

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Юсупов А. Ф.¹, канд. мед. наук, главный врач клиники; **Муханов Ш. А.**¹, врач-офтальмолог; **Атажанова Ш. Р.**², магистрант кафедры офтальмологии; **Миррахимова С. Ш.**², доцент кафедры офтальмологии;

¹ глазная клиника СП ООО «SINAT KO'Z», г. Ташкент (Узбекистан);

² Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент (Узбекистан)

Актуальность

Ключевым фактором ангиогенеза в норме и патологии, благодаря его биологическим свойствам, принято считать эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF) [6]. В связи с тем, что VEGF играет роль одного из ведущих факторов в развитии патологической неоваскуляризации, целесообразно было предположить, что возможность ингибировать его действие также позволяет предотвратить развитие патологического ангиогенеза и связанной с ним офтальмопатологии [4]. На основании этого и были созданы препараты-ингибиторы ангиогенеза, с появлением которых появились новые возможности в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Они демонстрируют лучшие исходы в отношении остроты зрения по сравнению с другими методами лечения и стали препаратами первого выбора.

В настоящее время единственным препаратом из группы анти-VEGF для лечения экссудативной ВМД, разрешенным к применению в Республике Узбекистан, является ранибизумаб («Луцентис»®). Он избирательно связывается с изоформами эндотелиального фактора роста сосудов VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165) и предотвращает взаимодействие VEGF-A с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGR1 и VEGR2), что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов [5]. Рекомендованная производителем схема применения препарата предусматривает 3-кратное введение с интервалом в 1 месяц, последующий ежемесячный контроль состояния сетчатки и повторное введение препарата (методика 3+PRN) при необходимости.

Большим препятствием в соблюдении рекомендуемой производителем схемы лечения в Узбекистане является дороговизна препарата. Недостаточное финансирование реальных потребностей клиник Узбекистана в проведении интравитреальных инъекций ранибизумаба вынуждает большинство пациентов самостоятельно оплачивать

В работе представлены данные об эффективности комбинированного лечения, включающего антиангиогенную и транспупиллярную термотерапию при экссудативной возрастной макулярной дегенерации. Обследовано и пролечено 90 пациентов (90 глаз) с экссудативной возрастной макулярной дегенерацией. Клинические результаты в виде повышения зрительных функций и улучшения морфометрических параметров, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии при экссудативной возрастной макулярной дегенерации.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, комбинированное лечение, антиангиогенная терапия, анти-VEGF терапия, транспупиллярная термотерапия.

* * *

Yusupov A.F., Mukhanov Sh. A., Atajanova Sh. R., Mirrakhimova S. Sh. **COMBINED TREATMENT OF DIFFERENT TYPES OF CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION**

The paper presents data on the effectiveness of combined treatment including antiangiogenic and transpupillary thermotherapy in exudative age-related macular degeneration. 90 patients (90 eyes) with exudative age-related macular degeneration were examined and treated. Clinical results in the form of increased visual functions and improvement of the morphometric parameters obtained in our study indicate the effectiveness of combination therapy in exudative age-related macular degeneration.

Key words: age-related macular degeneration, combination treatment, antiangiogenic therapy, anti-VEGF therapy, transpupillary thermotherapy.

лечение. Это ставит практикующего врача перед необходимостью прогнозирования эффекта вмешательства и поиска компромисса между затратами на лечение и его функциональными результатами, поскольку различные типы ХНВ по-разному восприимчивы к терапии ингибиторами ангиогенеза.

В случае неэффективности анти-VEGF-препаратов либо при их недоступности на сегодняшний день имеются альтернативные методы лечения экссудативной ВМД. Одним из таких методов лече-

ния считается транспупиллярная термотерапия (ТТТ).

ТТТ – разновидность лазерного лечения локальной гипертермией, позволяющая достичь регресса ХНВ с сохранением зрительных функций [3]. Неоспоримым преимуществом данной методики является отсутствие необходимости в фотосенсибилизаторе, что снижает риск осложнений и делает ее доступной для всех пациентов с ХНВ [2].

ТТТ кардинально отличается от традиционной короткоимпульсной ретинальной фотокоагуляции. При ТТТ используются удлиненные экспозиции и большие размеры пятен облучения для получения минимального воздействия на сетчатку [1]. Кроме того, применяется инфракрасное излучение, которое обладает более глубоким проникновением в хориоретинальную ткань, чем излучение видимой части спектра [7]. Оно задерживается фоторецепторным пигментом при незначительном риске фототоксического эффекта на нейрорецепторы, существенного при длительных экспозициях синего или зеленого лазерных излучений [8].

