

М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов

## Влияние антивазопролиферативной терапии на морфофункциональные особенности классической хориоидальной неоваскуляризации у пациентов, страдающих возрастной макулярной дегенерацией

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан, Уфа

**Резюме.** Оценено влияние антивазопролиферативной терапии на морфологические и функциональные особенности классической хориоидальной неоваскуляризации у пациентов, страдающих возрастной макулярной дегенерацией. Установлено, что основной нозологией, приводящей к снижению центрального зрения у людей старше 60 лет, является возрастная макулярная дегенерация. Основным патогенетически обоснованным средством при лечении пациентов, страдающих влажной формой возрастной макулярной дегенерации являются препараты, блокирующие рост сосудов. Всем пациентам проводилось полное офтальмологическое обследование, включающее определение остроты зрения с коррекцией по таблице Головина – Сивцева, биомикроскопию, офтальмобиомикроскопию с использованием асферической линзы 78 дптр, флуоресцентную ангиографию с использованием цифровой немидриатической фундус-камеры (Visucam 500), оптическую когерентную томографию (RetinaScan – 3000, Nidek Technologies) и микропериметрию (MPI Microperimeter, Nidek Technologies). Установлено, что при формировании неоваскуляризации над мембраной пигментного эпителия сетчатки, антивазопролиферативная терапия изменила показатели световой чувствительности. Наблюдалась положительная динамика в виде линейной зависимости функциональной активности сетчатки от кратности введения препарата. Повышение суммарной световой чувствительности центрального отдела сетчатки у пациентов с классической неоваскулярной мембраной на фоне возрастной макулярной дегенерации при интравитреальном введении блокаторов ангиогенеза обусловлено активацией функций сетчатки в I, III и IV зонах. На фоне трехкратного введения антивазопролиферативного препарата наблюдалось выраженное снижение морфологических параметров мембраны: снижение высоты в 3 раза ( $p < 0,05$  в сравнении с результатами до лечения). Фоторецепторный слой на фоне антивазопролиферативной терапии приобрел, практически, нормальные показатели, его высота снизилась в 2,18 раз ( $p < 0,05$  в сравнении с результатами до лечения). При этом отмечается плавная динамика изменения морфологических параметров фоторецепторного слоя: после однократной терапии его высота уменьшилась в 1,29 раз, после второй инъекции – в 1,72 раза.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, офтальмологическое обследование, центральный отдел сетчатки, антивазопролиферативная терапия, ранибизумаб, классическая неоваскулярная мембрана, фоторецепторный слой.

**Введение.** Основной нозологией, приводящей к снижению центрального зрения у людей старше 60 лет, является возрастная макулярная дегенерация (ВМД) [1]. Особенностью течения патологического процесса в центральном отделе сетчатки является прогрессирующее двустороннее поражение [2]. Несмотря на то, что основная мишень поражения – пигментный эпителий сетчатки (ПЭПС), заболевание характеризуется появлением друз, изменением пигментации макулярной зоны, атрофическими процессами в хориокапиллярном слое хориоидеи, образованием очагов неоваскуляризации [3, 4]. В зависимости от совокупности проявления этих признаков заболевание может протекать бессимптомно длительное время [5]. Среди большого количества вариантов формирования неоваскулярной ткани наиболее часто встречается классический вариант, характеризующийся появлением мембраны над зоной ПЭПС.

На сегодняшний день в современной медицине отсутствует этиотропное лечение ВМД [6]. Это связано с трудностями выявления конкретного этиологического фактора развития заболевания [2]. Все методы лечения направлены на нивелирование одного из звеньев патогенеза [4], при этом, до сих пор не определена связь между формированием друз и катализом фактора роста новообразованных сосудов – vascular endothelial growth factor (VEGF) [1]. Тем не менее, основным патогенетически обоснованным средством при лечении влажной формы ВМД являются препараты, блокирующие рост сосудов, а именно, ингибирующие VEGF [7].

На эффективность проводимой терапии влияет дифференцированный подход к антивазопролиферативному лечению, основанный на морфологических особенностях хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), таких как размеры мембраны, ее локализация относительно фовеолярной зоны и пигментного эпи-

теля сетчатки. Эти аспекты требуют дальнейшего изучения.

