

УДК 617.7-002.18-053.8/9-08

ОСОБЕННОСТИ АНТИВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНОЙ ФИБРОВАСКУЛЯРНОЙ МЕМБРАНОЙ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов,

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» Академии наук Республики Башкортостан»

Бикбов Мухаррам Мухтарамович – e-mail: eye@anrb.ru

Целью исследования явилось определение режима проведения антивазопролиферативной терапии у пациентов с активной фиброваскулярной мембраной при возрастной макулярной дегенерации. В качестве антивазопролиферативного препарата использовался ринибизумаб 0,5 мг. Антивазопролиферативная терапия при активной фиброваскулярной мембране является эффективным методом лечения, проявляющим свое действие после первой инъекции препарата и стабилизирующая процесс в течение трёх месяцев после терапии.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, фиброваскулярная мембрана.

Purpose of the research is determining the regime of antivasoproliferative therapy in the case of patients with active fibrovascular membrane having age-related macular degeneration. Rinibizumabum 0,5 mg was used as antivasoproliferative medicine. Antivasoproliferative therapy is an efficient treatment method in the case of active fibrovascular membrane having its effect after the first injection of the medicine stabilizing the process during 3 months after the therapy.

Key words: age-related macular degeneration, fibrovascular membrane.

Введение

По данным Beaver Dam Eye Study, распространенность ВМД у лиц в возрастной группе от 40 до 50 лет составляет 10% случаев, тогда как у людей старше 75 лет – практически 30% [1]. Основной инициатор ангиогенеза при влажной форме возрастной макулярной дегенерации (ВМД) – фактор роста эндотелия сосудов/ vascular endothelial growth factor (VEGF) [2].

На сегодняшний день в современной медицине отсутствует этиотропное лечение ВМД [3]. Это связано с трудностями выявления конкретного этиологического фактора развития заболевания [4]. Все методы лечения направлены на нивелирование одного из звеньев патогенеза, при этом до сих пор не определена связь между формированием друз и катализом VEGF [5]. Тем не менее, основным патогенетически обусловленным средством при лечении влажной формы ВМД являются препараты, блокирующие рост новообразованных сосудов, а именно, ингибирующие активность VEGF [6].

В настоящее время в литературе отсутствует единство взглядов на режим антивазопролиферативной терапии при различных типах неоваскуляризации у пациентов с ВМД [7], в частности при формировании активной фиброваскулярной мембраны.

Цель исследования: определить режим проведения антивазопролиферативной терапии у пациентов с активной фиброваскулярной мембраной при возрастной макулярной дегенерации.

Материал и методы

Для определения эффективности проведения антивазопролиферативной терапии у пациентов с активной фиброваскулярной мембраной при влажной форме возрастной макулярной дегенерации было обследовано 73 пациента. В качестве антивазопролиферативного препарата использовался ринибизумаб 0,5 мг.

Полное офтальмологическое обследование проводили до и перед каждым интравитреальным введением (ИВВ) препарата, а также через 1 месяц после инъекций, включая: визометрию с коррекцией по таблице Головина-Сивцева с использованием стандартного набора стекол и кросс-цилиндра; биомикроскопию; офтальмоскопию с использованием асферических высокодиоптрийных линз 60, 78 дптр; оптическую когерентную томографию (ОКТ) (RetinaScan – 3000 NIDEK); микропериметрию (MP1 Microperimeter, Nidek Technologies); флуоресцентную ангиографию при отсутствии противопоказаний со стороны других органов и систем с использованием цифровой немидриатической фундус-камеры (Visucam 500); морфо-

метрическую оценку макулярной области с использованием разработанного программного обеспечения. Сформированы группы исследования:

1-я – 41 человек (41 глаз) – пациенты, которым проводилось трехкратное интравитреальное введение препарата с интервалом в 1 месяц;

2-я – 32 человек (32 глаза) – пациенты, которым проводилось однократное интравитреальное введение препарата;

3-я – 73 человека (73 глаза) – пациенты до проведения антивазопролиферативной терапии – группа контроля.

