

ТЕЧЕНИЕ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ НА ФОНЕ ANTI-VEGF ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕОВАСКУЛЯРНОЙ СТАДИЕЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛОДИСТРОФИИ И ОСЕВОЙ МИОПИЕЙ

Течение возрастной макулодистрофии (ВМД) и осевой миопии (ОМ) может сопровождаться развитием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), что приводит к необратимому снижению зрительных функций у пациентов. Сочетание ВМД и ОМ нередко встречается в клинической практике, что осложняет течение заболевания. Разрешенным в Российской Федерации медикаментозным методом лечения ХНВ является anti-VEGF терапия.

В нашем исследовании проведен сравнительный анализ показателей параметров оптической когерентной томографии (ОКТ) и данных визометрии у 37 пациентов (40 глаз) с неоваскулярной стадией ВМД, и у 23 пациентов (26 глаз) с ВМД, протекающей на фоне осевой миопии, получивших лечение интравитреальными инъекциями Ранибизумаба до клинической стабилизации процесса. В обеих группах имела место преимущественно скрытая хориоидальная неоваскуляризация.

В обеих исследуемых группах получен положительный результат: максимальное повышение остроты зрения имело место после 4-ой инъекции, улучшение показателей ОКТ – после 1-ой инъекции. Наилучший терапевтический ответ в виде прилегания отслойки пигментного эпителия сетчатки диагностирован у пациентов с ВМД, в то время как при сочетанной патологии лучшая результативность лечения достигнута в виде снижения отслойки нейроэпителия и уменьшения кистовидных изменений сетчатки.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, миопия, Ранибизумаб, хориоидальная неоваскуляризация.

Актуальность

Прогрессирующее течение возрастной макулодистрофии (ВМД) и осевой миопии может сопровождаться развитием хориоидальной неоваскуляризации, приводящей к снижению остроты зрения и, нередко, инвалидизации пациентов [1], [3]–[6], [15].

Основным методом лечения, в современных условиях, является применение различных схем anti-VEGF терапии, в частности, разрешенного к применению в Российской Федерации препарата Ранибизумаб [2], [7]–[14]. В клинической практике нередко имеет место сочетание ВМД с осевой миопией (ОМ), что осложняет течение заболевания и требует индивидуализированного подхода в лечении с применением anti-VEGF препаратов.

Цель исследования

Выявить особенности течения неоваскулярной стадии ВМД, протекающей в форме преимущественно скрытого типа неоваскуляризации у пациентов с сочетанной патологией – возрастной макулодистрофией и осевой миопией при монотерапии препаратом Ранибизумаб на основе сравнительного анализа клинико – инструментальных критериев в процессе лечения.

Материал и методы

Сравнительный анализ клинико-инструментальных критериев проведен у 60 пациентов (66 глаз): ИГ1 – пациенты с неоваскулярной стадией ВМД (37 больных, 40 глаз, 16 мужчин, 21 женщина), ИГ2 – больные с сочетанной патологией – осевой миопией различной степени и возрастной макулярной дегенерацией (ОМ+ВМД – 23 больных, 26 глаз, 6 мужчин, 20 женщин). У пациентов ИГ2 миопическая рефракция диагностирована в детском или молодом возрасте до 20 лет, в том числе с наличием дистрофических изменений оболочек заднего полюса глаз, характерных для патологической миопии.

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту (ИГ1 – 66,4±9,9 лет, ИГ2 – 68,2±9,5 лет), характеристике неоваскулярного комплекса (преимущественно скрытый тип). Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) при первичном обращении составила 0,2±0,2 в ИГ1, 0,1±0,1 в ИГ; распределение средних значений ПЗО составило в группах: 23,2±0,8 и 25,9±1,5 мм, соответственно. В ИГ1 превалировала гиперметропическая рефракция глаз (всего 32 глаза – 80,0 %, 8 глаз с миопией слабой степе-

ни – 20,0 %), в ИГ2 диагностирована миопия средней степени и высокой степени в равном количестве случаев. Средний срок наблюдения составил $15,5 \pm 12,4$ месяцев.