**Цель работы.** Оценить влияние антивазопролиферативной терапии на морфологические и функциональные параметры классической хориоидальной неоваскулярной мембраны у пациентов, страдающих возрастной макулярной дегенерацией.

**Материалы и методы.** Исследования основывались на анализе морфофункциональных параметров центрального отдела сетчатки 76 пациентов (76 глаз) с классической ХНВ на фоне ВМД. Значения внутриглазного давления по данным пневмотонометрии соответствовали от 11,2 до 17,7 мм рт. ст.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие ХНВ над зоной ПЭпС при ВМД; отсутствие патологии глазного дна, связанной с другими заболеваниями; визуализация слоев сетчатки при проведении оптической когерентной томографии; острота зрения 0,01–0,7.

Критерии исключения пациентов из исследования: заболевания сердечно-сосудистой системы, требующие медикаментозной терапии (инфаркт миокарда, гипертония, инсульт, флеботромбоз, острая коронарная недостаточность); аллергические реакции к любым фармакологическим препаратам; патология и функциональные нарушения печени; психические заболевания; наличие наркотической или алкогольной зависимости; помутнение оптических сред на исследуемом глазу.

Все пациенты были обследованы отоларингологом, терапевтом, стоматологом на предмет наличия соматической патологии. Проводился сбор анамнеза для выяснения наличия сопутствующей патологии, аллергических реакций. Всем пациентам после исследования проводилась анти-VEGF терапия. В качестве антивазопролиферативного препарата использовался ранибизумаб, который вводился интравитреально в дозе 0,5 мг трехкратно с интервалом в 1 месяц. Для оценки эффективности проводимого лечения перед каждым интравитреальным введением (ИВВ) препарата проводили полное офтальмологическое исследование, а также через 1, 6, 12, 24 месяца по-

сле последней инъекции, включающее определение остроты зрения с коррекцией по таблице Головина – Сивцева, биомикроскопию, офтальмобиомикроскопию с использованием асферической линзы 78 дптр, флуоресцентную ангиографию (ФАГ) с использованием цифровой немидриатической фундус-камеры (Visucam 500), оптическую когерентную томографию (RetinaScan – 3000, Nidek Technologies) (ОКТ) и микропериметрию (MP1 Microperimeter, Nidek Technologies). Локализация точки фиксации взгляда определялась с помощью фиксации теста.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программ Microsoft Excel 97, Statistica 6.0. Использовались критерий Вилкоксона, критерий Фридмана для связанных совокупностей, критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Критический уровень значимости при проверке гипотез –  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Выявлено, что у пациентов с классической неоваскулярной мембраной до лечения суммарная световая чувствительность наиболее функциональной центральной зоны сетчатки составила  $7,24 \pm 2,73$  дБ (табл. 1). При этом установлено равномерное снижение световосприятия от периферии к центру. Разница показателей каждой зоны относительно предыдущей соответствовала закону отрицательной арифметической прогрессии. Показатель динамики соответствовал 0,76. Локализация точки фиксации взгляда отклонялась от физиологического расположения фовеолы на  $3,29^\circ \pm 2,71^\circ$ , при этом световая чувствительность на данном участке соответствовала  $5,57 \pm 3,71$  дБ, что значительно ниже зональных показателей.

При проведении ОКТ у всех пациентов с классической неоваскулярной мембраной над уровнем ПЭпС определялась ХНВ в виде образования повышенной экзогенности. Высота мембраны составляла  $43,21 \pm 15,73$  мкм. Высота фоторецепторного слоя составила  $134,01 \pm 51,35$  мкм. Наибольшая величина фоторецепторного слоя выявлена в зоне проекции точки фиксации –  $184,57 \pm 21,53$  мкм.