На наш взгляд, в случае невосприимчивости анти-VEGF препаратов в некоторых типах ХНВ, а также с целью сокращения частоты их повторных введений, патогенетически оправданной является комбинация анти-VEGF терапии совместно с ТТТ. Поскольку известно, что ТТТ приводит к уменьшению экссудации в зоне НВМ, введение анти-VEGF препарата после ТТТ может способствовать приостановлению роста НВМ и уменьшению пропотевания жидкости из новообразованных сосудов. Это в свою очередь позволит сократить количество повторных инъекций анти-VEGF препарата и благодаря этому снизить затраты на лечение неоваскулярной ВМД.

Таким образом, на основании вышеизложенного целью данного исследования была оценка эффективности комбинированного лечения экссудативной ВМД с различными типами ХНВ с включением антиангиогенного препарата совместно с ТТТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 90 человек: 30 пациентов (30 глаз) с классической ХНВ, 30 пациентов (30 глаз) со смешанной и 30 пациентов (30 глаз) со скрытой. Возраст участников варьировал от 50 до 80 лет (38 мужчин и 52 женщин). В 80% случаев ХНВ имела субфовеолярную локализацию, в 20% – юкстафовеолярную. В зависимости от проводимого лечения определили 2 группы пациентов: по 45 человек (45 глаз) в I и во II группе. Формирование групп в зависимости от типа ХНВ, клинико-функциональных проявлений и сопутствующих заболеваний было однородным.

Пациентам I группы проводилась анти-VEGF терапия. В исследовании в качестве антивазопролиферативного препарата использовался «Луцентис» (Novartis, Швейцария). Международное непатентованное название: ранибизумаб (регистрационный номер: JICP-004567/08, 16.06.08). Препарат вводился интравитреально в дозе 0,2 мл (0,2 мг) по схеме 3+PRN (трижды с интервалом в один месяц + «по необходимости»).

Пациентам II группы проводилось комбинированное лечение: один сеанс ТТТ + через 10 дней «Луцентис»® 0,2 мл (0,2 мг) по схеме 1+PRN (однократно + «по необходимости»).

Показанием к повторным интравитреальным инъекциям «Луцентис»® являлось наличие признаков активности ХНВ по данным клинико-функциональных исследований, флуоресцентной ангиографии (ФАГ) и оптической когерентной томографии (ОКТ), которое основывалось на следующих критериях:

- 1) усиление метаморфозий;
- 2) наличие субретинальной жидкости или интравитреальный отек по снимкам ОКТ;
- 3) увеличение центральной толщины сетчатки более чем на 50 мкм по данным ОКТ;
- 4) признаки активной ХНВ – экссудации по данным ФАГ;
- 5) вновь появившиеся суб- или интравитреальные геморрагии;
- 6) снижение лучшей корригируемой остроты зрения более чем на 1 строчку.

Интравитреальное введение препарата «Луцентис»® проводилось по стандартной методике в стерильных операционных условиях.

Для проведения ТТТ использовали диодный офтальмокоагулятор Oculight SLX 810 нм фирмы IRIDEX (США). Использовали непрерывный импульс длительностью 60 секунд, с диаметром пятна излучения, превышающим ангиографические размеры ХНВ на 200–300 мкм. Мощность излучения составила: 150–350 мВт для диаметра пятна 900–1500 мкм, 300–550 мВт для диаметра 1550–2500 мкм, 600–900 мВт для диаметра 2550–3000 мкм и во всех случаях не превышала 250 мВт/мм².

Эффективности проводимого лечения оценивали через 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Результаты

В I группе у пациентов с классической ХНВ острота зрения перед началом лечения составила $0,21 \pm 0,02$, толщина сетчатки в центре макулы – $380,6 \pm 22,4$ мкм. У пациентов со смешанной ХНВ острота зрения была $0,20 \pm 0,02$ и толщина сетчатки в центральной области – $386,5 \pm 13,4$ мкм, а у пациентов со скрытой ХНВ – соответственно $0,33 \pm 0,03$ и $603,3 \pm 22,2$ мкм. Через 1 месяц после первой инъекции в исследуемых группах ост-

Таблица 1. Динамика показателей остроты зрения пациентов с неоваскулярной ВМД в процессе лечения (М ± m)

