

Эффективность лечения влажной возрастной макулярной дегенерации в зависимости от стадии патологического процесса

С.А. Алпатов, Е.М. Урнева, А.Г. Щуко, В.В. Малышев

Иркутский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»
ГОУ ДПО «Иркутский институт усовершенствования врачей»

Efficacy of treatment of wet type of age-related macular degeneration depending on the stage of disease

S.A. Alpatov, E.M. Urneva,
A.G. Schuko, V.V. Malyshev

Irkutsk department of FGU «MNTK «Eye Microsurgery» named after S.N. Fedorov of Rosmedbiotechnology»
GOU DPO Irkutsk Medical Refresher Institute

Purpose: to evaluate efficacy of treatment of wet type of age related macular degeneration (AMD) depending on the stage of disease.

Materials and methods: 57 patients (57 eyes) with wet type of AMD received Lucentis (ranibizumab) 3 times in intravitreal injections with the interval of 1 month. All patients were divided into 4 groups by stage of the disease. All patients underwent ophthalmologic examination including detecting of visual acuity, retinal light sensitivity, fluorescent angiography and OCT. Period of observation covered 6–9 months after last injection.

Results and conclusion: Efficacy of treatment and the extent of preservation of visual functions depended on the stage of pathologic process. The most evident improvement of visual acuity was found in patients with initial signs of choroid neovascularization, the least – in patients with macular fibrosis.

Введение

Влажная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД) является ведущей причиной снижения зрения у пожилых пациентов в развитых странах [4]. Важнейшая причина развития патологической неоваскуляризации при ВМД – дисбаланс про- и антиангиогенных факторов, и прежде всего избыточная выработка фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF),

который является мощным стимулятором ангиогенеза [5]. Интравитреальное введение блокаторов VEGF в настоящее время является стандартным методом лечения влажной ВМД [3,6]. В то же время было замечено, что эффективность лечения ВМД анти-VEGF препаратами во многом зависит от исходного состояния макулы. Соответственно целью исследования явилась оценка эффективности лечения влажной ВМД в зависимости от стадии патологического процесса.

Материал и методы

Проведено лечение ингибитором VEGF ранибизумабом (Луцентис) 57 пациентов (57 глаз) с влажной ВМД. Согласно ранее предложенной классификации влажной ВМД [1], все больные были разделены на 4 последовательные группы: 1) прехориоидальная неоваскуляризация (преХНВ), 2) отслойка пигментного эпителия (ОПЭ), 3) субретинальная мембрана (СНМ), 4) макулярный фиброз. Всем пациентам до и после лечения было проведено полное офтальмологическое обследование, включая определение остроты зрения с максимальной коррекцией, определение световой чувствительности сетчатки (компьютерный анализатор поля зрения Tomeu, программа «макула»), флюоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию высокого разрешения (Optical Coherence Tomography – OCT) с использованием OCT-HD Cirrus фирмы Zeiss Meditec Inc. Средний возраст больных составил 69 лет. Женщин было 36, мужчин – 21. Пациенты, которые ранее проводилась лазеркоагуляция макулы, а также было выполнено интравитреальное введение триамцинолона или бевацизумаба, из исследования были исключены.