Подобные связи наблюдались и при измерении общего профиля сетчатки. При формировании ХНВМ

Таблица 1

**Динамика показателей функциональной активности центрального отдела сетчатки у пациентов с классической неоваскулярной мембраной на фоне антивазопролиферативной терапии, М±**

Зона исследования	Функциональная активность центрального отдела сетчатки (микропериметрия, дБ)			
	до лечения	после первой инъекции	после второй инъекции	после третьей инъекции
I зона	6,32±2,96	8,55±1,49	9,92±3,16	14,29±4,11*
II зона	7,38±3,46	9,6±1,75	9,58±2,64	11,79±1,92
III зона	8,29±2,17	12,28±2,83	13,83±2,19	15,17±2,91
IV зона	8,63±3,68	13,26±3,11	13,85±1,96	15,41±1,48*
Суммарное значение	7,24±2,73	9,96±2,18	12,04±2,81	13,88±1,94*
Острота зрения	0,34±0,18	0,37±0,19	0,42±0,12	0,47±0,14

**Примечание:** \* – различия по сравнению с показателями до лечения,  $p < 0,05$ .

у пациентов, страдающих ВМД на всем протяжении мембраны профиль сетчатки составил  $367,22 \pm 122,84$  мкм. На периферии мембраны толщина сетчатки достигала  $364,95 \pm 61,67$  мкм, тогда как в центральном отделе структурированный пласт составлял  $355,38 \pm 53,03$  мкм.

Проведение микропериметрии у пациентов с классической неоваскулярной мембраной выявило положительную динамику функциональных показателей на фоне антивазопролиферативной терапии.

Острота зрения до ИВВ ранибизумаба составила  $0,34 \pm 0,18$ . Данные визометрии на фоне ИВВ блокаторов ангиогенеза выглядели следующим образом: острота зрения после первой инъекции практически не изменилась, после второго использования блокаторов ангиогенеза выявлена тенденция к ее повышению до  $0,42 \pm 0,12$ , после третьей инъекции – до  $0,47 \pm 0,14$ .

На фоне трехкратного ИВВ блокаторов ангиогенеза установлено повышение функциональной активности центрального отдела сетчатки с  $7,24 \pm 2,73$  дБ до  $13,88 \pm 1,94$  дБ ( $p < 0,05$ ), что явилось положительным моментом в прогностическом плане. Положительная динамика обусловлена патогенетической терапией, направленной на два основных звена: проникновение препарата со стороны витреомакулярного интерфейса; рост ХНВ по направлению к фоторецепторному компоненту сетчатки.

Подобная положительная динамика наблюдалась и при проведении дифференциальной зональной оценки. Так, при анализе изменения данных микропериметрии IV зоны сетчатки после всего курса терапии выявлено повышение показателей световой чувствительности в 1,79 раз ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями до лечения. Выраженный скачок показателей определялся уже после первой инъекции – повышение в 1,54 раза в сравнении с данными до лечения.

На фоне интравитреального введения блокатора роста новообразованных сосудов показатели световой чувствительности III зоны повысились в 1,83 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковыми до лечения. Значительный подъем показателей выявлен после первой инъекции – в 1,48 раз, в сравнении с данными до лечения. В II и I зонах выявлена линейная динамика функциональных показателей.

При интравитреальном введении ранибизумаба световая чувствительность во II зоне сетчатки повысилась до  $9,6 \pm 1,75$  дБ после первой инъекции, после второй – показатели функциональной активности не изменились. Сравнительный анализ показателей до проводимой терапии и Активность центрального отдела сетчатки после трехкратного введения ранибизумаба в сравнения с показателями до лечения увеличилась в 1,6 раза.

При проведении фиксационной пробы у пациентов с классической неоваскуляризацией после каждого курса терапии выявлено смещение точки фиксации взора в центральный отдел (рис. 1).

После первой инъекции показатели фиксационной пробы изменились от  $3,29^\circ \pm 2,71^\circ$  до  $1,39^\circ \pm 0,91^\circ$  ( $p < 0,05$ ). При последующих инъекциях положение точки фиксации взора практически не менялось и оставалось на указанном уровне (рис. 2).

Согласно данным ОКТ при антивазопролиферативной терапии выявлена положительная динамика снижения морфологических показателей фоторецепторного слоя и участка неоваскуляризации (табл. 2). На фоне трехкратного введения ранибизумаба наблюдалось выраженное снижение высоты мембраны в 3 раза ( $p < 0,05$  в сравнении с результатами до лечения).

