

## **ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ ОТ КОМПЕНСАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОККЛЮЗИЕЙ ВЕН СЕТЧАТКИ**

Статья посвящена актуальной проблеме в офтальмологии – лечению макулярного отека (МО) у пациентов с окклюзией вен сетчатки (ОВС). Ведущим фактором риска ОВС является гипертоническая болезнь (62%). Цель: оценить эффективность anti-VEGF терапии в зависимости от стадии ГБ и уровня артериального давления (АД). Результаты: эффективность anti-VEGF терапии повышается при нормализации уровня АД у пациентов с неишемическим типом окклюзии независимо от стадии ГБ, что проявляется в повышении остроты зрения (в среднем на 0,29) и уменьшением высоты МО.

**Ключевые слова:** окклюзия вен сетчатки, макулярный отек, ранибизумаб, гипертоническая болезнь.

### **Актуальность**

Основным фактором риска развития окклюзий вен сетчатки является артериальная гипертония, которая, по данным исследований, встречается в 42–62% [1], [2]. Длительный и некомпенсированный подъем артериального давления (АД) вызывает повреждение сосудистой стенки с развитием ангиосклероза, что приводит к сдавлению вены в области артериовенозных перекрестов, гемодинамическим и гемореологическим нарушениям, эндотелиальной дисфункции. Повышается продукция вазопрессоров и прокоагулянтов, адгезия и агрегация тромбоцитов с усилением протромботической и провоспалительной активности. Следствием этого становится нарушение микроциркуляции, гипоксия, экспрессия ангиогенных факторов (VEGF) с повышением проницаемости сосудов и развитием макулярного отека [2], [4].

Отмечено, что у пациентов с окклюзией вен сетчатки стадия гипертонической болезни и уровень АД нередко оказывает влияние на течение заболевания и состояние зрительных функций. Так, развитие окклюзии чаще происходит на фоне 2 стадии гипертонической болезни при длительности заболевания более 10 лет и уровне АД 180 и 110 мм.рт.ст. Установлена некоторая зависимость типа окклюзии от регулярности приема антигипертензивных средств и компенсации уровня АД. Так, при нерегулярном приеме и при отсутствии компенсации АД окклюзия по неишемическому типу развивается в 5%, по ишемическому – в 18% [5], [9]. Кроме того, по данным Т. Kida, S Morishita отмечено уменьшение высоты макулярного отека у лиц с

гипертонической болезнью при полной компенсации уровня АД [7].

Многоцентровыми исследованиями доказана эффективность патогенетической anti-VEGF терапии макулярного отека, вызванного окклюзией вен сетчатки, в частности интравитреального введения ранибизумаба [6], [8], [10], [11]. В то же время, остается неясным влияние общего заболевания на эффективность ангиогенной терапии.

### **Цель**

Оценить эффективность ранибизумаба в лечении макулярного отека у пациентов с окклюзией вен сетчатки в зависимости от стадии гипертонической болезни и уровня артериального давления.

### **Материалы и методы**

За период 2013–2014 год в офтальмологическом отделении МБУЗ ОКБ №3 г. Челябинска выполнено введение препарата ранибизумаб 53 пациентам с диагнозом «Окклюзия вен сетчатки». Среди них женщин – 35 (66%), мужчин – 18 (34%). Средний возраст пациентов составил  $64,1 \pm 2,3$  года, среди них старше 70 лет – 12 (23%). На основании анамнеза, изучения амбулаторных карт и историй болезни, выяснялось наличие гипертонической болезни, ее длительность, группы лекарственных средств, которые принимали пациенты. Осуществлялся мониторинг АД, диагноз выставлялся кардиологом. Всем пациентам до и после введения препарата проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия – рефрактометрия, тонометрия, перимет-

рия, биомикроскопия, офтальмоскопия, спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ), RTVue (Optovue, США), флюоресцентная ангиография (TRC NW8F plus, Topcon, Япония), на основании которых выставлялся тип и локализация окклюзии. Окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) встречалась у 21 (40%), ветвей – у 32 (60%), из них окклюзия верхне-височной ветви ЦВС диагностирована у 18 (56%), нижне-височной – у 10 (31%), верхне-носовой – у 1 (3%), макулярной ветви – у 3 (10%) пациентов. Неишемический тип определен у 44 (83%), ишемический – у 9 (17%). Введение ранибизумаба осуществлялось в условиях операционной в 4 мм от лимба в дозе 0,5 мг после местной анестезии (оксипрокаином 0,4%). Введение препарата осуществлялось ежемесячно в срок до 3 месяцев, №3 с интервалом в один месяц, до достижения максимально возможной остроты зрения. Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось в срок через 1 неделю после введения препарата – и далее 1 раз в месяц в течение 6 месяцев. Результаты исследований статистически обработаны с применением программы Statistica for Windows 6.0.