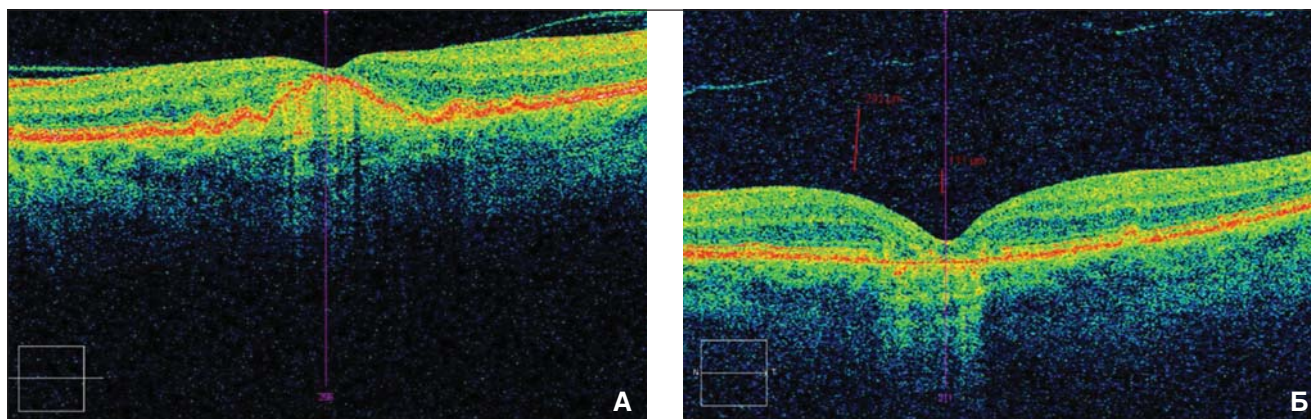


Рис. 1. ОСТ макулы пациента с преХНВ

А – Макула до операции. Волнообразный профиль ярко-красной линии пигментного эпителия указывает на наличие друз. В центре – резко проминирующий комплекс с оптически непрозрачным содержимым.
Б – ОСТ макулы пациента с преХНВ после лечения. Макула приобрела правильный профиль. Пигментный эпителий прослеживается в виде почти правильной линии. Резкое истончение сетчатки в области фoveолы.

Больным, перенесшим инсульт или инфаркт миокарда менее чем 6 мес. тому назад, инъекции Лувентиса не выполнялись. Лувентис вводился в условиях операционной под местной анестезией интравитреально в дозе 0,5 мг (0,05 мл) в количестве 3 инъекций с интервалом в 1 мес. После опе-

рации все пациенты осматривались на следующий день и затем ежемесячно. Срок наблюдения составил от 6 до 9 мес. после последней инъекции. Результаты исследования были обработаны статистически с помощью критерия Вилкоксона для связанных совокупностей [2].

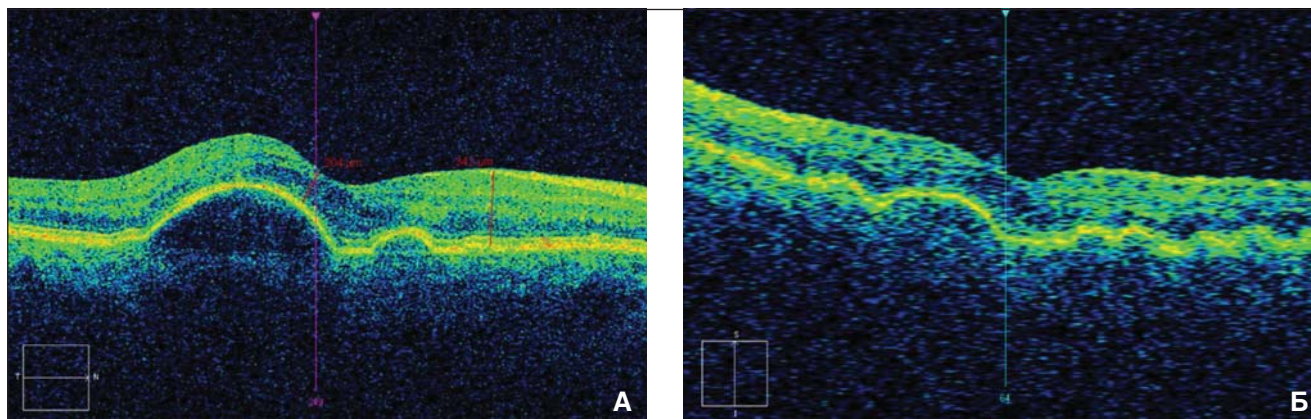


Рис. 2. ОСТ макулы пациента с отслойкой ПЭ

А – Макула до операции. Сетчатка возвышается над хориоидеей в виде правильного купола высотой 541 мкм. Изменений в слое хориокапилляров не определяется. Пигментный эпителий визуализируется как сплошная красная линия. Пустота между ПЭС и слоем хориокапилляров заполнена оптически прозрачным содержимым. Архитектоника слоев нарушена минимально.
Б – ОСТ макулы пациента с отслойкой ПЭ после лечения. Высота отслойки ПЭ уменьшилась до 298 мкм. Для полного прилегания отслойки требуются дополнительные инъекции.