Оценку результатов проводили после каждого интравитреального введения препарата.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана (Duncan's test) для множественного сравнения. Результаты описательной статистики в большинстве таблиц представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Острота зрения у пациентов до операции (3-я группа) составила в среднем $0,08 \pm 0,06$. Данные визометрии пациентов 1-й группы на фоне ИВВ блокаторов ангиогенеза изменились следующим образом: острота зрения после первой инъекции повысилась в среднем до $0,21 \pm 0,08$, при последующем лечении выявлено некоторое снижение данных визометрии до исходных показателей.

Установлено повышение суммарной функциональной активности центрального отдела сетчатки в среднем до $3,97 \pm 1,21$ дБ ($p < 0,05$) при использовании блокаторов ангиогенеза у пациентов с активной фиброваскулярной мембраной при ВМД (таблица 1). После первой инъекции ранибизумаба суммарная световая чувствительность повысилась в среднем до $4,22 \pm 1,74$ дБ, тем не менее, статистически значимой разницы в сравнении с показателями до лечения выявлено не было. После второй инъекции показатели функционального картирования глазного дна составили в среднем $4,37,04 \pm 2,18$ дБ (в 3,31 раза выше в сравнении с исходным значением).

При проведении фиксационного теста у пациентов с активной фиброваскулярной мембраной выявлено смещение точки фиксации в центральный отдел. После первой инъекции показатели фиксационного теста изменились в среднем с $12,11^\circ \pm 4,62^\circ$ до $6,24^\circ \pm 3,66^\circ$. При последующих инъекциях положение точки фиксации практически не менялось и оставалось на указанном уровне.

По данным ОКТ выявлена положительная динамика редукции высоты мембраны. При этом ширина мембраны оставалась неизменной. Это связано с наличием фиброзной структуры, не изменяющей свою морфологию на фоне антивазопролиферативной терапии.

Высота мембраны в результате трехкратного интравитреального введения ранибизумаба уменьшилась в среднем до $113,03 \pm 42,17$ мкм (до проведенной терапии – $141,76 \pm 42,91$ мкм). В некоторых участках выявлена редукция мембраны ($p < 0,05$). После первого ИВВ ранибизумаба высота мембраны составила в среднем $138,71 \pm 38,58$ мкм, после второго – $133,29 \pm 27,03$ мкм. Отсутствие значимо

выраженных результатов до и после лечения, наблюдаемое при фиброваскулярной мембране, связано с редукцией участков новообразованной ткани до уровня процессов фиброобразования (рис.).

ТАБЛИЦА 1.

Динамика показателей функциональной активности центрального отдела сетчатки у пациентов с активной фиброваскулярной мембраной на фоне антивазопролиферативной терапии ($M \pm \sigma$)

| Зона исследования | Функциональная активность центрального отдела сетчатки (микрпериметрия, дБ) | | | |
|--------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | До лечения, n=73 | После первой инъекции, n=41 | После второй инъекции, n=41 | После третьей инъекции, n=41 |
| I зона | $0,67 \pm 0,54$ | $3,60 \pm 1,99^*$ | $3,80 \pm 2,34$ | $3,53 \pm 1,67^*$ |
| II зона | $0,84 \pm 0,37$ | $3,75 \pm 1,13^*$ | $4,11 \pm 2,51$ | $3,10 \pm 1,17^*$ |
| III зона | $1,15 \pm 1,04$ | $4,9 \pm 2,32$ | $4,90 \pm 1,93$ | $5,08 \pm 2,04^*$ |
| IV зона | $2,29 \pm 0,93$ | $6,12 \pm 2,53^*$ | $6,05 \pm 1,94^*$ | $4,85 \pm 1,82$ |
| Суммарное значение | $1,22 \pm 0,95$ | $4,22 \pm 1,74^*$ | $4,04 \pm 2,18$ | $3,97 \pm 1,21^*$ |
| Острота зрения | $0,08 \pm 0,06$ | $0,21 \pm 0,08$ | $0,12 \pm 0,07$ | $0,11 \pm 0,05$ |

Примечание: * – $p < 0,05$ к значениям до лечения.