Фоторецепторный слой на фоне антивазопролиферативной терапии приобрел, практически, нор-

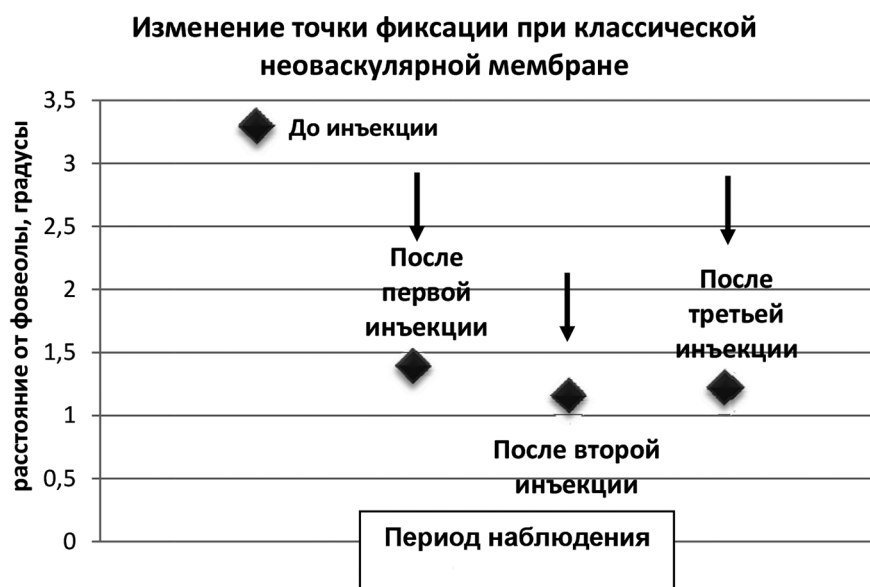


Рис. 1. Изменение локализации точки фиксации взора у пациентов с классической неоваскулярной мембраной на фоне антивазопролиферативной терапии (после первой инъекции определяется централизация точки фиксации)

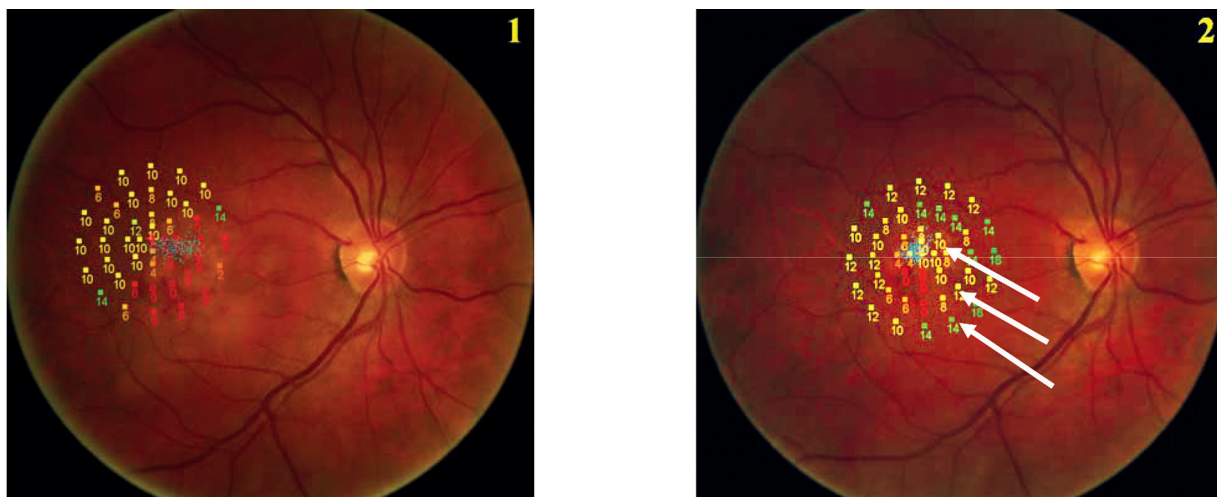


Рис. 2. Изменение данных микропериметрии у пациента М. с классической неоваскулярной мембраной при возрастной макулярной дегенерации сетчатки на фоне анти VEGF- терапии: 1 – до лечения; 2 – после лечения. Стрелками указаны зоны с повышением световой чувствительности. Определяется централизация точки фиксации

