

ЗЛОБИН ИГОРЬ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИОГЕННОГО
ЛЕЧЕНИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА, ОБУСЛОВЛЕННОГО
ОККЛЮЗИЕЙ ВЕН СЕТЧАТКИ**

14.01.07 – Глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2017

Работа выполнена в Иркутском филиале Федерального государственного автономного учреждения «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Щуко Андрей Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Будзинская Мария Викторовна – доктор медицинских наук, заведующая отделом клинических исследований в офтальмологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

Кожухов Арсений Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России».

Ведущая организация – Государственное бюджетное учреждение «Уфимский научно-исследовательский институт» глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан

Защита состоится «18» сентября 2017 года на заседании диссертационного совета Д.208.014.01 при ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке при ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России по адресу: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59А.

Автореферат разослан «___» _____ 2017г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Мушкова И.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС) и ее ветвей (ОВВС) занимает второе место среди приобретенных сосудистых глазных заболеваний после диабетической ретинопатии [Rogers S.L., 2010; Cugati S., 2006]. По объединенным данным демографических исследований, в совокупной популяции распространенность окклюзии вен сетчатки составляет от 1 до 2% людей старше 40 лет и встречается приблизительно у 16 миллионов человек во всем мире [Rogers S.L., 2010]. Исходы перенесенной окклюзии ретинальных вен приводят к стойкой инвалидизации примерно в 15% случаев [Танковский В.Э., 2000]. Это указывает на большую медико-социальную значимость данной патологии и необходимость дальнейшего изучения вопросов этиологии, патогенеза, профилактики и лечения этого заболевания.

Причиной данной сосудистой катастрофы является механическое препятствие кровотоку на уровне центральной вены сетчатки (ЦВС) или ее ветвей и может быть вызвана как внешним сдавлением пролегающей по соседству патологически измененной артерией, так и внутрисосудистыми факторами, такими как гиперкоагуляционный синдром и тромбофилии [Feist R.M., 1992; Napol Lecumberri J.J., 2013]. Возникшие тяжелые гемодинамические нарушения сопровождаются застойными явлениями в бассейне пораженной вены, что приводит к гипоксии, ишемии сетчатки различной степени, повреждению эндотелия сосудов с повышенной транссудацией жидкости в межклеточное пространство и формированию ретинального отека, наиболее выраженного в макулярной области [Rehak M., 2010].

Тяжесть постокклюзионных изменений напрямую зависит от степени ишемического повреждения сетчатки, которая выражается в площади ее поражения [Karia N., 2010]. В связи с этим, различными авторами были разработаны клинические классификации, суть которых заключалась не только в разделении окклюзий ретинальных вен по анатомической локализации, но и в делении на ишемический и неишемический типы [Hayreh S.S., 1990; Bloom S.M., 1991; Kolar P., 2016]. При этом ишемической окклюзия считается при площади зон неперфузии сетчатки более 10 диаметров диска зрительного нерва, что на практике далеко не всегда соответствует истинной клинической картине и не определяет функциональный прогноз. Гораздо большее значение в отношении прогнозирования ожидаемой остроты зрения в исходе заболевания имеет состояние капиллярного кровотока в макулярной области [Кацнельсон Л.А., 2008; Browning D.J., 2012], который оценить детально до сих пор не представлялось возможным. Таким образом, комплексная оценка ишемии сетчатки при ОВС, включающая в себя не только площадь и локализацию неперфузируемых зон, но и глубину ишемического повреждения, до сих пор отсутствует.

Не вызывает сомнений то, что подобное поражение сосудов должно сопровождаться каскадом иммунологических реакций, нарушая нормальное взаимодействие регуляторных механизмов в поврежденной ткани. Возникает определенный дисбаланс ангиогенных и воспалительных цитокинов, который, вероятно, во многом и определяет морфофункциональные нарушения органа зрения [Funk M., 2009; Noma H., 2005; Modi A., 2016].

Согласно многочисленным исследованиям, наиболее эффективным и безопасным методом лечения макулярного отека, возникшего вследствие обструкции ретинальных вен, является интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, в частности, ранибизумаба [Brown D.M., 2010; Kinge B., 2010; Campochiaro P.A., 2014; Gerding H., 2014]. Однако результаты монотерапии анти-VEGF антителами неоднозначны, что обуславливает необходимость и актуальность изучения внутриглазного цитокинового статуса у пациентов с ОВС и его изменение на фоне терапии ранибизумабом.

Цель

- разработать прогностические критерии эффективности анти-VEGF терапии и восстановления зрительных функций у больных с макулярным отеком, обусловленным ОВС.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ исходного соматического статуса, оценить степень структурных изменений нейроретинального комплекса, зрительных функций и баланса цитокинов во влаге передней камеры у пациентов с ОВС в группах, оппозитных по клиническому эффекту анти-VEGF терапии.
2. Изучить особенности капиллярного кровотока в макулярной зоне у больных с ОВС с помощью ОКТ-ангиографии и сопоставить с данными флюоресцентной ангиографии.
3. Провести сравнительный анализ изменения офтальмологического статуса и цитокинового профиля до и после однократной инъекции ранибизумаба, и на этой основе выявить наиболее информативные критерии, определяющие эффективность и резистентность к анти-VEGF терапии.
4. На основании сравнительного анализа исходного состояния пациентов, его изменения после однократного введения ранибизумаба, разработать прогностические критерии, определяющие возможность восстановления зрительных функций у пациентов с макулярным отеком при ОВС.
5. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных с ОВС.

Научная новизна

1. Впервые разработаны критерии эффективности анти-VEGF терапии и восстановления остроты зрения у больных с ОВС, позволяющие прогнозировать отдаленные результаты лечения на этапе первичной диагностики.
2. Новыми являются данные о том, что соматический статус пациентов с ОВС и недостаточным эффектом анти-VEGF терапии характеризуется более тяжелыми изменениями по сравнению с больными оппозитной группы: в 85% случаев наличием 4-й степени риска АГ, в каждом 4-м случае – перенесенным инфарктом миокарда и инсультом головного мозга, в каждом 3-м – наличием сахарного диабета, с выраженным изменением гемостаза и преволированием острофазовых показателей, играющих существенную роль в сосудистом воспалении и тромбообразовании.
3. Доказано, что восстановление зрительных функций у пациентов с ОВС определяется исходной площадью неперфузии в макуле, расширением перифовеальных аваскулярных зон в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях, плотностью капилляров в глубоком сосудистом сплетении по данным ОКТ-ангиографии, даже при сопоставимой площади зон периферической ишемии сетчатки.
4. Приоритетными являются данные о том, что у пациентов с ОВС цитокиновый статус внутриглазной влаги характеризуется не только повышением уровня VEGF, но и увеличением концентрации провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, MCP-1), более выраженное у больных с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии.
5. Установлено, что амплитуда b-волны ЭРГ и осцилляторный индекс, а так же их соотношение с показателями нормы, являются объективными прогностическими критериями эффективности анти-VEGF терапии, отражая степень и глубину ишемического повреждения сетчатки.
6. Применительно к проблематике диссертации, эффективно использован метод ОКТ-ангиографии, позволивший качественно и количественно определить исходную степень тяжести макулярной ишемии и ее изменение на фоне проводимого лечения.