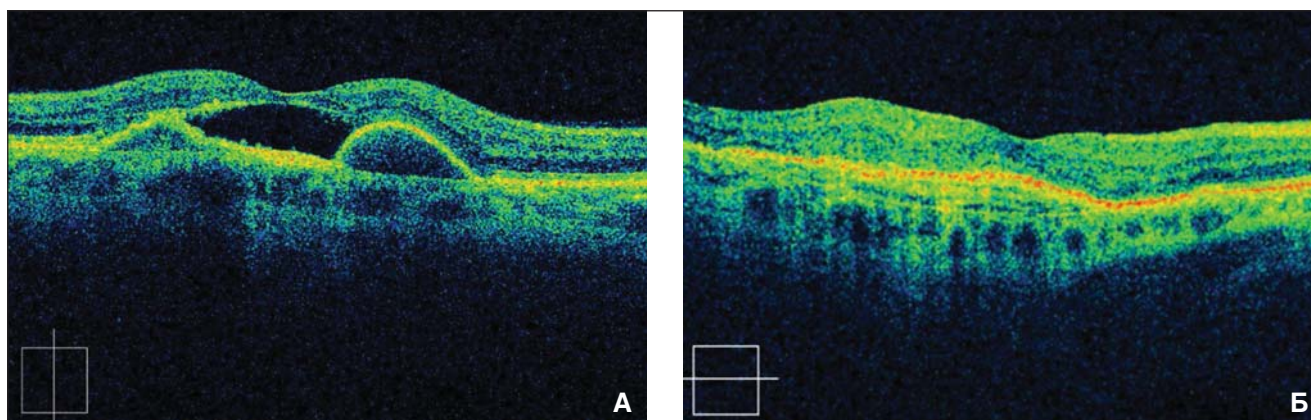


Рис. 3. ОСТ макулы пациента с СНМ

А – Макула до операции. На линейном скане определяется экссудативная отслойка пигментного и нейроэпителия. Между пигментным и нейроэпителием видно объемное образование значительной оптической плотности – СНМ. Наибольшее повреждение ПЭ отмечается в месте прорастания СНМ. Сетчатка истончена, структура ее не определяется.
Б – ОСТ макулы пациентки с СНМ после лечения. Размеры СНМ не изменились. Сетчатка прилегла, хотя еще остается утолщенной.