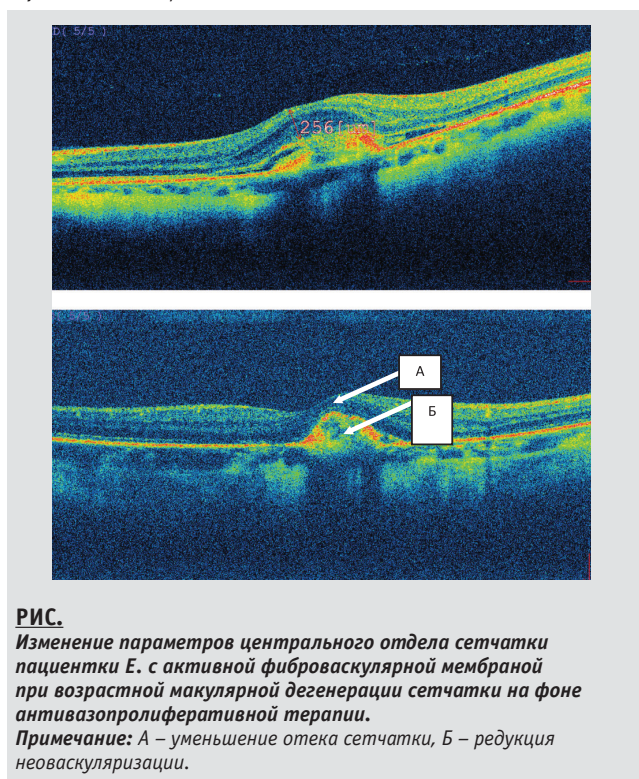


РИС.

Изменение параметров центрального отдела сетчатки пациентки Е. с активной фиброваскулярной мембраной при возрастной макулярной дегенерации сетчатки на фоне антивазопролиферативной терапии.

Примечание: А – уменьшение отека сетчатки, Б – редукция неоваскуляризации.

При однократном ИВВ ранибизумаба пациентам с формированием активной фиброваскулярной мембраны (2-я группа) данные визометрии на фоне ИВВ блокаторов ангиогенеза изменились следующим образом: острота зрения через 1 месяц повысилась в среднем до $0,3 \pm 0,04$ ($p < 0,05$, в сравнении с данными до оперативного лечения), через 2 месяца – до $0,18 \pm 0,05$, через 3 месяца – $0,15 \pm 0,08$ (таблица 2).

При зональном анализе динамики функциональных показателей при активной неоваскулярной мембране выявлены те же самые изменения, что и при оценке суммарной световой чувствительности. Суммарная световая

чувствительность повысилась в 3,38 раза ($p < 0,05$). Через месяц после инъекции ранибизумаба суммарная световая чувствительность повысилась в среднем до $3,58 \pm 2,15$ дБ в сравнении с данными до оперативного лечения, через 2 месяца показатели функционального картирования глазного дна увеличились в среднем до $3,79 \pm 1,93$ дБ (в 2,83 раза) (в сравнении с данными до оперативного лечения).

ТАБЛИЦА 2.

Динамика показателей функциональной активности центрального отдела сетчатки у пациентов с активной фиброваскулярной мембраной на фоне однократного введения антивазопролиферативного препарата ($n=36$, $M \pm \sigma$)

| Показатель | Функциональная активность центрального отдела сетчатки (микрпериметрия, дБ) | | | |
|--------------------|---|-----------------|------------------|-------------------|
| | До лечения | После лечения | Через два месяца | Через три месяца |
| Суммарное значение | $1,34 \pm 0,87$ | $3,58 \pm 2,15$ | $3,79 \pm 1,93$ | $4,53 \pm 0,92^*$ |
| Острота зрения | $0,06 \pm 0,05$ | $0,3 \pm 0,04$ | $0,18 \pm 0,05$ | $0,15 \pm 0,08$ |

Примечание: * – $p < 0,05$ к значениям до лечения.