Практическая значимость работы

1. Внедрение в клиническую практику метода ОКТ-ангиографии с определением плотности капиллярной сети и площади неперфузируемых зон в макулярной области позволяет повысить эффективность диагностики нарушений ретинального кровотока у больных с ОВС.
2. Полученные в работе данные ЭРГ в виде универсального индекса амплитуды b-волны и осцилляторных потенциалов обладают высокой достоверностью и могут быть использованы в качестве важного маркера ишемизации сетчатки.

3. Интравитреальные инъекции ранибизумаба при окклюзии ретинальных вен проводятся до ликвидации макулярного отека и далее в режиме «по потребности», при этом количество введений может варьировать от одной до ежемесячных инъекций в течение года.
4. Разработка и внедрение в клиническую практику критериев эффективности анти-VEGF терапии позволяет прогнозировать возможность восстановления зрительных функций, определять тактику ведения пациентов и ориентировать их в отношении последовательности и длительности анти-VEGF терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Тяжесть постокклюзионных изменений сетчатки у больных с ОВС определяется исходным цитокиновым статусом влаги передней камеры глаза, который представлен существенным увеличением концентрации ангиогенных (VEGF), провоспалительных (IL-6) цитокинов и хемокинов (MCP-1).
2. Возможность восстановления зрительных функций у пациентов с макулярным отеком, обусловленным ОВС, определяется степенью ишемии центральных отделов сетчатки и дисбалансом про-, противовоспалительных и регуляторных цитокинов, даже при сопоставимой концентрации VEGF во влаге передней камеры и площади зон периферической ишемии сетчатки.
3. Резистентность к интравитреальному введению ранибизумаба у больных с ОВС обусловлена недостаточным подавлением провоспалительных цитокинов, увеличением площади макулярной неперфузии и снижением плотности капиллярной сети в глубоком сосудистом сплетении сетчатки.

Внедрение в клиническую практику

Разработанные прогностические критерии эффективности анти-VEGF терапии у больных с ОВС внедрены в диагностический алгоритм обследования этих пациентов и применяются на практике в Иркутском, Хабаровском и Чебоксарском филиалах «МНТК Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Клинике глазных болезней Иркутского государственного медицинского университета, Университетской клинике Красноярского государственного медицинского университета.

Апробация работы

Основные положения диссертации обсуждены и доложены на расширенном заседании научно-медицинского совета Иркутского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и кафедры глазных болезней ГБОУ «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, 2015); на X научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии - 2012» (Москва, 2012), на X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения - 2012» (Москва, 2012), на конференции «Новые

технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе» (Хабаровск, 2012), на XI научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии - 2013» (Москва, 2013), на XII научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии - 2014» (Москва, 2014), на клинической конференции ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения РФ (Москва, 2014), на международной конференции «The 5th world Congress on Controversies in ophthalmology» (Лиссабон, Португалия, 2014), на XII Международной научной конференции офтальмологов Причерноморья «Инновационная офтальмология, «BSOS-XII – Sochi-2014» (Сочи, 2014), на X съезде офтальмологов России (Москва, 2015), на международной конференции «16th ESASO Retina Academy» (Эшторил, Португалия, 2016).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а также входящих в базу цитирования Scopus и Web of Science.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 17 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 203 библиографических источника, в том числе 52 отечественных и 151 иностранную публикацию.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Исследования в рамках представленной работы проводились на базе Иркутского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени акад. С.Н. Федорова» в период с 2013 по 2016 гг. Было обследовано 84 пациента с макулярным отеком на фоне окклюзии ретинальных вен в возрасте от 46 до 79 лет (средний возраст $60,7 \pm 7,5$ лет). Отношение мужчины:женщины – 1:2,2. Контрольную группу составили 30 пациентов, ориентированных на ленсэктомия с рефракционной целью с остротой зрения $\geq 0,8$, в возрасте от 49 до 71 года (средний возраст $60 \pm 6,1$ лет), с отношением мужчины:женщины – 1:0,8.

Согласно поставленной цели определения прогностических критериев эффективности анти-VEGF терапии пациентов с ОВС, было проведено проспективное нерандомизированное исследование, которое в рамках доказательной медицины является наиболее перспективным в плане прогнозирования эффекта лечения или характера течения заболевания.

Основными критериям включения в клиническую группу исследования было наличие макулярного отека на фоне ОВС, по длительности не превышающей 3-х месяцев, и отсутствие предшествующей терапии.

Обязательным условием было выполнение 2-х инъекций ингибитора ангиогенеза ранибизумаба в дозе 0,5 мг с интервалом в 1 месяц. Далее анти-VEGF терапия проводилась в режиме «по потребности».

До интравитреальной инъекции ранибизумаба больным с окклюзией ретинальных вен и перед хирургическим лечением у лиц контрольной группы проводилось всестороннее обследование, включающее оценку соматического статуса, анализ биохимических показателей крови, исследование офтальмологического статуса, электрофизиологических показателей и баланса цитокинов во влаге передней камеры.

Через месяц, перед повторной инъекцией ранибизумаба, всем пациентам с ОВС проводилось исследование офтальмологического статуса, электрофизиологических показателей и баланса цитокинов во влаге передней камеры с включением тех же методов диагностики, которые использовались при первичном обследовании.

В зависимости от степени изменения остроты зрения, являющейся по данным Shapiro A. (2014), Back R.W., Maguire M.G., Bressler N.M. (2010) основным критерием оценки эффективности в клинических исследованиях, и определяемой на фороптере с предъявлением опто типов ETDRS, через 1 месяц после первой инъекции ранибизумаба все пациенты были разделены на 2 группы – с достаточным (1-ая группа) и недостаточным (2-ая группа) клиническим эффектом.

Первую группу составили 53 человека, критериями включения в которую было повышение максимально скорректированной остроты зрения: на 0,1 и более (в случаях исходной остроты зрения 0,1 и выше) или на 0,05 и более (в случаях исходной остроты зрения ниже 0,1), что расценивалось как достаточный

клинический эффект. Средний возраст пациентов $60,1 \pm 5,4$ лет, соотношение мужчин и женщин 1:2,5.