Исследуемые группы	Сроки наблюдения				
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Классическая					
<i>I группа</i>	0,21 ± 0,02	0,37 ± 0,03**	0,44 ± 0,02**	0,38 ± 0,02**	0,27 ± 0,02*
<i>II группа</i>	0,20 ± 0,02	0,38 ± 0,03**	0,46 ± 0,02**	0,41 ± 0,02**	0,32 ± 0,02**
Смешанная					
<i>I группа</i>	0,20 ± 0,02	0,32 ± 0,02**	0,37 ± 0,03**	0,33 ± 0,02**	0,26 ± 0,01*
<i>II группа</i>	0,20 ± 0,03	0,36 ± 0,03**	0,40 ± 0,03**	0,32 ± 0,01**	0,27 ± 0,02*
Скрытая					
<i>I группа</i>	0,33 ± 0,03	0,39 ± 0,03	0,43 ± 0,03*	0,39 ± 0,02	0,35 ± 0,02
<i>II группа</i>	0,34 ± 0,03	0,47 ± 0,03**	0,48 ± 0,02**	0,45 ± 0,02**	0,41 ± 0,01*

Примечания:* уровень значимости по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$);** уровень значимости по сравнению с данными до лечения ($p < 0,01$).

рота зрения улучшилась и составила $0,37 \pm 0,03$ ($p < 0,01$), $0,32 \pm 0,02$ ($p < 0,01$) и $0,39 \pm 0,03$ ($p > 0,05$) соответственно (табл. 1). Через 3 месяца после первой инъекции в группе с классической ХНВ острота зрения составляла $0,44 \pm 0,02$ ($p < 0,01$) в группе со смешанной ХНВ $0,37 \pm 0,03$ ($p < 0,01$) и в группе со скрытой ХНВ – $0,43 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Динамика изменений толщины сетчатки коррелировала с динамикой показателей остроты зрения (табл. 2).

Наблюдение НВМ в процессе лечения выявило следующее. После первой инъекции в группе с классической ХНВ инактивация ее была отмечена у 75% пациентов, стабилизация процесса – у 20% и ухудшение – у 5%. В группе со смешанной ХНВ улучшение отмечено у 60%, стабилизация – у 30%, ухудшение – у 10% пациентов. В группе со скрытой ХНВ эти показатели составили 30%, 50% и 20% соответственно. Через 3 месяца инактивация НВМ отмечалась у 90% пациентов при классическом, у 80% при смешанном и лишь у 40% при скрытом типе ХНВ.

В течение 12 месяцев наблюдения более 3 инъекций ранибизумаба понадобились в 40% случаев (8 глаз) в группе пациентов с классической ХНВ. Из них 4 инъекции – в 3 глаза (15%), 5 инъекций – в 3 (15%) и 6 инъекций – в 2 (10%). При этом общее число инъекций в год составило 3,75.

В группе со смешанной ХНВ более 3 инъекций ранибизумаба понадобились в 50% случаев (10 глаз). Из них 4 инъекции – в 3 глаза (15%), 5 инъекций – в 4 (20%) и 6 инъекций – в 3 (15%). Общее число инъекций в год в этой группе составило 4,0. В группе со скрытой ХНВ более 3 инъекций ранибизумаба понадобились 11 глазам (73,3%). Из них 4 инъекции – в 2 глаза (13,3%), 5 инъекций – в 2 (13,3%), 6 инъекций – в 4 (26,7%), и 7 инъекций – в 3 (20%). Общее число инъекций в год в этой группе составило 5,0. Подобные инвазивные манипуляции, безусловно, оказывают негативное воздействие на структуры глаза и могут провоцировать воспалительные и пролиферативные процессы, что делает необходимым поиск новых подходов к терапии, направленных на уменьшение количества инъекций и улучшение функциональных результатов лечения.

Таким образом, наши исследования показали, что применение анти-VEGF терапии, состоящей из 3-кратного ИВВ ранибизумаба при неоваскулярной ВМД, приводит к значимому улучшению зрения и инактивации НВМ у пациентов с классической и смешанной ХНВ. Полученные нами результаты, свидетельствующие о хорошем, но временном эффекте ранибизумаба, указывают на необходимость повторных интравитреальных инъекций.

Таблица 2. Динамика показателей центральной толщины сетчатки (в мкм) по данным ОКТ пациентов с неоваскулярной ВМД в процессе лечения ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Сроки наблюдения				
	До лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Классическая					
<i>I группа</i>	380,6 ± 22,4	318,1 ± 16,5*	268,2 ± 9,8**	284,5 ± 7,6**	314,7 ± 9,7*
<i>II группа</i>	371,8 ± 23,1	305,5 ± 16,8*	269,1 ± 12,2**	285,5 ± 11,8**	301,3 ± 10,3*
Смешанная					
<i>I группа</i>	386,5 ± 13,4	329,1 ± 12,1**	273,6 ± 6,9**	300,4 ± 9,3**	313,6 ± 8,9**
<i>II группа</i>	375,9 ± 22,9	312,2 ± 14,7*	277,9 ± 13,0**	292,5 ± 10,8**	308,5 ± 9,3*
Скрытая					
<i>I группа</i>	603,3 ± 22,2	555,1 ± 16,8	495,6 ± 15,8**	545,7 ± 19,3	560,3 ± 16,8
<i>II группа</i>	602,3 ± 19,4	433,7 ± 14,2**	374,1 ± 10,7**	395,3 ± 13,1**	482,2 ± 13,6**

Примечания:* уровень значимости по сравнению данными до лечения ($p < 0,05$);** уровень значимости по сравнению данными до лечения ($p < 0,01$).

