

Н.В. Зайцева, И.В. Злобин, В.В. Бурый

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СОСУДИСТЫХ И НЕОВАСКУЛЯРНЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЕТЧАТКИ*Иркутский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии» (Иркутск)*

Проведена оценка результатов интравитреального введения Луцентиса при лечении хориоидальной неоваскуляризации, обусловленной патологической миопией, диабетического макулярного отека и окклюзии ретинальных вен, осложненной макулярным отеком. Обследовано 77 пациентов, из них: 37 пациентов (38 глаз) с миопией, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), 25 пациентов (33 глаза) с диабетическим макулярным отеком (ДМО) и 15 пациентов (15 глаз) с макулярным отеком, обусловленным окклюзией ретинальных вен. Все пациенты получили в качестве лечения от 1 до 7 интравитреальных инъекций луцентиса. В результате лечения во всех группах получено достоверное повышение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки. Применение ингибитора ангиогенеза луцентиса является эффективным методом лечения патологических состояний, сопровождающихся неоваскуляризацией и патологической проницаемостью сосудистой стенки.

Ключевые слова: Луцентис, диабетический макулярный отек, патологическая миопия, окклюзия вен сетчатки

MODERN APPROACHES IN TREATMENT OF VASCULAR AND NEOVASCULAR RETINAL DISTURBANCES

N.V. Zaytseva, I.V. Zlobin, V.V. Buriy

Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Irkutsk

The results of intravitreal lucentis injection in treatment of myopic choroidal neovascularization (CNV), diabetic macular edema, and retinal vein occlusion, complicated by macular edema were assessed. 77 patients, treated by 1–7 intravitreal injections of lucentis, were examined. This group includes 37 patients (38 eyes) with myopic choroidal neovascularization (CNV), 25 patients (33 eyes) with diabetic macular edema (DME), and 15 patients (15 eyes) with macular edema, caused by retinal vein occlusion. The treatment resulted in reliable improvement of visual acuity and decrease of retinal thickness in patients of all groups. Angiogenesis inhibitor lucentis using is effective treatment of pathologic conditions, accompanied by neovascularization and pathologic permeability of vascular wall.

Key words: Lucentis, diabetic macular edema, pathologic myopia, retinal vein occlusion

Лечение заболеваний, сопровождающихся неоваскуляризацией сетчатки и патологической сосудистой проницаемостью, представляет большую проблему для современной офтальмологии. Большинство из них, такие, как диабетический макулярный отек (ДМО), окклюзия вен сетчатки, хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) при осложненной миопии и др., поражают лиц преимущественно молодого возраста и вызывают стойкое необратимое снижение зрения. Патогенез этих заболеваний до конца не изучен и, соответственно, не разработаны патогенетически обоснованные методы лечения. Традиционные же методы лечения, такие, как лазерная и витреальная хирургия, применение кортикостероидов, малоэффективны и позволяют лишь уменьшить риск потери зрения. Исследованиями последних лет убедительно доказано, что решающую роль в развитии неоваскуляризации при этих заболеваниях играет нарушение баланса между промоторами и ингибиторами ангиогенеза с увеличением выработки вазопротерогенных факторов и, в первую очередь, фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) [5, 6]. Интравитреальное введение ингибиторов VEGF показало свою эффективность в лечении различных заболеваний органа зрения, связанных с патологическим ангиогенезом и нарушением сосудистой

проницаемости [1, 5]. Вместе с тем, имеются лишь единичные, несистематизированные исследования по оценке эффективности блокаторов VEGF при хориоидальной неоваскуляризации при миопии и макулярных отеках сосудистого генеза. Ранибизумаб (Луцентис, Genentech/Novartis) является ингибитором ангиогенеза, связывающим все изоформы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Соответственно, основной целью нашей работы явилась оценка результатов применения ранибизумаба (Луцентиса, Genentech/Novartis) при лечении хориоидальной неоваскуляризации, обусловленной патологической миопией; диабетического макулярного отека и окклюзии ретинальных вен, осложненной макулярным отеком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 77 пациентов, получивших в качестве лечения интравитреальные инъекции луцентиса. Возраст больных колебался от 19 до 76 лет, мужчин было 15 (19,5%), женщин — 62 (80,5%). Из них: 37 пациентов (38 глаз) с миопией, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией, 25 пациентов (33 глаза) с диабетическим макулярным отеком и 15 пациентов (15 глаз) с макулярным отеком, обусловленным окклюзией ретинальных вен.