Вторую группу составил 31 пациент с недостаточным эффектом лечения. Критерием включения в эту группу было снижение остроты зрения, либо отсутствие его повышения на 0,05 (в случаях исходной остроты зрения ниже 0,1), или на 0,1 (в случаях исходной остроты зрения 0,1 и выше). Средний возраст пациентов этой группы был $62,3 \pm 6,3$ года, соотношение мужчин и женщин 1:2,1.

На момент первичного обследования срок возникновения ОВС был сопоставим в обеих группах – от 3 недель до 3 месяцев и составлял в среднем $45,4 \pm 18,6$ дней в 1-ой группе и $52,6 \pm 16,2$ во 2-ой ($P > 0,05$).

Необходимо отметить, что среди всех 84 пациентов у 33 человек была выявлена окклюзия центральной вены сетчатки, а у 51 – окклюзия темпоральной ветви. Однако в связи с общей этиологией, патогенезом и подходами к лечению данного патологического состояния, дополнительное разделение пациентов по локализации окклюзии не проводилось.

Пациенты находились под постоянным наблюдением не менее 12 месяцев с кратностью обследования 1 раз в месяц.

Отдаленный результат оценивался через 12 месяцев. Учитывалась острота зрения, толщина сетчатки в макулярной зоне, состояние капиллярного кровотока сетчатки, а так же количество проведенных инъекций анти-VEGF препарата.

Сравнительный анализ полученных результатов проводился по следующей схеме:



Рисунок 1 – Схема сравнительного анализа результатов исследований

Метод лечения и забор материала для исследования

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Информированное согласие на проведение операции, забор внутриглазной жидкости, а также использование данных исследования в научных целях, было получено от каждого пациента.

Всем пациентам с окклюзией вен сетчатки с лечебной целью проводилось интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза ранибизумаба в дозе 0,5 мг.

Для исключения стороннего влияния на внутриглазной цитокиновый статус, в предоперационной подготовке не назначались антибактериальные и противовоспалительные препараты. За 30 минут до инъекции достигался медикаментозный мидриаз путем двукратного закапывания комбинированного препарата мидримакс.

После осуществления эпibuльбарной анестезии, операционная поверхность обрабатывалась 5% раствором повидон-йода.

Непосредственно перед инъекцией выполнялся парацентез передней камеры одноразовым кератомом 1,0 мм. Для последующего проведения иммунологического исследования, у каждого пациента забирали влагу передней камеры в количестве 100-150 мкл с помощью инсулинового шприца с иглой 30-gauge. Затем жидкость помещали в стерильную пробирку и отправляли в морозильную камеру с температурой -80°C до лабораторного анализа. Сроки хранения материала не превышали 6 месяцев.

Сразу после забора материала выполняли инъекцию ранибизумаба по стандартной технологии. Послеоперационный период у всех пациентов протекал без особенностей, осложнений ни в одном случае зафиксировано не было.

В дальнейшем, через 1 месяц, всем пациентам снова осуществляли забор внутриглазной жидкости перед повторной инъекцией ранибизумаба.

Забор образцов влаги передней камеры в контрольной группе осуществляли идентичным способом, перед началом хирургической операции, однократно.

Лабораторное исследование образцов производилось в течение 6 месяцев от момента забора.

Методы исследования

Всем пациентам и лицам группы контроля проводили комплексное офтальмологическое обследование, включающее определение остроты зрения вдаль, поля зрения методом кинетической микрокампиметрии с определением средней световой чувствительности сетчатки (MS), биомикроскопию переднего отрезка глаза, прямую и обратную бинокулярную офтальмоскопию, кераторефрактометрию, ультразвуковое А-сканирование, тонометрию;

проводились ЭФИ по стандартам ISCEV. В работе использовались высокоинформативные методы визуализации состояния глазных структур: оптическая когерентная томография, в том числе в режиме ангиографии (Optovue XR Avanti) с определением толщины сетчатки в макулярной зоне, расчетом плотности капиллярной сети и площади зон неперфузии; флуоресцентная ангиография (фундус-камера «Торсон» TRC-50DX).

Методы исследования соматического статуса. Биохимический анализ включал определение в сыворотке крови уровня общего холестерина, фракций липопротеидов (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП), триглицеридов, глюкозы и трансаминаз (АлТ, АсТ). Рассчитывался индекс атерогенности, исследовались показатели свертывания и тромбообразования. Определялись острофазовые показатели: уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) и фибриноген.

Исследование цитокинового статуса влаги передней камеры. Иммунологические исследования (протеомный мультиплексный анализ влаги передней камеры с определением содержания цитокинов) выполнялись на базе лаборатории клеточной иммунотерапии Клиники иммунопатологии Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии (г. Новосибирск).

Для определения уровня цитокинов в исследуемых образцах влаги передней камеры использовался метод протеомного мультиплексного анализа. Концентрацию 27 цитокинов человека (IL-1 β , RAIL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17A, Eotaxin, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF) оценивали с помощью метода проточной флуориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем human 27-Plex, в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов исследования был проведен с помощью пакета современных статистических компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и Statistica 6.0 и включал следующие этапы:

1. Дескриптивный анализ (описательная статистика результатов исследований) с определением среднего значения (M), стандартного отклонения (s). Вариационные ряды сравнивались с применением критерия Манна-Уитни, критерия Уилкоксона и Z-критерия. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% ($P < 0,05$).
2. Многофакторный дискриминантный анализ, выявляющий наиболее информативные критерии, определяющие различия между исследуемыми группами.
3. Многофакторный регрессионный анализ (установления причинной связи).
4. Корреляционный анализ по методу Спирмена, позволяющий определить фактическую степень параллелизма между двумя количественными рядами

изучаемых признаков и оценить тесноту установленной связи с помощью количественно выраженного коэффициента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что соматический статус пациентов с ОВС характеризовал высокий риск развития ишемических окклюзивных поражений. Более тяжелые изменения были выявлены у пациентов с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии: в 85% случаев диагностирована 3-4 степень риска АГ, в каждом 4-ом случае перенесенный инфаркт миокарда и инсульт головного мозга, в каждом 3-м – наличие сахарного диабета с нарушениями липидного статуса и превалированием острофазовых показателей, играющих роль в воспалении и тромбообразовании.

Распределение пациентов по локализации окклюзии было следующим. В 1-ой группе (с достаточным клиническим эффектом) в 66% случаев преобладала окклюзия темпоральных ветвей, а во 2-ой (в 65% случаев) – окклюзия центральной вены сетчатки, но в 34% случаев пациенты с достаточным и недостаточным клиническим эффектом были сопоставимы по топографической локализации тромбоза.

