

М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов,
А.Л. Ярмухаметова

Комбинированная терапия скрытой неоваскулярной мембраны и высокой отслойки пигментного эпителия сетчатки при влажной форме возрастной макулярной дегенерации

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

Резюме. Ведущей причиной снижения остроты зрения у лиц старше 60 лет является возрастная макулярная дегенерация. Выявлено, что эффективность проводимой антивазопролиферативной терапии зависит не только от давности патологического процесса, но и от расположения новообразованных сосудов. В настоящее время проводятся несколько многоцентровых рандомизированных исследований, изучающих дозировку и кратность интравитреальных инъекций препаратов антивазопролиферативной терапии при высокой отслойке пигментного эпителия, осуществляется разработка новых способов интравитреального доступа. Оценена эффективность дренирования пузыря при высокой отслойке пигментного эпителия и одномоментного интраоперационного введения ранибизумаба в витреальную полость. С целью анализа результатов комбинированного способа лечения скрытой неоваскулярной мембраны и высокой отслойки пигментного эпителия сетчатки сформированы 2 группы: 1-й группе проводилось оперативное лечение по предложенной методике, 2-й группе осуществлялось трехкратное интравитреальное введение 0,05 мл ранибизумаба с интервалом в месяц. Ретинопатия пациентам первой группы производилась с учетом данных микропериметрии, а именно расположения точки фиксации и показателей световой чувствительности. Установлено, что у пациентов второй группы на фоне трехкратного интравитреального введения ранибизумаба статистически значимых изменений анатомических и функциональных данных не выявлено. У пациентов первой группы выявлено улучшение остроты зрения на 0,32, световой чувствительности на 3 дБ, снижение высоты отслойки пигментного эпителия до $11,29 \pm 4,66$ мкм. В 20% случаев наблюдался рецидив роста новообразованных сосудов и отслойки пигментного эпителия. Таким образом, дренирование высокой отслойки пигментного эпителия сетчатки позволяет создать благоприятные условия для проникновения ранибизумаба к патологическому очагу и редукции новообразованных сосудов.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, ранибизумаб, скрытая неоваскулярная мембрана, ретинопатия, отслойка пигментного эпителия, острота зрения.

Введение. Ведущей причиной снижения остроты зрения у лиц старше 60 лет является возрастная макулярная дегенерация [8]. Эффективность проводимой терапии зависит не только от давности процесса, но и от расположения новообразованных сосудов [1]. В настоящее время широкое распространение получила терапия ингибиторами ангиогенеза [4, 6]. Терапевтический эффект выявлен при воздействии на классические, смешанные неоваскулярные мембраны, а также на активные фиброvasопролиферативные [2]. Однако установлено, что при скрытых неоваскулярных мембранах, сопровождающихся высокой отслойкой пигментного эпителия сетчатки, данная терапия обладает низкой эффективностью [5, 7]. В настоящее время проводятся несколько многоцентровых рандомизированных исследований, изучающих дозировку и кратность интравитреальных инъекций препаратов антивазопролиферативной терапии при высоких отслойках пигментного эпителия, осуществляется разработка новых способов интравитреального доступа [3].

Учитывая отсутствие эффективности проведения антивазопролиферативной терапии у пациентов с

формированием скрытой неоваскулярной мембраны, целесообразным является разработка нового подхода к лечению. Основной целью терапии является депрессия активности неоваскуляризации за счет снижения индукции фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF). Ранибизумаб при стандартном интравитреальном введении не проявляет свою эффективность в полном объеме. Это связано с его низкой концентрацией в точке-мишени, роль которой выполняет хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ). Снижению эффективности терапии благоприятствует сама отслойка пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), при которой проникновение препарата в зону неоваскуляризации затрудняется. Для обеспечения положительного эффекта проводимой терапии требуется определенная последовательность хирургического подхода: снижение объема участка свободного ликвора, фармакологическая редукция неоваскуляризации.

Цель работы. Оценить эффективность комбинированного способа лечения скрытой неоваскулярной мембраны и высокой отслойки пигментного эпителия

сетчатки при влажной форме возрастной макулярной дегенерации.

Материалы и методы. С целью анализа результатов комбинированного способа лечения скрытой ХНВ и высокой отслойки слоя ПЭС сформированы следующие группы: 1-я группа (опытная) – 12 человек (12 глаз) – пациенты с высокой отслойкой ПЭС и скрытой ХНВ, которым оперативное лечение проводилось по предложенной методике; 2-я группа (контрольная) – 10 человек (10 глаз) – пациенты с высокой отслойкой ПЭС и скрытой ХНВ, которым проводилась антивазопролиферативная терапия.

Пациентам контрольной группы проводилось интравитреальное введение ранибизумаба в дозе 0,05 мл в количестве 3 инъекций с интервалом в 1 месяц. Оценку результатов проводили через 3 месяца после оперативного лечения.