Все пациенты были обследованы с применением стандартных офтальмологических методов. Кро-

ме того, всем пациентам проводилась оптическая когерентная томография высокого разрешения (ОСТ) (HD-ОСТ, ОСТ 4.000 Cirrus, Humphrey-Zeiss, San Leandro, CA) и флюоресцентная ангиография (ФАГ) (FA TRS 50 DX, Topcon, Japan).

Интравитреальные инъекции люцентиса проводились в условиях стерильной операционной. В стекловидное тело по стандартной технологии вводилось 0,05 мл (0,5 мг) люцентиса [1]. Повторные инъекции выполнялись с интервалом в 1 месяц. Оценка эффективности лечения проводилась через 1 месяц после заключительной инъекции. Сроки наблюдения составили в среднем более 6 месяцев. Результаты обработаны статистически с применением методов непараметрической статистики [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Хориоидальная неоваскуляризация — одно из самых серьезных осложнений **патологической миопии**, приводящее к значительной потере зрения. Среди пациентов моложе 50 лет на долю миопии приходится около 62 % случаев всей ХНВ [4]. При естественном течении болезни за 10 лет наблюдения менее 4 % пациентов сохраняют зрение выше 0,1 [14]. J.P. Tong с соавт. в 2006 г. обнаружил повышение уровня VEGF во влаге передней камеры и в стекловидном теле при патологической миопии, осложненной ХНВ [13].

Обследовано 37 пациентов (38 глаз) с миопией, осложненной ХНВ. Из них мужчин — 3 (8 %), женщин — 34 (92 %). Степень близорукости в среднем была — 10,6Д (от — 1,0 Д до — 16,5 Д), длина глаза составляла 27,1 мм (от 24,2 до 30,5 мм).

Выявлены существенные отличия миопической ХНВ: она связана с очагом атрофии или с лаковыми трещинами (зонами ишемии), субретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ) имеет малые размеры, локализация ее часто юкстафовеолярная, отслойка пигментного и нейроретинального эпителия сетчатки не выражена. В среднем на курс лечения потребовалось 2,2 инъекции люцентиса (от 1 до 5).

Из таблицы 1 следует, что в результате лечения произошло улучшение остроты зрения пациентов в среднем почти в 2 раза (табл. 1). Толщина сетчатки в центре уменьшилась на 30 %, а длина и высота СНМ — на 20 %. После лечения у всех пациентов полностью исчез отек сетчатки, СНМ уменьшилась в размерах и уплотнилась за счет процессов фиброобразования. Согласно данным ФАГ, активность ХНВ была полностью подавлена.

Таблица 1
Динамика изменения остроты зрения и структурных показателей сетчатки у пациентов с миопической ХНВ (M ± m)

Показатели	До лечения	После лечения
Острота зрения, ед.	0,21 ± 0,02	0,4 ± 0,04 *
ТСЦ, мкм	353,2 ± 8,2	258,5 ± 8,4*
Высота СНМ, мкм	316,52 ± 31,3	253,21 ± 27,8*
Длина СНМ, мкм	1568,26 ± 111,50	1232,42 ± 134,29*

Примечание: * — p < 0,001.

Таким образом, введение люцентиса является эффективным и безопасным методом лечения ХНВ при патологической миопии. Важно отметить, что критерием окончания лечения должно являться полное прекращение активности ХНВ по данным ФАГ.