Сравнительный анализ по площади периферической ишемии сетчатки показал, что во 2-ой группе не было пациентов с сохраненной перфузией, а тяжелая степень ишемии (более 10 ДД) выявлена в 52% случаев, что в 7 раз превышало данный показатель в 1-ой клинической группе. В то же время, в 45% случаев пациенты обеих клинических групп имели равную площадь периферической ретинальной ишемии (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительный анализ площади периферической ишемии сетчатки у пациентов с ОВС

Признак		1 группа, n=53		2 группа, n=31		Контроль, n=30
		Человек	%	Человек	%	
Площадь зон неперфузии сетчатки, в диаметрах ДЗН	До 2	16	30,2	-	-	-
	От 2 до 5	25	47,2*	7	22,6	-
	От 5 до 10	8	15,1	8	25,8	-
	Более 10	4	7,5	16	51,6*	-

* $P < 0,05$ (Z-критерий)

Толщина сетчатки в зоне фовеа у пациентов с окклюзией ретинальных вен варьировала от 320 до 1540 мкм. При этом у пациентов, показавших положительный эффект лечения, исходный фовеальный отек в большинстве случаев был до 700 мкм, в то время как у больных с недостаточным эффектом, напротив, чаще встречался отек от 700 мкм и выше. Важным являлся факт, что высокий отек (более 700 мкм) отмечался в обеих клинических группах: у каждого

третьего пациента в 1-ой группе (32%) и в 77,4% во 2-ой группе. Несмотря на это, в 55% случаев показатели толщины сетчатки в обеих группах были сопоставимы (Рисунок 2).

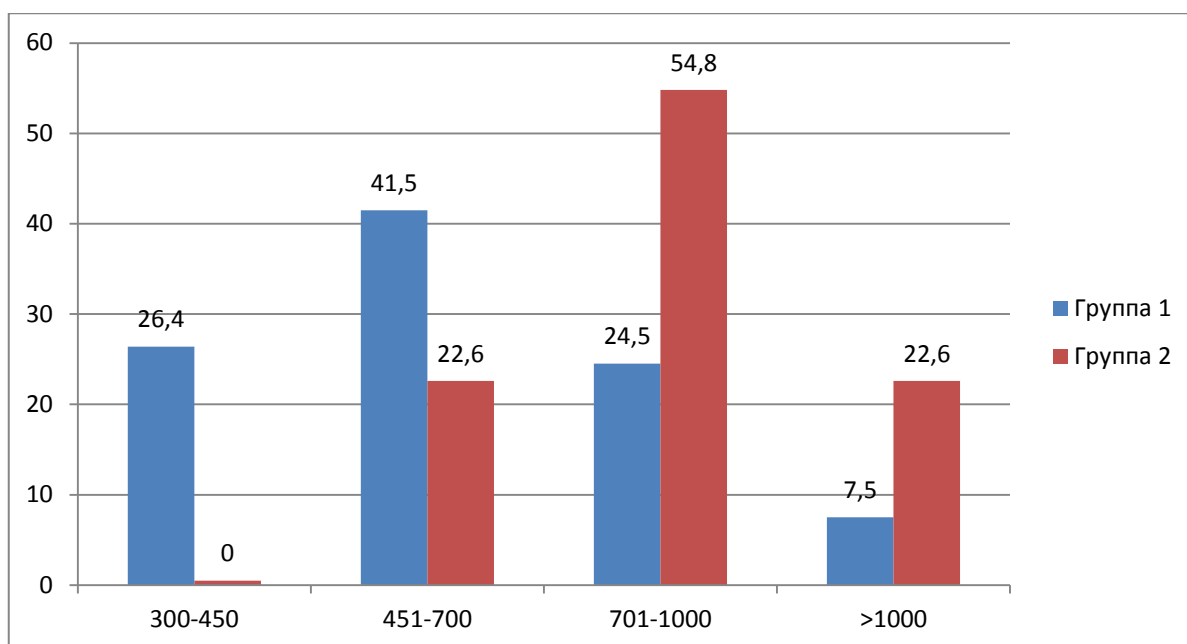


Рисунок 2 – Распределение пациентов по толщине сетчатки в зоне фовеа, в %.
Ось абсцисс – толщина сетчатки, мкм; ось ординат – доля пациентов, в %

Таким образом, топографическая локализация окклюзии, площадь периферической ишемии и высота макулярного отека были идентичны у каждого третьего пациента в оппозитных группах, что не позволило использовать данные показатели в качестве прогностических критериев.

С целью дальнейшего диагностического поиска, всем пациентам была проведена ОКТ-ангиография, которая позволила не только выявить, но и количественно оценить изменения макулярного кровотока в отдельных сегментах и слоях сетчатки.

У пациентов обеих групп было выявлено снижение плотности капиллярной сети в поверхностном и глубоком сплетении, а так же расширение аваскулярной зоны фовеа и увеличение площади парафовеальной неперфузии. В группе с достаточным эффектом снижение капиллярной плотности произошло на 16-18%, а в оппозитной группе – более чем на 37%. При этом площадь аваскулярной зоны в 1-ой группе в 2,5 раза превышала контрольные значения, не превышая $1,5 \text{ мм}^2$, что соответствовало по площади четверти перифовеолярного кольца. Во 2-ой группе увеличение площади неперфузии в 4,5 раза превышало половину перифовеолярного ложа, составляя в среднем $2,21 \pm 0,17 \text{ мм}^2$ (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели ОКТ-ангиографии макулярной области у пациентов с ОВС (M±s)

Показатель	1 группа, n=53	2 группа, n=31	Контроль, n=30	P, Манна -Уитни
	1	2	3	
Плотность капиллярной сети в поверхностном сосудистом сплетении, %	45,35 ± 3,91	34,02 ± 2,98	54,17 ± 1,94	1-2 < 0,05 1-3 < 0,05 2-3 < 0,01
Плотность капиллярной сети в глубоком сосудистом сплетении, %	45,91 ± 3,87	34,52 ± 2,75	55,64 ± 1,34	1-2 < 0,05 1-3 < 0,05 2-3 < 0,01
Площадь капиллярной неперфузии в параfoвеа, мм ²	1,23 ± 0,39	2,21 ± 0,17	0,48 ± 0,11	1-2 < 0,01

Подобное ухудшение макулярного кровотока сопровождалось снижением функциональной активности фоторецепторов и глиальной ткани, о чем свидетельствовали данные изменения остроты зрения и ЭРГ (Таблица 3).

Так, острота зрения в 1-ой группе в среднем составила 0,19±0,18, а у пациентов 2-ой группы – 0,04±0,05. Выявлено также существенное снижение периметрического индекса MS в клинических группах, по сравнению с группой контроля, отражающего выраженную депрессию световой чувствительности сетчатки у пациентов с окклюзией ретинальных вен. При анализе данных ЭРГ, наиболее показательными были изменения амплитуд b-волны и осцилляторных потенциалов, которые являются основными маркерами ретинальной ишемии. Для стратификации полученных данных, проводился расчет универсального системного индекса по соотношению амплитуды b-волны и амплитуды ОП к соответствующим значениям группы контроля.