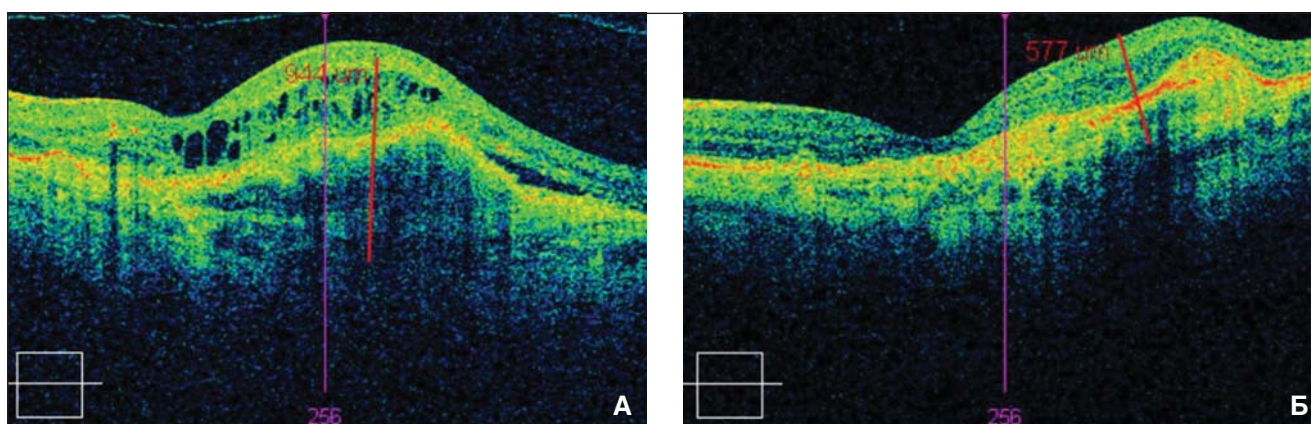


Рис. 4. ОСТ макулы пациента с макулярным фиброзом

А – Макула до операции. Определяется массивный оптически плотный очаг, спаянный со слоем хориокапилляров – фиброзно-измененная СНМ. В центре рубец представляет собой плотное овальное образование толщиной 265 мкм. Видно, что дистрофические изменения распространяются далеко за пределы главного рубца и достигают границ отслоенной сетчатки. Пигментный эпителий в зоне фиброза разрушен и отсутствует. Нейроэпителий приподнят за счет макулярного фиброза и экссудативной отслойки. Прозрачность слоя фоторецепторов резко снижена. Сетчатка отслоена по ширине до 2157 мкм. Толщина сетчатки в области фовеа 944 мкм. Интравитреальные кисты указывают на выраженность дегенеративного процесса в сетчатке.
Б – ОСТ макулы пациента с ВМД с макулярным фиброзом после лечения. После трех введений Лувентиса толщина сетчатки уменьшилась до 577 мкм, некоторое уменьшение количества интравитреальных кист. Субретинальный фиброз, разрушение ПЭ и хориокапилляров остаются.

Результаты

До операции в группе больных с преХНВ (9 больных, 9 глаз) определялись крупные комплексы сливных друз, часто сочетающиеся с пигментацией. На ОСТ слой пигментного эпителия (ПЭ) резко проминировал вперед, в несколько раз сильнее, чем мягкие друзы. Пространство под ПЭ на этой стадии оставалось оптически непрозрачным. Хотя в этой стадии еще нет абсолютных объективных признаков развития хориоидальной неоваскуляризации, основываясь на собственных наблюдениях [1] и данных Macular Photocoagulation Study (1993), мы расцениваем такое состояние как преХНВ (рис. 1). У больных этой группы в результате лечения острота зрения с коррекцией увеличилась на 17% с $0,6 \pm 0,07$ до $0,7 \pm 0,07$ ($p < 0,05$) и сохранялась на наиболее высоком уровне. Показатели электронной периметрии улучшились в среднем на 12 дБ (с 831 ± 41 до 848 ± 41 дБ). Определяемая с помощью ОСТ толщина сетчатки уменьшилась в среднем на 28 мкм (с $331 \pm 11,3$ до $303 \pm 9,0$ мкм, $p < 0,05$).

У больных второй группы (22 больных, 22 глаза) основным отличительным признаком была **отслойка пигментного эпителия**, при которой полость между ПЭ и слоем хориокапилляров была заполнена оптически прозрачной жидкостью. После трехкратного введения Луцентиса у больных этой группы было получено максимальное улучшение остроты зрения – в среднем на 56% – с $0,3 \pm 0,04$ до $0,47 \pm 0,04$ ($p < 0,01$). Световая чувствительность сетчатки увеличилась в среднем на 38 дБ (с 779 ± 39 до 817 ± 41). Хотя отслойка ПЭ уплостилась в среднем на 25 мкм (с $342 \pm 16,4$ до $317 \pm 15,3$ мкм, $p < 0,001$), однако для полного прилегания потребовались дополнительные инъекции Луцентиса (рис. 2).