Диабетический макулярный отек является частым проявлением диабетической ретинопатии и важной причиной нарушения зрения у лиц с сахарным диабетом [9]. При этом вследствие структурных изменений в эндотелии сосудов сетчатки происходит нарушение гематоретинального барьера, повышение проницаемости сосудистой стенки и накопление жидкости в межклеточном пространстве сетчатки. Сдавление клеток интравитреальной жидкостью ведет к постепенной гибели нейронов и неизбежному ухудшению зрения. Исследования последних лет показывают, что в патогенезе ДМО, наряду с прямым повреждением перicyтов, оксидативным стрессом, воспалением, важную роль играет гиперпродукция VEGF [7]. Неудовлетворенность результатами лазеркоагуляции вызвала интерес к альтернативным методам лечения, и, прежде всего, к применению блокаторов фактора роста эндотелия сосудов [3, 5].

Обследовано 25 пациентов (33 глаза) с диабетическим макулярным отеком. Мужчин было 8 (32 %), женщин — 17 (68 %). В исследование были включены пациенты как с фокальным, так и с диффузным макулярным отеком. Количество интравитреальных инъекций в среднем составило 1,7 (от 1 до 5).

Из таблицы 2 видно, что в результате лечения острота зрения повысилась на 0,09 ± 0,02 (табл. 2). Наибольший положительный эффект отмечен после первой инъекции, когда центральное зрение улучшилось в среднем на 0,05 — 0,07. В целом, острота зрения улучшилась на 24 из 33 глаз (72,7 %), не изменилась на 9 (27,3 %). Чем ниже была исходная острота зрения, тем в меньшей степени происходило улучшение зрительных функций. Так, прибавка зрения на 2 и более строки отмечена только у больных с дооперационной остротой зрения 0,2 и выше. У пациентов с меньшей остротой зрения прибавка не превышала 0,1, что, вероятно, объясняется более выраженной гибелью ретинальной ткани.

Таблица 2
Динамика изменения остроты зрения и структурных показателей макулярного отека у пациентов с ДМО (M ± m)

Показатели	До лечения	После 1 инъекции	В конце лечения
Острота зрения, ед.	0,29 ± 0,03	0,36 ± 0,04*	0,38 ± 0,04*
ТСЦ, мкм	469 ± 36,3	353 ± 31,5*	346 ± 30,3*
Объем макулы, мм ³	13,7 ± 0,51	12,5 ± 0,41*	12,2 ± 0,29*

Примечание: * — p < 0,05.

Таким образом, полученные результаты показывают, что интравитреальное введение

луцентиса позволяет стабилизировать или улучшить остроту зрения и уменьшить явления диабетического макулярного отека. Важно отметить, что чем раньше начато лечение, тем на более высоком уровне удастся сохранить зрительные функции.

Окклюзия вен сетчатки занимает второе место среди сосудистых заболеваний сетчатки после диабетической ретинопатии [10]. Как известно, заболевание начинается остро с нарушения перфузии крови, что приводит к развитию выраженной ишемии сетчатки в аваскулярных зонах. Ишемия на фоне прогрессирующего капиллярного коллапса вызывает высвобождение большого количества вазопротрофирующих факторов, в частности VEGF, и воспалительных цитокинов [5, 8]. Цитокины и VEGF являются ключевыми факторами, повышающими сосудистую проницаемость и способствующими развитию отека ретикулярной ткани. Именно макулярный отек является главным осложнением, приводящим к значительному снижению зрения у этой категории больных [11]. На фоне длительно существующего отека и неоваскуляризации возникает прогрессирующая атрофия нейросенсорного эпителия сетчатки с последующим стойким снижением зрительных функций. В последнее время, учитывая ключевую роль VEGF в развитии окклюзий ретикулярных вен, появились отдельные работы по использованию ингибиторов VEGF для лечения данного заболевания [8, 12].

Обследовано 15 пациентов (15 глаз) с макулярным отеком, обусловленным окклюзией ветвей ретикулярных вен. Количество интравитреальных инъекций в среднем составило 1,3 (от 1 до 2).

В результате лечения отмечено повышение остроты зрения в среднем почти в 2 раза (табл. 3). Острота зрения 0,65 и выше была достигнута у 10 пациентов (66,7 %). Несмотря на уменьшение отека, у 2 пациентов острота зрения не изменилась и осталась низкой, что можно объяснить выраженными дегенеративными изменениями ретикулярной ткани и давностью заболевания. Следует отметить, что во всех случаях толщина сетчатки значительно уменьшилась и практически приблизилась к норме, что позволило в дальнейшем при необходимости провести лазеркоагуляцию сетчатки (у 7 человек).