мальные показатели, его высота снизилась в 2,18 раз ( $p < 0,05$  в сравнении с результатами до лечения). При этом отмечается плавная динамика изменения морфологических параметров: после однократной терапии высота фоторецепторного слоя уменьшилась в 1,29 раз, после второй инъекции – в 1,72 раза.

Общий профиль сетчатки после трехкратного интравитреального введения блокатора роста новообразованных сосудов уменьшился в среднем в 1,45 раз (рис. 3).

**Заключение.** При формировании ХНВ над мембраной ПЭпС у пациентов, страдающих ВМД применение антивазопролиферативной терапии способствует

изменению показателей световой чувствительности сетчатки. Наблюдается положительная динамика в виде линейной зависимости функциональной активности изучаемой структуры от кратности введения препарата. Повышение суммарной световой чувствительности центрального отдела сетчатки у пациентов с классической ХНВ на фоне ВМД обусловлено активацией функций сетчатки в I, III и IV зонах. Антивазопролиферативная терапия стимулирует нивелирование патологического действия неоваскулярной мембраны в течение всего периода терапии в виде линейного снижения высоты мембраны. Особенностью изменения морфологии ХНВ является выраженная ответная реакция на проводимую терапию после первой инъ-

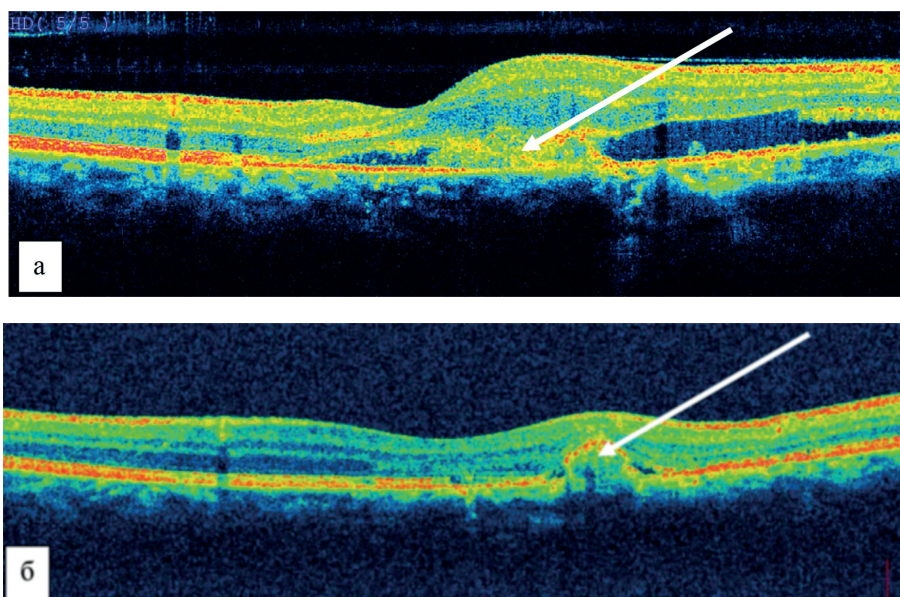


Рис. 3. Изменение параметров центрального отдела сетчатки пациентки Д. с классической неоваскулярной мембраной при возрастной макулярной дегенерации сетчатки на фоне антивазопролиферативной терапии: а – до лечения; б – после лечения. Стрелкой отмечена неоваскулярная мембрана. Определяется редукция мембраны

**Динамика показателей оптической когерентной томографии у пациентов с классической неоваскулярной мембраной на фоне антивазопролиферативной терапии,  $M \pm \sigma$**

Зона исследования	Морфологические параметры центрального отдела сетчатки, мкм			
	до лечения	после первой инъекции	после второй инъекции	после третьей инъекции
ХНВМ	43,21±15,73	20,29±17,84	13,31±8,33*	14,39±9,83*
Фоторецепторный слой	134,01±51,35	103,67±62,04	77,84±32,25	61,6±24,98*
Общий профиль сетчатки, включая ХНВМ	367,22±122,84	331,15±72,98	283,71±39,41	253,44±118,44

**Примечание:** \* – различия по сравнению с показателями до лечения,  $p < 0,05$ .

екции антивазопролиферативного препарата, что служит индикатором перспективности проводимой терапии. Это подтверждается улучшением функциональных показателей в виде повышения световой чувствительности всех зон сетчатки.