### Результаты и обсуждение

По результатам анамнеза и данных медицинской документации выявлено, что у 48 (91%) имелась гипертоническая болезнь (ГБ). По заключению терапевта, 1 стадия была выставлена у 2 (4%), 2 стадия ГБ – у 32 (67%), 3 стадия – у 14 (29%) пациентов. При сравнительном анализе с данными других авторов, в большинстве

случае встречалась вторая и третья стадия ГБ – 73% и 70% соответственно, первая стадия лишь у 9–10% [1].

Проведена стратификация риска возможного развития осложнений, угрожающих жизни пациентов, таких как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения. Практически 60% пациентов имели 2 (средний) или 3 (высокий) риск, риск 4 (очень высокий) – 39%. И лишь у 1% зарегистрирован риск 1 (низкий). При этом у 12 (25%) длительность заболевания на момент окклюзии составляла от 1 до 5 лет, у 14 (29%) – от 5–10 лет, у 22 (46%) – более 10 лет. Уровень систолического АД в начале заболевания варьировал от 140–159 мм.рт.ст. у 10 (21%), 160–179 мм.рт.ст. – у 28 (58%), выше 180 мм.рт.ст. – у 10 (21%). Уровень диастолического давления находился в пределах: 90–99 мм.рт.ст. – у 14 (29%), 100–109 мм.рт.ст. – у 26 (54%), выше 110 мм.рт.ст. – у 8 (17%). Компенсация АД была достигнута с помощью лекарственных средств у 22 (46%), у 4 (8%) – была недостаточна, с сохранением уровня АД около 140–150 мм.рт.ст., у 22 (46%) компенсации АД не было достигнуто. Чаще причиной этого был нерегулярный прием антигипертензивных препаратов. В 60% лечение было комбинированным, основанное на приеме кардиоселективных β-адреноблокаторов, в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и диуретиками. Антиагреганты использовали в терапии в 71%, антикоагулянты в 2%, статины – в 10%, фибраты – в 7%. Монотерапия проводилась у 40% пациентов. Введение ранибизумаба у пациентов

Таблица 1. Зависимость эффективности интравитреального введения ранибизумаба от стадии и уровня АД

Тип окклюзии	Острота зрения	Отсутствие ГБ (n=5)	ГБ 1 стадия		ГБ 2 стадия		ГБ 3 стадия	
			Комп.	Нет (n=2)	Комп. (n=16)	Нет (n=16)	Комп. (n=6)	Нет (n=8)
Неишемич. тип	Vis. в среднем до	0,25	–	0,1	0,13	0,15	0,22	0,13
	Через 3 мес.	0,45	–	0,13	0,42	0,19	0,5	0,2
	Прирост vis.	<b>0,2</b>	–	0,03	<b>0,29*</b>	0,04	<b>0,28</b>	0,07
Ишемич. тип	Vis в ср. до	0,04	–	–	0,16	0,34	0,04	0,06
	Через 3 мес.	0,22	–	–	0,16	0,09	0,1	0,04
	Прирост vis.	0,18	–	–	0	-0,25	0,06	-0,02

\* – p<0,05

Таблица 2. Зависимость динамики макулярного отека от стадии ГБ и компенсации АД

Тип окклюзии	Высота макулярного отека ср. (мкм)	Отсутствие ГБ (n=5)	ГБ 1 стадия		ГБ 2 стадия		ГБ 3 стадия	
			Комп.	Нет (n=2)	Комп. (n=16)	Нет (n=16)	Комп. (n=6)	Нет (n=8)
Неишемич. тип	До	605,1	–	580	651	538	489	466,4
	Через 3 мес.	278,7	–	302	281	340	290	403,4
	Динамика	<b>326,4*</b>	–	278	<b>370</b>	198	199	63
Ишемич. тип	До	340	–	380	410	348	456	386
	Через 3 мес.	250	–	250	290	209	287	254
	Динамика	90	–	130	120	139	169	132

\* – p&lt;0,05

с ГБ выполнялось при уровне АД не более 150 и 110 мм.рт.ст. Во всех случаях ни интраоперационных, ни послеоперационных осложнений не наблюдалось.

Нами была изучена зависимость эффективности интравитреального введения ранибизумаба от стадии и уровня АД. Полученные данные отображены в таблице 1.

Исходя из данных таблицы, установлено, что при отсутствии ГБ у 5 (9%) пациентов при неишемическом типе окклюзии прирост остроты зрения составил 0,2 (от исходной 0,25 до 0,45), при ишемическом типе, без макулярной ишемии – у 2 (4%) пациентов – на 0,18.