Таблица 3 – Характеристика изменения зрительных функций у пациентов с ОВС (M±s)

Показатель	1 группа, n=53	2 группа, n=31	Контроль, n=30	P, Манна-Уитни
	1	2	3	
Острота зрения	0,19±0,18	0,04±0,05	0,91±0,11	1-2<0,05 1-3<0,001 2-3<0,001
Средняя световая чувствительность сетчатки (MS), дБ	19,19±5,11	9,22±9,93	28,48±1,79	1-2<0,01 1-3<0,01 2-3<0,01
Амплитуда b-волны ЭРГ, мкВ (универсальный индекс)	111,55±11,52 (0,7)	87,95±13,36 (0,4-0,65)	148,62±16,8	1-2<0,05 1-3<0,01 2-3<0,01
Осцилляторный индекс, мкВ (универсальный индекс)	22,76±4,35 (>0,25)	11,76±2,37 (<0,2)	67,65±12,24	1-2<0,005 1-3<0,005 2-3<0,001

У пациентов с положительным клиническим эффектом индекс b-волны был равен 0,7 и более, а индекс осцилляторных потенциалов превышал 0,25.

У пациентов оппозитной группы индекс b-волны варьировал от 0,4 до 0,65, а осцилляторный индекс во 2 группе был ниже 0,2, что свидетельствовало о грубых нарушениях функционирования как внутреннего плексиформного, так и внутреннего ядерного слоев у пациентов с недостаточным клиническим эффектом.

Проведенный далее корреляционный анализ всей совокупности показателей офтальмологического статуса пациентов показал, что корреляционные взаимоотношения в 1-ой и 2-ой группах согласовывались между собой по изучаемым параметрам, однако теснота полученных взаимосвязей у пациентов 1-ой группы с достаточным эффектом была несколько ниже. Необходимо отметить, что более тесные прямые взаимосвязи у пациентов с достаточным эффектом терапии выявлены между остротой зрения и плеядой характеристик ангио-ОКТ: площадью неперфузии в макулярной зоне и плотностью поверхностной ($r=0,83$) и глубокой ($r=0,84$) капиллярной сети. Кроме того, выявлены тесные обратные корреляционные связи между плотностью капиллярной сети в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях с толщиной сетчатки в макулярной ($r=-0,78$) зоне. Это является доказательством того, что в механизмах формирования макулярного отека и у больных с достаточным эффектом лечения весомую роль играет не только патологическая проницаемость, но и окклюзия перифовеальных капилляров. У пациентов же с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии исходное состояние характеризовалось совокупностью согласованных нарушений капиллярного кровотока и электрофизиологических показателей, характеризующих в целом степень и глубину ишемического повреждения сетчатки. Ожидаемо высокие отрицательные корреляционные связи обнаружены между характеристиками центрального зрения (острота зрения, периметрический индекс MS) и структурными показателями сетчатки (толщиной сетчатки в фовеа ($r=-0,76$)). Кроме того, тесные прямые корреляции были выявлены между значениями остроты зрения, MS и ЭФИ-параметрами, характеризующими в известной степени ишемическое повреждение сетчатки: амплитудой a-волны ($r=0,62$), b-волны ($r=0,74$) ЭРГ и осцилляторных потенциалов ($r=0,78$). Максимальное количество тесных корреляций выявлено между периметрическим показателем MS, плеядами электрофизиологических параметров и характеристик капиллярного кровотока в макулярной зоне – плотностью капиллярной сети поверхностного сосудистого сплетения ($r=0,68$) и глубокого сосудистого сплетения ($r=0,68$) по данным ОКТА. Важно, что увеличение площади неперфузии согласуется со снижением амплитуды вышеперечисленных показателей ЭФИ: с амплитудой a-волны ($r=-0,6$), амплитудой b-волны ($r=-0,81$), амплитудой осцилляторных потенциалов ($r=-0,87$) и критерием MS ($r=-0,68$).

На следующем этапе работы было проведено исследование баланса цитокинов во влаге передней камеры методом мультиплекс с целью наиболее полного выяснения механизмов эффективности и резистентности к анти-VEGF

терапии. Статистически значимые изменения, по сравнению с группой контроля, произошли в уровне 11-ти цитокинов. Исходно, до начала лечения, в первую очередь регистрировался дисбаланс ростовых факторов. Выявлено 14-кратное увеличение уровня VEGF в группе недостаточного эффекта и 6-кратное у пациентов с положительным ответом на антиангиогенную терапию.

Из пула провоспалительных цитокинов и хемокинов в обеих клинических группах была значительно увеличена концентрация IL-8, IL-12p70 и MCP-1.

Статистически достоверная разница в концентрации IL-6 по сравнению с контролем наблюдалась только в группе с недостаточным эффектом лечения.

Исходная концентрация IL-6 и IL-12p70 была увеличена более чем в 5 раз у пациентов 2 группы по сравнению с контролем. Концентрация IL-8 была повышена у пациентов 1-й группы в 4 раза, во 2-й группе – более чем в 6 раз по сравнению с контролем. MCP-1 превышал показатели контроля в 4 раза в группе с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии и практически в 2 раза в группе с достаточным эффектом. Хемокин IP-10 был увеличен практически в 6 раз у пациентов 2 группы по сравнению с контролем. Кроме того, у больных с ОВС отмечалось многократное увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и IL-13. Необходимо отметить, что в группе с достаточным эффектом преобладали цитокины противовоспалительного действия, а в группе с недостаточным эффектом – провоспалительные цитокины.

Далее, для определения наиболее значимых ЦК, определяющих эффективность или резистентность к анти-VEGF терапии, был проведен многофакторный дискриминантный анализ. Установлено, что степень выраженности постокклюзионных изменений, индуцируемых ретинальной ишемией, обусловлена в первую очередь экспрессией цитокинов, обеспечивающих каскад воспалительных реакций. Наиболее информативными показателями, отличающими две группы по содержанию цитокинов, были хемокины MCP-1, IL-8, MIP-1 β , а также провоспалительный цитокин IL-12p70 (Таблица 4).

Таблица 4 – Признаки дискриминации исходного состояния пациентов 1-ой и 2-ой клинических групп

Показатель	F-критерий	Уровень достоверности, <i>P</i>	Вклад показателя, %
MCP-1	18,69	<0,00005	25
IL-8	15,29	<0,0005	24
IL-12p70	11,09	<0,005	22
MIP-1 β	4,12	<0,05	12

Задачей следующего этапа работы было оценить изменения офтальмологического статуса и баланса цитокинов в ответ на однократное введение ранибизумаба. Было выявлено, что интравитреальное введение анти-

VEGF препарата сопровождалось значительным снижением макулярного отека у всех пациентов с ОВС. При этом, толщина сетчатки у пациентов обеих групп снизилась почти вдвое, но полная резорбция МО произошла в 38% случаев в 1-ой группе и только у 6% во 2-ой. Кроме того, толщина фовеальной сетчатки во 2-ой группе превышала показатель 1-ой клинической группы в среднем на 100 мкм.