Третью группу составили 17 пациентов (17 глаз) с явной ХНВ, которая проявлялась в виде **субретинальной неоваскулярной мембраны**, видимой с помощью офтальмоскопии, ОСТ или ФАГ. ПЭ был поврежден в той или иной степени у всех больных в этой группе. У всех пациентов определялась отслойка нейроэпителия (рис. 3). Острота зрения у больных этой группы в результате лечения увеличилась на 50% – с $0,2 \pm 0,03$ до $0,3 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Световая чувствительность сетчатки изменилась в меньшей степени – в среднем на 38 дБ (с 698 ± 48 до 736 ± 49 дБ). Толщина сетчатки уменьшилась на 53 мкм – с 349 ± 25 до $296 \pm 18,04$ мкм, $p < 0,05$).

В группе наиболее тяжелых больных с **макулярным фиброзом** (9 больных, 9 глаз) определялся обширный субретинальный рубец. Сетчатка над рубцом, как правило, до операции была отслоена, истончена, имелись отдельные кисты. Чем больше был рубец, тем больше были повреждены сетчатка, ПЭ и хориокапилляры. Динамика структурно-функциональных изменений макулы на фоне лечения у больных этой группы была минимальной (рис. 4). Так, острота зрения с коррекцией увеличилась в среднем только на 13% – с $0,15 \pm 0,03$ до $0,17 \pm 0,03$ ($p > 0,05$). Световая чувствительность сетчатки почти не изменилась (с 589 ± 70 до 590 ± 75 дБ). Толщина сетчатки уменьшилась в среднем на 67 мкм (с 474 ± 41 до 407 ± 36 мкм, $p < 0,05$).

Из возможных нежелательных явлений наиболее часто встречалась транзиторная гиперемия конъюнктивы (12% случаев), которая прошла самостоятельно в течение 1–3 дней. Умеренная болезненность в области оперированного глаза, самостоятельно купировавшаяся в течение 1–2 нед., отмечена в двух случаях. У одного больного с начальной глаукомой после 3 инъекций Луцентиса возникло повышение внутриглазного давления, потребовав-

шее назначения антиглаукомных капель. Эндофталмит, нарушение кровообращения в сосудах сетчатки у обследованных больных отмечены не были.

Таким образом, 3-кратное интравитреальное введение Луцентиса привело к улучшению зрения, повышению световой чувствительности сетчатки и уменьшению толщины макулы на всех стадиях развития влажной ВМД. Хотя наибольшее снижение толщины сетчатки произошло у больных на поздних фазах развития заболевания, ввиду более грубых изменений макулы острота зрения у этих больных хотя и улучшилась, но осталась на достаточно низком уровне. В то же время именно у больных с преХНВ, где имелись меньшие изменения макулы, зрительные функции удалось сохранить на наиболее высоком уровне.

Заключение

Интравитреальное введение Луцентиса при влажной ВМД является безопасным и эффективным методом лечения заболевания, может выполняться при всех типах неоваскуляризации и любой остроте зрения. Наилучшие морфологические и функциональные результаты дают три последовательные ежемесячные инъекции Луцентиса с последующим ежемесячным наблюдением и повторными инъекциями при снижении остроты зрения, при этом лечение должно начинаться на ранних стадиях заболевания.

Литература

1. Алпатов С.А., Урнева Е.М., Шуко А.Г., Малышев В.В. Оценка развития влажной возрастной макулярной дегенерации с помощью оптической когерентной томографии высокого разрешения // Клиническая офтальмология. 2009. Т. 10. № 3. С. 97–100.
2. Глаз С. Медико-биологическая статистика. – М.: Прогресс. 1999. С. 338–345. Общее кол-во стр.
3. Avery R.L., Pieramici D.J., Rabena M.D. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2006. Vol. 113. P. 363–372.
4. Bird A.C., Bressler N.M., Bressler S.B. et al. An International Classification and Grading System for Age-Related Maculopathy and Age Related Macular Degeneration. Special Article // Survey of Ophthalmology. 1995. Vol. 39. P. 367–374.
5. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. // Endocr Rev. 2004. Vol. 25. P. 581–611.
6. Rosenfeld P.J., Heier J.S., Hantsbarger G., Shams N. Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration // Ophthalmology. 2006. Vol. 113. P. 632.