У пациентов с наличием гипертонической болезни 2 и 3 стадии при компенсации уровня артериального давления прирост остроты зрения составил 0,29 (от исходной 0,13 до 0,42) и 0,28 (от исходной 0,22 до 0,5) соответственно. У пациентов при отсутствии компенсации АД наблюдалось повышение остроты зрения на 0,03 (от исходной 0,1 до 0,13) – у 2 (4%) пациентов при 1 стадии ГБ. При 2 стадии – на 0,04 (от 0,15 до 0,19) у 14 (26%) пациентов. При 3 стадии ГБ – на 0,07 (от 0,13 до 0,2) – у 6 (11%). Все эти пациенты наблюдались с неишемическим типом окклюзии. При ишемическом типе – у 7 (13%) пациентов статистически значимой разницы в приросте остроты зрения в зависимости от стадии ГБ и уровня АД не было установлено.

Также была проведена оценка влияния компенсации АД на высоту макулярного отека, по данным ОКТ. Полученные данные отражены в таблице 2.

Исходя из данных таблицы, установлено, что при отсутствии ГБ у пациентов с неишеми-

ческим типом окклюзии происходит уменьшение макулярного отека в среднем на 326,4 мкм (от исходного 605,1 до 278,7 мкм). При 2 стадии ГБ диагностировано уменьшение толщины сетчатки в макулярной зоне на 370 мкм (от исходной 651 до 281 мкм) у пациентов с неишемическим типом окклюзии ретинальных вен. В остальных группах четкой зависимости указанных параметров установлено не было.

Известно, что при гипертоническом ангиосклерозе повышается внутрисосудистое давление, это приводит к изменениям в микроциркуляторном русле и повреждению гематоретинального барьера, которое сопровождается повышением проницаемости сосудов [3]. Длительный и некомпенсированный подъем АД приводит к еще более значительным нарушениям. Можно предположить, что на эффективность anti-VEGF терапии у пациентов с окклюзией вен сетчатки, которая направлена на уменьшение сосудистой проницаемости, влияет компенсация АД.

### Заключение

При проведении anti-VEGF терапии у пациентов с окклюзией вен сетчатки важно учитывать наличие сопутствующей патологии, в частности гипертонической болезни, уровень артериального давления и его компенсацию.

Эффективность интравитреального введения ранибизумаба повышается при нормализации уровня АД у пациентов с неишемическим типом окклюзии независимо от стадии гипертонической болезни, что проявляется в повышении остроты зрения (в среднем на 0,29) и уменьшением высоты макулярного отека.

7.10.2014

**Список литературы:**

1. Михайлова, М.А. Особенности развития окклюзионных поражений сосудов сетчатки и зрительного нерва на фоне сердечно – сосудистых заболеваний / М.А. Михайлова, А.А. Плюхова, Н.В. Балацкая, М.В. Будзинская // Практическая медицина. – 2012. – Т. 2. – С. 71–74.
2. Танковский, В. Э. Тромбоз вен сетчатки / В. Э. Танковский. – М., 2000. – 262 с.
3. Тульцева, С.Н. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / С.Н. Тульцева, Ю.С. Астахов. – СПб., «Изд-во Н-Л», 2010. – 112 с.
4. Тульцева, С.Н. Анатомические и гемодинамические предпосылки развития окклюзий вен сетчатки / С.Н. Тульцева // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Том IV, №4. – С. 70–76.
5. Хохлова, Д.Ю. Анализ системных факторов риска у пациентов с окклюзией вен сетчатки / Д.Ю. Хохлова, Е.А. Дроздова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Том 9, №2. – С. 144–147.
6. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions / S. Heier [et al.] // Ophthalmology. – 2012. – P. 802–809.
7. Treatment of systemic hypertension is important for improvement of macular edema associated with retinal vein occlusions / T. Kida [et al.] // Clinical Ophthalmology. – 2014. – P. 955–958.
8. Keane, P. Retinal vein occlusion and macular edema – critical evaluation of the clinical value of ranibizumab / P. Keane, R. Sadda // Clinical Ophthalmology. – 2011. – P. 771–781.
9. Cardiovascular risk assessment in patients with retinal vein occlusion / S.C. Martin [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 86, №7. – P. 774–776.
10. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions / D.J. Pieramici, M. Rabena, A.A. Castellatin [et al.] // Ophthalmology. – 2008. – Vol. 115 (10). – P. 47–54.
11. Stefansson, E. Treatment of branch retinal vein occlusion / E. Stefansson // Acta Ophthalmol. – 2008. – Vol. 86, №1. – P. 122–123.

Сведения об авторах:

**Дроздова Елена Александровна**, профессор кафедры офтальмологии  
ДПО Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск,  
доктор медицинских наук, e-mail: dhelena2006@yandex.ru

**Хохлова Дарья Юрьевна**, аспирант кафедры офтальмологии  
ДПО Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск,  
e-mail: xoxlova.d@yandex.ru