Морфометрические параметры хориоидальной неоваскуляризации (протяженность и высота отслойки пигментного эпителия сетчатки (ОПЭ), протяженность и высота отслойки нейроэпителия (ОНЭ), структурные изменения нейросенсорной сетчатки определены с помощью оптического когерентного томографа (ОКТ) RTVue Version 6.3, Optovue в режиме 3D-macular Chorioretinal. Показанием для интравитреального введения Ранибизумаба (в дозировке 0,05 мл) являлось наличие признаков активной хориоидальной неоваскуляризации. Инъекции продолжались до стабилизации процесса по данным визометрии и ОКТ-параметров. Математическая и статистическая обработка количественных параметров проведена с использованием стандартных программ.

Результаты и обсуждение

Нами проведен анализ динамики показателей визометрии с определением МКОЗ у пациентов исследуемых групп (табл. 1).

При первичном осмотре нами были отмечены более высокая острота зрения в ИГ1 в сравнении с ИГ2 до лечения ($p < 0,05$). Как показали наши исследования, на фоне anti-VEGF терапии в сравнении с исходными данными в ИГ1 диагностирована стабилизация и достоверное повышение МКОЗ после третьей инъекции, в ИГ2 улучшение данного показателя имело место уже после первой инъекции и характеризовалось повышением МКОЗ с $0,1 \pm 0,1$ до $0,3 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Обращает внимание, что после 4 инъекции препарата в сравниваемых группах МКОЗ не имела достоверных различий. Полученные данные демонстрируют повышение МКОЗ на фоне терапии Ранибизумабом, более выраженное у пациентов с сочетанной патологией – ВМД и осевой миопией. Далее мы проанализировали показатели ОКТ-параметров (ОПЭ, ОНЭ), в изучаемых группах, при этом исходные значения данных изменений не имели статистически достоверных различий. Результаты сравнительного анализа показателей ОПЭ в процессе лечения представлены в таблице 2.

В обеих группах высота и протяженность ОПЭ в пределах группы имели достоверное

уменьшение после первой инъекции. На фоне проводимого лечения в ИГ1 диагностировано достоверно значимое увеличение протяженности отслойки пигментного эпителия сетчатки в процессе мониторинга после третьей инъекции (с $1486,8 \pm 918,9$ мкм после 2 инъекции до $1726,2 \pm 1103,4$ мкм после 3-ей) с последующим снижением до $1121,3 \pm 955,0$ мкм при пролонгировании терапии ($p < 0,05$). При сочетанной патологии глаз имело место уменьшение протяженности ОПЭ после первой инъекции ($p < 0,05$) с незначительным увеличением после каждой инъекции, что, вероятно, обусловлено формированием фиброза в патологическом очаге. Высота ОПЭ в обеих исследуемых группах так же достоверно уменьшалась на фоне проводимого лечения в сравнении с показателями до его начала, при этом не имела статистически достоверных различий между ИГ1 и ИГ2.

Экссудативные изменения в виде отслойки НЭ диагностированы в 70,0 % случаев (28 глаз) в ИГ1, тогда как в ИГ2 эти изменения выявлены в 61,5 % (16 глаз) случаев. Сравнительные данные исследуемых параметров обеих групп, характеризующих экссудативные изменения в патологическом фокусе, представлены в таблице 3.

Результаты, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что в обеих исследуемых группах имело место уменьшение показателей высоты и протяженности ОНЭ в процессе проводимого лечения, однако, обращает внимание, что максимально благоприятно на anti-VEGF терапию откликнулись пациенты с сочетанной патологией ($p < 0,05$).

Изменения архитектоники сетчатки в виде кистовидных изменений на фоне монотерапии Ранибизумаба наблюдались сравнительно больше в ИГ1: до лечения – 2 глаза (5,0 %), после первой инъекции – 8 глаз (20,0 %), тогда как в ИГ2 кистовидных изменений не выявлено, после второй инъекции – 11 глаз (27,5 %) в ИГ1 и в 1 случае (3,8 %) в ИГ2, после третьей инъекции – 16 глаз (40,0 %) и 2 глаза (7,9 %), после четвертой инъекции – 18 глаз (45,0 %) и 5 глаз (19,2 %), соответственно.