Таблица 3
Динамика изменения остроты зрения и структурных показателей макулярного отека у пациентов с окклюзиями ретикулярных вен (M ± m)

Показатели	До лечения	После лечения
Острота зрения, ед.	0,32 ± 0,06	0,59 ± 0,07 *
ТСЦ тах, мкм	671,8 ± 34,8	263,5 ± 17,2*
Объем макулы, мм ³	12,8 ± 0,34	10,64 ± 0,28*

Примечание: * – $p < 0,001$.

Таким образом, введение луцентиса при окклюзии вен сетчатки позволяет повысить остроту

зрения и уменьшить отек сетчатки, и тем самым реабилитировать пациентов в максимально короткие сроки. Вследствие чего луцентис может быть рекомендован как препарат 1-го выбора в сочетании с лазеркоагуляцией сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ингибитора ангиогенеза луцентиса является эффективным методом лечения патологических состояний, сопровождающихся неоваскуляризацией сетчатки и патологической проницаемостью сосудистой стенки.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алпатов С.А., Щуко А.Г., Урнева Е.М., Малышев В.В. Возрастная макулярная дегенерация. – М.: ГОЭТАР, 2009. – 111 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Прогресс, 1999. – 462 с.
3. Chun D.W., Heier J.S., Topping T.M. et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema // *Ophthalmology*. – 2006. – Vol. 113. – P. 1706–1712.
4. Cohen S.Y., Laroche A., Leguen Y., Soubrane G.J. Etiology of choroidal neovascularization in young patients // *Ophthalmology*. – 1996. – Vol. 103. – P. 1241–1244.
5. Das A., Friberg T.R. Therapy for Ocular Angiogenesis. Principles and Practice. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. – 377 p.
6. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25. – P. 581–611.
7. Funatsu H., Yamashita H., Ikeda T. et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema // *Ophthalmology*. – 2003. – Vol. 110. – P. 1690–1696.
8. Funk M., Krechbaum K., Prager F. et al. Intravitreal concentrations of growth factor and cytokines in Retinal Vein Occlusion and the effect of therapy with Bevacizumab // *Invest. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 50, N 3. – P. 1025–1032.
9. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV: Diabetic macular edema // *Ophthalmology*. – 1984. – Vol. 91. – P. 1464–1474.
10. Orth D.H., Patz A. Retinal branch vein occlusion // *Surv. Ophthalmol.* – 1978. – Vol. 22. – P. 357–376.
11. Rehak J., Rehak M. Branch retinal vein occlusion: pathogenesis, visual prognosis, and treatment modalities // *Curr. Eye Res.* – 2008. – Vol. 33. – N 2. – P. 111–131.
12. Spaide R., Chang L., Klancnik J. et al. Prospective Study of Intravitreal Ranibizumab as a Treatment for Decreased Visual Acuity Secondary to Central Retinal Vein Occlusion // *Am. J. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 147. – P. 298–306.
13. Tong J.P., Chan W.-M., Liu D. et al. Aqueous Humor Level of VEGF and PEDF in Polypoidal

Choroidal Vasculopathy and Choroidal neovascularization // Am. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 141. — P. 465 — 462.

14. Yoshida T., Ohno-Matsui K., Yasuzumi K. et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10-year follow-up // Ophthalmology. — 2003. — Vol. 110. — P. 1297 — 1305.

Сведения об авторах

Зайцева Наталья Вадимовна – врач-офтальмолог, Иркутский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (664043, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337; тел.: 8 (3952) 564-105, факс: 8 (3952) 42-20-35; e-mail: natalya.zaytseva.64@mail.ru)

Злобин Игорь Владимирович – врач-офтальмолог, Иркутский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (664043, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337; тел.: 8 (3952) 564-107, факс: 8 (3952) 42-20-35)

Бурий Вячеслав Викторович – врач-офтальмолог, Иркутский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (664043, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337; тел.: 8 (3952) 564-107, факс: 8 (3952) 42-20-35)