Принципиальных изменений по данным ФАГ до и после инъекции ранибизумаба, выявлено не было.

Данные ОКТ-ангиографии убедительно продемонстрировали, что однократная инъекция ранибизумаба не оказывает позитивного влияния на ретинальный кровоток. У пациентов с недостаточным клиническим эффектом наблюдалось достоверное расширение неперфузируемых зон в глубоком сосудистом сплетении с $2,21 \pm 0,17 \text{ мм}^2$ до $2,44 \pm 0,26 \text{ мм}^2$ ($P < 0,05$). Кроме того, у этих пациентов выявлено существенное снижение плотности капиллярной сети в глубоком сосудистом сплетении с $34,52 \pm 2,75\%$ до $30,48 \pm 3,24\%$ ($P < 0,01$) (Рисунок 3).

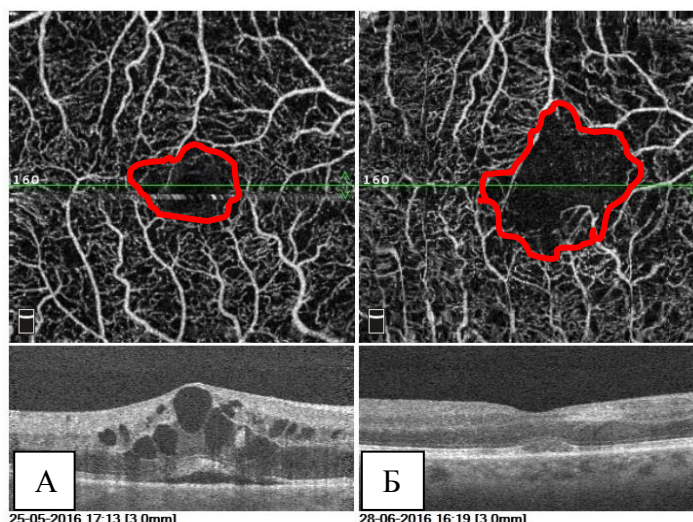


Рисунок 3 – Динамический скан ОКТ-ангиографии пациента с ОЦВС:
А – до лечения; В – через 1 месяц после интравитреального введения ранибизумаба. Расширение аваскулярной зоны выделено красным.

Снижение макулярного отека сопровождалось повышением остроты зрения у пациентов 1-ой группы в 2 раза - до 0,4, во 2-ой группе - недостоверное повышение на 0,02.

Электроретинографические показатели на фоне лечения ранибизумабом в целом продемонстрировали не выраженные, но все же положительные изменения. Так, в обеих клинических группах произошло достоверное увеличение амплитуд а-волны ЭРГ, что свидетельствует об улучшении состояния рецепторного слоя сетчатки на фоне ее прилегания и снижения отека. Достоверное повышение амплитуды b-волны, отражающей степень ишемизации сетчатки, произошло только у пациентов 1-ой клинической группы.

Для выяснения механизмов действия ранибизумаба на основные регуляторы иммунологических реакций, обуславливающих различный клинический эффект у пациентов с венозной окклюзией, был проведен сравнительный анализ изменения концентрации цитокинов во влаге передней камеры. Как и ожидалось, после инъекции ранибизумаба наибольшие изменения произошли в концентрации VEGF: в 1 группе произошло его снижение в 12, а во 2-ой – в 5 раз. Примечательно, что концентрация VEGF в 1 группе, после инъекции, оказалась вдвое ниже, чем в контроле, в то время как во 2 группе, несмотря на его мощное подавление, в 3 раза превышала контрольные значения.

Кроме того, у пациентов с достаточным клиническим эффектом концентрация цитокинов, обладающих про- и противовоспалительным действием, приблизилась к показателям группы контроля, а уровень IL-6 и хемокинов стал существенно ниже, чем в контрольной группе, что во многом объясняет полученный клинический эффект.

В группе же с недостаточным эффектом, несмотря на снижение концентрации большинства цитокинов, их фактический уровень превышал показатели группы контроля. То есть, запущенные эффекты стимулирования хемотаксиса, а также активация провоспалительного IL-6 и хемокина MCP-1, указывают на хронизацию воспалительного процесса у пациентов 2-ой клинической группы.

Дискриминантный анализ всей совокупности признаков, полученных при оценке изменения офтальмологического статуса и баланса цитокинов в ответ на интравитреальное введение ранибизумаба, показал, что между исследуемыми группами имеются различия не только по изменению остроты зрения, которая была основным критерием деления пациентов на 2 клинические группы, но и по характеристикам, определяющим степень ретинальной ишемии и воспалительной реакции.

Важнейшими факторами по F-критерию и вкладу показателей в уравнение канонической величины, явились хемокины MCP-1, IL-8, а так же VEGF и провоспалительный IL-6. Кроме того, различный клинический эффект определялся площадью капиллярной неперфузии в параfoвеа и глубиной ишемических повреждений сетчатки, объективно отраженных амплитудой b-волны ЭРГ.

Выявление в ходе исследования наиболее информативных цитокинов, отражающих степень ишемии и воспалительной реакции у данной категории больных (VEGF, IL-6, MCP-1), позволяет в дальнейшем, при необходимости, проводить исследования баланса этих цитокинов без использования мультиплексного метода (с помощью реакции ИФА) на стартовом этапе анти-VEGF терапии.

В целом, опираясь на данные, полученные при оценке исходного офтальмологического статуса и баланса цитокинов, а также их изменения в ответ на интравитреальное введение ранибизумаба, были разработаны прогностические

критерии, определяющие возможность восстановления зрительных функций у пациентов с ОВС:

Прогностические критерии достаточного клинического эффекта анти-VEGF терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки:

- Исходная площадь капиллярной неперфузии в макуле по данным ОКТ-ангиографии от 0,3 до 1,5 мм², или не более 1/4 площади перифовеальной зоны по данным ФАГ;
- Соотношение амплитуды b-волны к норме 0,7 и выше;
- Соотношение амплитуды осцилляторных потенциалов к норме более 0,3;
- Уровень VEGF во влаге передней камеры менее 1000 пг/мл;
- Уровень IL-6 во влаге передней камеры менее 150 пг/мл;
- Уровень MCP-1 во влаге передней камеры менее 450 пг/мл.