Наши исследования позволили установить, что для стабилизации активности неоваскулярного комплекса при ВМД и сочетанной (ВМД+ОМ) патологии потребовалось $2,3 \pm 1,6$ и $1,6 \pm 1,1$ инъекций Ранибизумаба, соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1. Сравнительный анализ МКОЗ на фоне терапии Ранибизумабом в группах с неоваскулярной макулодистрофией и с сочетанной патологией глаз

Исследуемый параметр в группе		Количество инъекций				
		До лечения	После 1	После 2	После 3	После 4
МКОЗ±	ИГ1	0,2±0,2	0,3±0,2	0,3±0,2	0,4±0,1**	0,4±0,1**
	ИГ2	0,1±0,1*	0,3±0,1**	0,3±0,1**	0,3±0,2* **	0,4±0,2**

Примечание. * – p<0,05 достоверность различий в ИГ1 и ИГ2; ** – p<0,05 достоверность различий до лечения и после проведенной терапии.

Таблица 2. Сравнительный анализ протяженности, высоты ОПЭ (мкм) на фоне терапии Ранибизумабом в группах с неоваскулярной макулодистрофией и с сочетанной патологией глаз

Исследуемый параметр в группе		Количество инъекций				
		До лечения	После 1	После 2	После 3	После 4
Протяженность ОПЭ±, мкм	ИГ1	1827,2±1025,3	1482,6±918,9**	1486,8± 1063,2**	1726,2± 1103,4	1121,3± 955,0**
	ИГ2	1748,4± 775,1	1431,3±559,1**	1448,1± 547,5**	1477,5± 571,1* **	1120,3± 650,0**
Высота ОПЭ±, мкм	ИГ1	263,9± 171,9	204,1± 117,4**	182,9± 139,9**	188,4± 122,6**	193,0± 144,1**
	ИГ2	228,3± 60,4	196,8± 150,3**	167,8± 48,7**	176,3± 68,7**	182,7± 161,4**

Примечание. * – p<0,05 достоверность различий в ИГ1 и ИГ2; ** – p<0,05 достоверность различий до лечения и после проведенной терапии.

Таблица 3. Сравнительный анализ высоты, протяженности ОНЭ (мкм) на фоне терапии Ранибизумабом в группах с неоваскулярной макулодистрофией и с сочетанной патологией глаз

Исследуемый параметр в группе		Количество инъекций				
		До лечения	После 1	После 2	После 3	После 4
Высота ОНЭ±, мкм	ИГ1	110,6± 149,5	49,5±77,3**	30,8±59,8**	16,4±35,6**	18,1±40,7**
	ИГ2	93,7± 70,8*	30,5±60,2**	1,8±9,1* **	1,2±9,0* **	1,2±8,8**
Протяженность ОНЭ±, мкм	ИГ1	1726,2±1427,1	435,6±663,3**	515,2±1062,9**	448,5±1030,5**	355,8± 817,9**
	ИГ2	1209,9±1359,5	464,8±888,6**	30,8±157,3* **	9,8±9,0* **	5,3±9,1* **

Примечание. * – p<0,05 достоверность различий в ИГ1 и ИГ2; ** – p<0,05 достоверность различий до лечения и после проведенной терапии.

Выводы

1. Сравнительный анализ МКОЗ и ОКТ-параметров у пациентов с ВМД и сочетанной патологией (ВМД+ОМ) показал эффективность anti-VEGF терапии, с максимальным улучшением показателей визометрии после 4-ой инъекции препарата и результатов оптической когерентной томографии после первой инъекции и их стабилизацией при необходимости продолжения лечения.

2. У пациентов с неоваскулярной стадией ВМД лучший терапевтический эффект диа-

гностирован в отношении прилегания отслойки пигментного эпителия сетчатки, тогда как у пациентов с сочетанной патологией лучшая результативность лечения достигнута в виде снижения отслойки нейроэпителия и уменьшении кистовидных изменений сетчатки.

3. Продолжение данного исследования с оценкой результативности лечения на протяжении более длительного периода наблюдения позволит обосновать алгоритм лечения больных с неоваскулярной формой ВМД, протекающей на фоне осевой миопии.