Постепенное повышение функциональной активности свидетельствовало о стабилизации процесса. Статистической разницы показателей в сравнении с данными функциональной активности центрального отдела сетчатки пациентов, которым проводилось трехкратное введение препарата, выявлено не было.

При проведении фиксационного теста у пациентов 2-й группы выявлено смещение точки фиксации к центру в среднем с $10,42^\circ \pm 3,29^\circ$ до $7,39^\circ \pm 5,28^\circ$. Максимальное смещение отмечено через месяц после антивазопролиферативной терапии. При последующих наблюдениях ее локализация соответствовала более центральному положению – $8,25^\circ \pm 4,93^\circ$.

По данным ОКТ выявлена редукция мембраны в среднем с $152,83 \pm 58,28$ до $93,75 \pm 51,42$ мкм ($p < 0,05$) через месяц после антивазопролиферативной терапии. В течение всего периода наблюдения высота мембраны в среднем составила $125,27 \pm 42,95$ мкм. Подобная динамика выявлена и при анализе изменения высоты фоторецепторного слоя, показатели которого через месяц после антивазопролиферативной терапии составили в среднем $69,51 \pm 41,24$ мкм ($p < 0,05$, в сравнении с данными до лече-

ния – $132,72 \pm 34,71$ мкм). Через 2 месяца высота фоторецепторного слоя составила в среднем $82,84 \pm 21,37$ мкм, через 3 месяца – $72,51 \pm 25,76$ мкм.

Выводы

Антивазопролиферативная терапия при активной фиброваскулярной мембране является эффективным методом лечения, проявляющим свое действие после первой инъекции препарата и стабилизирующая процесс в течение трёх месяцев после терапии. Это обусловлено нивелированием остаточных изменений в слоях сетчатки, не связанных с образованием рубцовой ткани. Дальнейшая динамика не зафиксирована из-за наличия фиброзной ткани и дисфункции фоторецепторного компонента. Несмотря на то что при активной фиброваскулярной мембране присутствовали процессы фиброобразования, препараты, направленные на блокаду вазопролиферации, были патогенетически обоснованными. Этот факт базировался на присутствии процессов активности неоваскуляризации, сопровождающихся отеком сетчатки.



ЛИТЕРАТУРА

1. Elshout M., Van der Reis M.I., Webers C.A. et al. A new epidemiological aid in deciding whether to continue or stop a treatment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. № 53 (8). P. 4331-4336.
2. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr. Rev. 2004. № 25 (4). P. 581-611.
3. Dugel P.U., Bechuk J.D., Nau J. et al. Epimacular brachytherapy for neovascular age-related macular degeneration: a randomized, controlled trial (CABERNET). Ophthalmology. 2013. № 120 (2). P. 317-327.
4. Wang S., Cunnusamy K. Pharmaceutical composition for treating macular degeneration (WO2012079419). Exp. Opin. Ther. Pat. 2013. № 23 (2). P. 269-272.
5. Rung L., Lovestam-Adrian M. Three-year follow-up of visual outcome and quality of life in patients with age-related macular degeneration. Clin. Ophthalmol. 2013. № 7. P. 395-401.
6. Falcao M.S., Vinagre J., Soares P. et al. A clear cell renal cell carcinoma inhibiting the response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in wet age-related macular disease. Case Rep. Ophthalmol. 2012. № 3 (3). P. 443-451.
7. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Комбинированная терапия скрытой неоваскулярной мембраны и высокой отслойки пигментного эпителия сетчатки при влажной форме возрастной макулярной дегенерации. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2014. № 1 (45). С. 25-28.
Bikbov M.M., Fajzrahmanov R.R., Yarmukhametova A.L. Kombinirovannaya terapiya skrytoj neovaskulyarnoj membrany i vysokoj otslojki pigmentnogo ehpiteliya setchatki pri vlazhnoj forme vozrastnoj makulyarnoj degeneratsii. Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii. 2014. № 1 (45). S. 25-28.