Прогностические критерии недостаточного клинического эффекта анти-VEGF терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки:

- Исходная площадь капиллярной неперфузии в макуле по данным ОКТ-ангиографии от 1,8 мм² и более, или 1/3 площади перифовеальной зоны и более по данным ФАГ;
- Соотношение амплитуды b-волны к норме менее 0,6;
- Соотношение амплитуды осцилляторных потенциалов к норме менее 0,2;
- Уровень VEGF во влаге передней камеры более 1000 пг/мл;
- Уровень IL-6 во влаге передней камеры более 150 пг/мл;
- Уровень MCP-1 во влаге передней камеры более 450 пг/мл.

Для определения возможности использования разработанных критериев в клинической практике, на следующем этапе проводился сравнительный анализ данных, полученных через 12 месяцев.

Из 53-х пациентов 1-ой группы (с достаточным клиническим эффектом) в 32-х случаях для полной резорбции макулярного отека и стабилизации патологического процесса потребовалось в среднем 2,0 инъекции ранибизумаба. В 21-м случае персистирующий макулярный отек и нарастание ретинальной ишемии потребовало, кроме анти-VEGF терапии, проведение дополнительных инъекций и/или лазерного лечения.

В группе с недостаточным клиническим эффектом понадобилось в среднем 9,4 инъекций ранибизумаба за 12 месяцев. Из 31-го пациента 2-ой группы монотерапия ранибизумабом проводилась лишь у 14-ти пациентов. В остальных случаях анти-VEGF терапия также сочеталась с лазерным лечением.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения и эффективности первой инъекции ранибизумаба проводился только у пациентов с монотерапией лувентисом.

В качестве критериев оценки эффективности лечебных мероприятий были выбраны острота зрения, толщина сетчатки в фовеа, площадь неперфузии

перифовеальной зоны по данным ангио-ОКТ и данные ЭРГ – амплитуда b-волны и осцилляторных потенциалов.

У пациентов 1-ой группы в течение года произошло существенное улучшение зрения с $0,24 \pm 0,12$ до $0,54 \pm 0,22$ ($P < 0,01$). К 12 месяцам толщина сетчатки достигла показателей группы контроля. Амплитудные показатели b-волны ЭРГ достоверно улучшились с $116,58 \pm 12,36$ до $128,2 \pm 15,23$ мкВ ($P < 0,05$). Позитивная динамика в изменении осцилляторных потенциалов была не столь выражена и через 12 месяцев значимого улучшения не произошло. Не выявлено и достоверных изменений площади неперфузируемых зон сетчатки за весь период наблюдения. В целом, данная положительная динамика наблюдалась у всех пациентов с монотерапией ранибизумабом. Из оставшихся 21 пациента, у которых, кроме анти-VEGF терапии, применялось лазерное лечение, стабилизация или повышение остроты зрения через 12 месяцев было выявлено в 14 случаях. В 7 случаях отмечено снижение зрительных функций за счет нарастания ишемии и расширения неперфузируемых зон сетчатки в центральных и периферических отделах. То есть разработанные прогностические критерии не позволили предопределить отдаленный функциональный результат лечения лишь у 7 пациентов из 53.

У 14 пациентов 2-ой группы с моно-анти-VEGF терапией достоверных изменений зрительных функций не произошло. В 71,4% случаев сохранялся персистирующий макулярный отек. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению амплитуд осцилляторных потенциалов и b-волны ЭРГ, что объясняется прогрессирующей ишемизацией сетчатки. Площадь капиллярной неперфузии в макулярной зоне за 12 месяцев возросла с $2,22 \pm 0,14$ до $2,62 \pm 0,31$ мм² ($P < 0,05$). У оставшихся пациентов с комбинированным лечением положительных сдвигов в исследуемых параметрах также выявлено не было.

В целом, достаточный структурный и функциональный эффект лечения был достигнут в 55% случаев в течение 12 месяцев наблюдения: из них 58% на моно-анти-VEGF терапии, 42% при комбинированном лечении ОВС.

В 45% случаев восстановления остроты зрения не произошло.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют расширить представления о механизмах постокклюзионных изменений, причинах недостаточного восстановления зрения и эффекта анти-VEGF терапии в целом. Внедрение разработанных прогностических критериев в алгоритм диагностики больных с ОВС повышает точность оценки степени ишемии центральных отделов сетчатки, определяя тем самым возможность восстановления зрительных функций, а также позволяет ориентировать пациентов в отношении последовательности и длительности анти-VEGF терапии.

Выводы

1. Соматическое здоровье пациентов с ОВС с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии характеризуется наличием в 85% случаев высокой степени риска сердечно-сосудистых осложнений, повышением в 2 раза концентрации hs-CRP и фибриногена, по сравнению с группой контроля.
2. Несмотря на значительные различия исходного офтальмологического статуса пациентов с ОВС в группах с достаточным и недостаточным клиническим эффектом, в 25% случаев имелись сопоставимые данные остроты зрения, в 30% толщины сетчатки, в 45% - площади периферической ретинальной ишемии, что не позволило использовать данные показатели в качестве прогностических критериев.
3. Выявлено снижение плотности капиллярной сети в поверхностном и глубоком сосудистом сплетении на 16-18% у больных с достаточным клиническим эффектом и на 37-38% у пациентов оппозитной группы, а также наличие капиллярной неперфузии в парафовеальной зоне, превышающей контрольные значения в 2,5 и 4,5 раза, соответственно.
4. Универсальный индекс амплитуды b-волны ЭРГ составил 0,7 и выше, ОП 0,25 - 0,4 у пациентов с достаточным эффектом терапии; в оппозитной группе индекс b-волны варьировал от 0,4 до 0,65, а индекс ОП не превышал 0,2.
5. Дисбаланс цитокинов во влаге передней камеры у больных с ОВС с недостаточным эффектом анти-VEGF терапии характеризовался повышением исходной концентрации VEGF в 2,5 раза, IL-6 – в 3 раза, MCP-1 – в 2,2 раза, IL-8 – в 4 раза, IL-12p70 – в 1,5 раза и IP-10 – в 5 раз по сравнению с оппозитной клинической группой, что указывает на значительную выраженность воспалительного процесса.
6. Наиболее информативными критериями различия 2-х клинических групп после однократной инъекции ранибизумаба, подтвержденными данными многофакторного статистического анализа, были: острота зрения, провоспалительные ЦК и хемокины, VEGF, амплитуда b-волны ЭРГ и площадь макулярной неперфузии, с разных позиций отражающие степень и глубину ретинальной ишемии и воспалительной реакции.
7. Прогностическими критериями, определяющими возможность восстановления зрительных функций у пациентов с ОВС, являются: исходная площадь капиллярной неперфузии в парафовеальной зоне по данным ОКТ-ангиографии от 0,3 до 1,5 мм²; соотношение к контролю амплитуды b-волны ЭРГ $\geq 0,7$ и осцилляторных потенциалов $\geq 0,3$; уровень VEGF <1000 пг/мл, IL-6 <150 пг/мл и MCP-1 <450 пг/мл во влаге передней камеры.
8. Достаточный структурный и функциональный эффект лечения был достигнут в 55% случаев в течение 12 месяцев наблюдения: из них 58% на моно-анти-VEGF терапии, 42% при комбинированном лечении ОВС; у 45%

пациентов восстановления остроты зрения не произошло, что соответствовало исходному прогнозу.