10.09.2015

Список литературы:

1. Бойко Э.В. Возрастная макулярная дегенерация (факторы риска, классификация, диагностика, профилактика, лечение) / Э.В. Бойко, Л.В. Журавлева, С.В. Сосновский // Методические рекомендации. – М. – 2010. С. 71.
2. Будзинская М.В. Современные фармакогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации / М.В. Будзинская, Т.В. Погода, Э.В. Генерозов [и соавт.] // Вестник офтальмологии. – 2013. – №5. – С. 127-135.
3. Зайцева Н.В. Клинические критерии дифференциальной диагностики миопической хориоидальной неоваскуляризации и влажной формы возрастной макулярной дегенерации / Н.В. Зайцева, И.В. Злобин, Т.Н. Юрьева [и соавт.] // VI Всероссийский семинар-круглый стол «Макула». – Ростов-но-Дону. – 2014. – С. 504-505.
4. Панова И.Е. Спектральная оптическая когерентная томография в оценке ранней и промежуточной стадий возрастной макулярной дегенерации / И.Е. Панова, Э.Р. Никитина, М.Ю. Прокопьева // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2010. – Т. 11. – № 1. – С. 8-11.
5. Панова И.Е. Клинико-инструментальный мониторинг в оценке эффективности различных вариантов лечения неоваскулярной возрастной макулодистрофии / И.Е. Панова, М.Ю. Прокопьева, О.Н. Авдеева [и соавт.] // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. - № 14 (133). – С. 292-294.
6. Урнева Е.М. Влажная возрастная макулярная дегенерация: классификационные признаки на основе показателей оптической когерентной томографии высокого разрешения / Е.М. Урнева, С.А. Алпатов // Бюллетень Восточно – Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – № 5-6. – С 41-45.
7. Finger R.P. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration / RP Finger, SS Wickremasinghe, PN Baird [et al.] // Surv. Ophthalmol. – 2014 Jan-Feb; 59(1):1-18.
8. Kovach J.L. Anti-VEGF Treatment Strategies for Wet AMD / J.L. Kovach, G. S. Stephen, W.F. Harry [et al.] // Journal of Ophthalmology. – Vol. 2012 (2012). – Art. ID 786870. – P. 7.
9. Mitchell P. et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials // British Journal of Ophthalmology. – Vol. 94. – №1. – 2010. – P. 2–13.
10. Nguyen Q.D., Heier J., Brown D. et al. Randomized, double-masked, active-controlled phase 3 trial of the efficacy and safety of intravitreal VEGF-Trap-Eye in wet AMD: one-year results of the VIEW-1 study // In Proceedings of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. – 2011. – №3073. – Fort Lauderdale. – Fla. – USA.
11. Rosenfeld P.J. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration / PJ Rosenfeld, DM Brown, JS Heier et al. // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1419 – 1431.
12. Ruiz-Moreno J.M. et al. Intravitreal anti-VEGF therapy for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia: 4-year outcome // Br J Ophthalmol. – 2013. – №97. – P. 1447-1450.
13. Schmidt-Erfurth U. et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration. The EXCITE study // Ophthalmology. – Vol. 118. – 2010. – P. 831–839.
14. Tufail A. et al. Ranibizumab for the treatment of choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: interim analysis of the REPAIR study // Eye. – 2013. – № 27. – P. 709–715, doi:10.1038 / eye. 2013.8. – Epab. 213, Mar.1.
15. Vision loss in younger patients: a review of choroidal neovascularization / DG Miller, LJ Singerman // Optom Vis. Sc. – 2006. – May; 83(5):316-25.

Сведения об авторах:

Панова Ирина Евгеньевна, заведующая кафедрой офтальмологии факультета дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор

Шанмов Тимур Булатович, аспирант кафедры офтальмологии факультета дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64 e-mail: timur-shaimov@mail.ru

Жилиева Ольга Васильевна, врач-офтальмолог ЗАО Медицинского центра Челябинского трубопрокатного завода, соискатель кафедры офтальмологии факультета дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета 454129, г. Челябинск, ул. Новороссийская, 85, e-mail: zhild@mail.ru

Абдулаева Эльмира Абдулаевна, доцент кафедры офтальмологии Казанской государственной медицинской академии, кандидат медицинских наук 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11