При лечении скрытого типа ХНВ, как правило, монотерапия ранибизумабом малоэффективна и не сопровождается значимым повышением зрительных функций. На наш взгляд, низкая эффективность анти-VEGF терапии у пациентов со скрытой ХНВ прежде всего определяется субпигментной локализацией процесса, препятствующей максимальному проникновению препарата в зону поражения.

Во II группе исследования исходная острота зрения и толщина профиля сетчатки в центральной зоне не отличалась от данных других групп и составляла у пациентов при классической ХНВ соответственно $0,20 \pm 0,02$ и $371,8 \pm 23,1$ мкм, при смешанной – $0,20 \pm 0,03$ и $375,9 \pm 22,9$ мкм, $0,34 \pm 0,03$ и $602,3 \pm 19,4$ мкм при скрытой.

Послеоперационный период во II группе во всех случаях протекал без осложнений. После комбинированной терапии у всех пациентов в группах с классической и смешанной ХНВ отмечали регресс патологического процесса. Это выражалось в достоверном повышении остроты зрения и уменьшении толщины сетчатки в результате снижения активности новообразованных сосудов (табл. 1, 2). Так, через 1 месяц средняя максимальная острота зрения в этих группах составила $0,38 \pm 0,03$ и $0,36 \pm 0,03$ ($p < 0,01$), и увеличивалась в течение 3 месяцев до $0,46 \pm 0,02$ и $0,40 \pm 0,03$ ($p <$

$< 0,01$) соответственно. В дальнейшем наблюдалось небольшое снижение остроты зрения, однако к концу года максимально скорректированная острота зрения осталась значимо выше исходной ($p < 0,05$). В группе пациентов со скрытой ХНВ также отмечалось повышение остроты зрения до $0,47 \pm 0,03$ ($p < 0,01$) через 1 месяц после лечения, $0,48 \pm 0,02$ и $0,45 \pm 0,02$ ($p < 0,01$) через 3 и 6 месяцев, а к концу наблюдения (12 месяцев) она снизилась до $0,41 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Повышение максимально скорректированной остроты зрения коррелировало с динамикой показателей ОКТ. По данным ОКТ на фоне лечения у всех пациентов этой группы отмечалось выраженное изменение морфологических параметров сетчатки в виде снижения высоты ее общего профиля за счет инактивации НВМ у пациентов с классической и смешанной ХНВ и резорбции субретинального отека и прилегания отслойки ПЭС со скрытой. Так, через 3 месяца после лечения средний показатель толщины сетчатки снизился до $269,1 \pm 12,2$ мкм ($p < 0,01$) в группе пациентов с классической ХНВ, до $277,9 \pm 13,0$ мкм ($p < 0,01$) – со смешанной и до $374,1 \pm 10,7$ мкм ($p < 0,01$) – со скрытой и сохранялся ниже исходного значения на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,01$). Данные ОКТ в свою очередь коррелировали с результатами ангиографического исследования,

показавшего уменьшение площади ХНВ и диффузии красителя из новообразованных сосудов.

Наблюдение морфологических изменений сетчатки через 1 месяц после лечения по данным ОКТ и ФАГ в исследуемых группах выявило следующее: в группе с классической и смешанной ХНВ полное подавление неоваскуляризации отмечено у 80% пациентов, стабилизация процесса – у 20%; дальнейший рост ХНВ не наблюдался ни в одном случае, а в группе со скрытой ХНВ отмечался полный регресс (50%), частичный регресс или стабилизация процесса (50%). Через 3 месяца инактивация НВМ была отмечена у 90% пациентов при классическом, у 80% при смешанном и у 60% при скрытом типе ХНВ; в остальных случаях выявлена стабилизация.