Практические рекомендации

1. Использование метода ОКТ-ангиографии в алгоритме диагностики и мониторинга больных с ОВС позволяет с высокой точностью оценить степень ишемии центральных отделов сетчатки и тем самым повысить точность прогноза восстановления зрительных функций.
2. Интравитреальные инъекции ранибизумаба при окклюзии ретинальных вен проводятся до ликвидации макулярного отека и далее в режиме «по потребности», при этом количество введений может варьировать от одной до ежемесячных инъекций в течение года.
3. Определение на этапе первичной диагностики степени ишемии макулярной зоны по данным ОКТ-ангиографии, соотношению амплитуды b-волны ЭРГ и осцилляторных потенциалов к норме позволяет повысить эффективность лечения, а также ориентировать пациентов в отношении последовательности и длительности анти-VEGF терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации

1. Зайцева Н.В., Злобин И.В., Бурий В.В. Современные подходы к лечению сосудистых и неоваскулярных поражений сетчатки // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2011.- № 6 (82) – С. 35-38
2. Щуко А.Г., Зайцева Н.В., Злобин И.В., Малышев В.В. Ингибиторы ангиогенеза в лечении различных видов сосудистой и неоваскулярной патологии глаза // Офтальмохирургия, 2012.- № 2 – С.30-35
3. Щуко А.Г., Зайцева Н.В., Злобин И.В., Шевела Е.Я., Юрьева Т.Н., Изменение уровня внутриглазных цитокинов у пациентов с сосудистой и неоваскулярной патологией сетчатки в зависимости от активности патологического процесса // Вестник офтальмологии, 2013.- т.129.- № 3.- С.74-77
4. Щуко А.Г., Злобин И.В., Юрьева Т.Н., Михалевич И.М. Комплексная оценка факторов риска окклюзии ретинальных вен и разработка классификационных критериев ишемии сетчатки // Вестник офтальмологии, 2014.- № 5.- С.54-59
5. Щуко А.Г., Злобин И.В., Юрьева Т.Н., Останин А.А., Черных Е.Р. Дисбаланс внутриглазных цитокинов при окклюзии вен сетчатки и его взаимосвязь с эффективностью антиангиогенной терапии // Вестник офтальмологии, 2015.- № 2.- С.50-58

Публикации в изданиях, входящих в базу цитирования Scopus и Web of Science

1. Shchuko A.G., Zaytseva N.V., Zlobin I.V. Intraocular Cytokines Concentrations in Patients with different levels of activity of retinal pathologies // *Ophthalmologica: the european retina journal*; 13th ESASO Retina Academy, Istanbul, Turkey 2014.- p.29-30
2. Shchuko A.G., Zlobin I.V., Iureva T.N., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Mikhalevich I.M. Intraocular cytokines in retinal vein occlusion and its relation to the efficiency of anti-vascular endothelial growth factor therapy // *Indian J Ophthalmol*. 2015 Dec; 63(12):905-11.
3. Shchuko A., Zlobin I., Iureva T. Prognostic Criteria of Anti-VEGF Therapy Efficacy in Retinal Vein Occlusion // *Abstracts, ESASO (16th) Retina Academy, Estoril Portugal, 2016. Ophthalmic Research (suppl. 1), 2016.- № 56.- p.18.*

Список сокращений

Eotaxin - эотаксин	IL-9 – интерлейкин-9
FGF – фактор роста фибробластов	IP-10 – протеин индуцированный интерфероном гамма
G-CSF - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1
GM-CSF - гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор	MIP-1 α – макрофагальный воспалительный протеин-1 альфа
hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок	MIP-1 β – макрофагальный воспалительный протеин-1 бета
ICAM-1 – молекула клеточной адгезии-1	MS – средняя световая чувствительность сетчатки (mean sensitivity)
IFN- γ – интерферон гамма	NGF – фактор роста нервов
IGF – инсулиноподобный фактор роста	PDGF-BB – тромбоцитарный фактор роста
IL-10 – интерлейкин-10	RAIL-1 – рецепторный антагонист интерлейкина-1
IL-12p70 – интерлейкин-12	RANTES - хемокин, выделяемый Т-клетками при активации
IL-13 – интерлейкин-13	TGF - трансформирующий ростовой фактор
IL-15 – интерлейкин-15	TNF- α – фактор некроза опухоли альфа
IL-17 – интерлейкин-17	VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor)
IL-1 β – интерлейкин-1 бета	
IL-2 – интерлейкин-2	
IL-4 – интерлейкин-4	
IL-5 – интерлейкин-5	
IL-6 – интерлейкин-6	
IL-7 – интерлейкин-7	
IL-8 – интерлейкин-8	

АГ – артериальная гипертензия
АлТ – аланинаминотрансфераза
АсТ – аспартатаминотрансфераза
ДД – диаметр диска зрительного
нерва
ДЗН – диск зрительного нерва
КМО – кистозный макулярный отек
ЛПВП – липопротеины высокой
плотности
ЛПНП – липопротеины низкой
плотности
ЛПОНП – липопротеины очень
низкой плотности
МО – макулярный отек
ОВВС – окклюзия ветви вены
сетчатки

ОВС – окклюзия вены сетчатки
ОКТ – оптическая когерентная
томография
ОКТА – оптическая когерентная
томография в режиме ангиографии
ОП – осцилляторные потенциалы
ОЦВС – окклюзия центральной вены
сетчатки
ФАГ – флюоресцентная ангиография
ЦВС – центральная вена сетчатки
ЦК – цитокины
ЭРГ – электроретинография
ЭФИ – электрофизиологические
исследования

Биографические данные

Злобин Игорь Владимирович, 1984 года рождения, в 2006 г. окончил Иркутский государственный медицинский университет по специальности лечебное дело.

С 2006 по 2008 гг. проходил обучение в клинической ординатуре Иркутского государственного института усовершенствования врачей по специальности «Офтальмология» на базе Иркутского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

С 2008 г. по настоящее время работает врачом-офтальмохирургом 2-го офтальмологического отделения Иркутского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России.

С 2013 г. по настоящее время проходит обучение в заочной аспирантуре на базе Иркутского государственного медицинского университета.

По теме диссертации опубликовал 19 научных работ, из них 8 статей в журналах, рецензируемых ВАК РФ, а также входящих в базу цитирования Scopus и Web of Science.