### Литература

1. Бикбов, М.М. Эффективность субмакулярной хирургии фиброваскулярных мембран при влажной форме возрастной макулярной дегенерации / М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов, А.Л. Ярмухаметова // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2013. – Т. 13. – № 2. – С. 41–44.
2. Бикбов, М.М. Возрастная макулярная дегенерация / М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов, А.Л. Ярмухаметова // М.: Апрель, 2013. – 196 с.
3. Berendschot, T.T. On the age dependency of the macular pigment optical density / T.T. Berendschot, D. Van Norren // Exp. Eye Res. – 2005. – Vol. 81. – P. 602–609.
4. Cahill, M.T. Vision-related quality of life in patients with bilateral severe age-related macular degeneration / Cahill M.T. et al. // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112. – № 1. – P. 152–158.
5. Finger, R.P., Wickremasinghe S.S., Baird P.N. et al. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration / R.P. Finger et al. // Surv. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 59. – P. 1–18.
6. Wang, S. Pharmaceutical composition for treating macular degeneration (WO2012079419) / S. Wang, K. Cunnusamy // Exp. Opin. Ther. Pat. – 2013. – Vol. 23. – P. 269–272.
7. Zampatti, S. Review of nutrient actions on age-related macular degeneration / S. Zampatti, F. Ricci, A. Cusumano // Nutr. Res. – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 95–105.

M.M. Bibkov, R.R. Faizrahmanov

### **Influence of antivasoproliferative therapy on morphological and functional features classic choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration**

**Abstract.** The effect of anti-proliferative therapy on morphological and functional features of a classic choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration is assessed. It is proved that the main nosology, resulting in reduced central vision in people over the age of 60 is age-related macular degeneration. The main pathogenetically justified treatment for patients with the wet form of age-related macular degeneration are drugs that block the growth of blood vessels. All patients underwent full ophthalmic examination, including determination of visual acuity with correction in the table Golovin-Sivtseva, biomicroscopy, ophthalmologically with the use of an aspheric lens 78 d, fluorescence angiography using digital non-mydratic fundus camera (Visucam 500), optical coherence tomography (RetinaScan – 3000, Nidek Technologies) and microperimetry (MPI Microperimeter, Nidek Technologies). It is established that in the formation of neovascularization on the interface of the retinal pigment epithelium, antimonopolization therapy has changed indicators light sensitivity. There was positive dynamics in the form of a linear dependence of the functional activity of the retina from the multiplicity of the introduction of the drug. The total increase of the light sensitivity of the central retina in patients with classic neovascular membrane on the background of age-related macular degeneration following intravitreal injection blockers of angiogenesis caused by the activation functions of the retina in I, III and IV areas. On the background of the introduction of triple antimonopolization of the drug was observed a pronounced decrease of the morphological parameters of the membrane: reduce height by 3 times ( $p < 0,05$  in comparison with the results before treatment). Photoreceptor layer on the background antimonopolization therapy has gained almost normal values, its height has decreased to 2.18 times ( $p < 0,05$  in comparison with the results before treatment). It is noted smooth dynamics of changes in the morphological parameters of the photoreceptor layer: after a single therapy its height has decreased to 1,29 times, after the second injection – of 1,72 times.

**Key words:** age-related macular degeneration, ophthalmologic examination, central retinal part, antivasoproliferative therapy, ranibizumab, classic neovascular membrane, photoreceptor layer.

Контактный телефон: 8-987-609-55-85; e-mail: vitreoretinal@yandex.ru