При комбинации ТТТ с ИВВ ранибизумаба у ряда пациентов возникла необходимость повторных инъекций препарата. В течение 12 месяцев наблюдения при классической ХНВ 2 инъекции ранибизумаба были выполнены на 10 глазах (66,7%), 3 инъекции – на 2 (13,3%), а в остальных случаях (3 глаза, 20%) повторные инъекции не понадобились. Таким образом, среднее число инъекций составило 1,93, что значительно ниже, чем при монотерапии «Луцентисом»®. При смешанной ХНВ 2 инъекции ранибизумаба понадобились на 8 глазах (53,3%), 3 инъекции на 5 (33,3%). Общее число инъекций в год в этой группе составило 2,2. При скрытой ХНВ – 2 инъекции на 6 глазах (30%), 3 инъекции на 5 (25%). При этом среднее число инъекций в год составило 1,8.

Таким образом, доказана высокая эффективность комбинированной терапии (ТТТ + ранибизумаб) для лечения неоваскулярной ВМД с классическим и смешанным типами ХНВ. Положительный результат (12 месяцев наблюдения) был получен на 24 глазах (89%), что выражалось в достоверном улучшении максимальной корригированной остроты зрения и в уменьшении толщины центральной зоны сетчатки. Эти данные коррелировали с результатами ангиографического исследования. Полученные результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия, включающая ТТТ и интравитреальное введение ранибизумаба, позволяет уменьшить количество инъекций в 2 раза при всех типах ХНВ в сравнении с моноанти-VEGF терапией и получить более высокие функциональные результаты в сравнении с изолированной ТТТ при классической и смешанной ХНВ.

Отсутствие осложнений и побочных явлений проводимого лечения у пациентов с ВМД свидетельствует о безопасности предлагаемой методики.

На основании вышеизложенного можно заключить, что комбинированный способ лечения (ТТТ плюс «Луцентис»® в режиме 1+PRN) у пациентов с экссудативной ВМД обеспечивает сокращение

затрат в 2 раза, что является экономически эффективным и весьма целесообразным при использовании в офтальмологической практике. Таким образом, наш опыт лечения позволяет определить стратегию применения препарата «Луцентис»® и ТТТ при неоваскулярной ВМД.

Выводы

1. Монотерапия препаратом «Луцентис»® в режиме 3+PRN при классической и смешанной ХНВ на фоне экссудативной ВМД позволяет добиться регрессии неоваскулярной мембраны, значительного уменьшения или полной резорбции отека в сетчатке в течение 3 месяцев. Для поддержания и стабилизации достигнутых результатов лечения на протяжении 12 месяцев требуются многократные повторные инъекции препарата.
2. Комбинированное лечение всех типов ХНВ на фоне экссудативной ВМД как в ранний, так и в поздний период наблюдения оказывает положительный эффект, практически не отличающийся от эффекта, полученного при монотерапии препаратом «Луцентис»® (в режиме 3+PRN).
3. Комбинация ТТТ + «Луцентис»® (в режиме 1+PRN) у пациентов с экссудативной ВМД обеспечивает сокращение затрат в 2 раза, что экономически эффективно и весьма целесообразно при использовании в офтальмологической практике.

Список литературы

1. Балашевич Л.И., Гацу М.В. Диод-лазерная транспупиллярная термотерапия в клинической офтальмологии (обзор литературы) // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т.4. – № 4. – С. 29–34.
 2. Пасечникова Н.В., Король А.Р., Уманец Н.Н. Опыт применения транспупиллярной термотерапии в лечении классических субретинальных неоваскулярных мембран // Офтальмологический журнал. – 2005. – № 6. – С. 58–63.
 3. Пасечникова Н.В., Родин С.С., Уманец Н.Н. и др. Эффективность хирургической эксцизии классических субретинальных неоваскулярных мембран субфовеолярной локализации после транспупиллярной термотерапии // Офтальмологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 90–93.
 4. Тищенко О.Е. Патологическая неоваскуляризация сетчатки: современные методы лечения, перспективы // Офтальмохирургия. – 2010. – № 4. – С. 34–39.
 5. Улитина А.Ю., Измайлов А.С. Различия в ответах на лечение ранибизумабом хориоидальных неоваскулярных мембран при влажной возрастной макулярной дегенерации // Вестник ОГУ. – 2012. – № 12. – С. 214–218.
 6. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // Endocr. Rev. – 2004. – Vol. 25. – P. 581–611.
 7. Mainster M.A. Wavelength selection in macular photocoagulation. Tissue optics, thermal effects, and laser systems // Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93. – № 7. – P. 952–958.
 8. Mainster M.A., Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photocoagulation, apoptosis, and heat shock proteins // Ophthalmic Surgery and Lasers. – 2000. – Vol. 31. – № 5. – P. 359–373.
- Для связи с авторами:* Муханов Шавкат Абдувалиевич, тел. +998(97) 440-15-10, e-mail: shavkat355@yandex.ru.