Пациентам опытной группы проводили хирургическое лечение с обеспечением дренажа высокой отслойки ПЭС и интраоперационным введением блокаторов VEGF. Суть оперативного лечения заключалась в проведении субтотальной витрэктомии 25g. В максимально дистальной части формирования пузыря ПЭС проводили дренирование отслойки ретинальным шпателем до полного опорожнения. Основными критериями выбора точки ретинопунктуры были следующие параметры: максимально удаленная область от физиологической фовеолярной части; отсутствие проекции точки фиксации.

Ретинотомию закрывали лазерными коагулятами парацентрально. Витреальную полость тампонируют воздухом. При полной замене жидкости на воздух в воздушную помпу добавляли 2 мл газа SF₆ для пролонгированного эффекта макулопексии. После проведения оперативного лечения в витреальную полость вводили антивазопролиферативный препарат – ранибизумаб в дозе 0,05 мл. Учитывая, что в витреальной полости воздух, ранибизумаб, как любая жидкость, после инъекции скапливалась на дне витреальной полости – макулярной зоне, что обеспечивало высокую его концентрацию длительное время.

Важным моментом при данном способе является правильное послеоперационное ведение пациента. С одной стороны, необходима достаточная макулопексия, а также дегидратация точки ретинопунктуры, с другой – присутствие ранибизумаба в зоне проекции неоваскулярной мембраны. Для этого первые сутки пациенты принимали вынужденное положение «на спине» для достижения максимальной концентрации ранибизумаба в проекции ХНВ. Последующие три дня пациенты занимали вынужденное положение «вниз лицом», что обеспечивало достаточную терапевтическую ретинопексию центрального отдела сетчатки.

Всем пациентам проводилось полное офтальмологическое обследование, включающее определение остроты зрения с коррекцией по таблице Головина – Сивцева, биомикроскопию, офтальмобиомикроскопию с использованием асферической линзы 78 D,

флуоресцентную ангиографию (ФАГ) с использованием фундус камеры (FF 450 plus, Carl Zeiss; SLO HRA II, Heidelberg Engineering), оптическую когерентную томографию (RetinaScan – 3000, Nidek Technologies) (ОКТ) и микропериметрию (MP1 Microperimeter, Nidek Technologies). Локализация точки фиксации определялась с помощью фиксационного теста. Сроки послеоперационного наблюдения составили 3 месяца.

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

Результаты и их обсуждение. До проведения терапии морфофункциональные параметры макулярной зоны были идентичными. Острота зрения была умеренно снижена и в среднем составляла $0,2 \pm 0,06$ с коррекцией. Офтальмоскопически определялся проминирующий в сторону стекловидного тела очаг с четкими контурами, вокруг очага в некоторых случаях визуализировались друзы. Локализация отслойки была неоднородной: в 87% случаев купол пузыря совпадал с фовеолой, в 13% – фовеолярная часть проецировалась на боковом скате. Тем не менее, у всех пациентов офтальмоскопически зона отслойки перекрывала фовеолярную область. При ФАГ определялось накопление красителя в зоне отслойки в позднюю фазу исследования, что экранировало возможное наличие ХНВ.

По данным микропериметрии суммарная световая чувствительность по всем секторам составляла $11,83 \pm 3,73$ дБ. Наибольшие изменения выявлены в периферических секторах. Так, в I секторе световая чувствительность составила $11,31 \pm 2,34$ дБ, во II секторе – $10,46 \pm 3,74$ дБ, в III секторе – $9,42 \pm 2,79$ дБ. В центральном IV секторе показатели световой чувствительности были выше, чем в других секторах и составили $14,79 \pm 2,11$ дБ в среднем (рис. 1).

По данным ОКТ, во всех случаях определялась высокая отслойка ПЭС, связанная с процессами экссудации, направленными под интерфейс пигментного слоя. Высота отслойки ПЭС составляла $347,18 \pm 103,45$ мкм (максимальная высота – 1248 мкм, минимальная – 236 мкм). Картирование поверхности центральной зоны сетчатки визуализировало ровный профиль отслойки пигментного листка. Зона пониженной экзогенности была однородна. В 53% случаев в области перехода патологического участка в зону физиологического интерфейса определялся участок повышенной экзогенности – ХНВ. Профиль участка неровный, контуры размыты.

При проведении дифференциального анализа клеточного слоя над поверхностью ПЭС выявлено отсутствие деструктуризации, отека. Суммарный клеточный слой составлял $228,78 \pm 54,17$ мкм, на всем протяжении патологического очага фоторецепторный компонент соответствовал $63,26 \pm 25,91$ мкм. Во всех случаях при субпигментном расположении мембраны определялась сглаженность фовеолярного углубления (рис. 2).

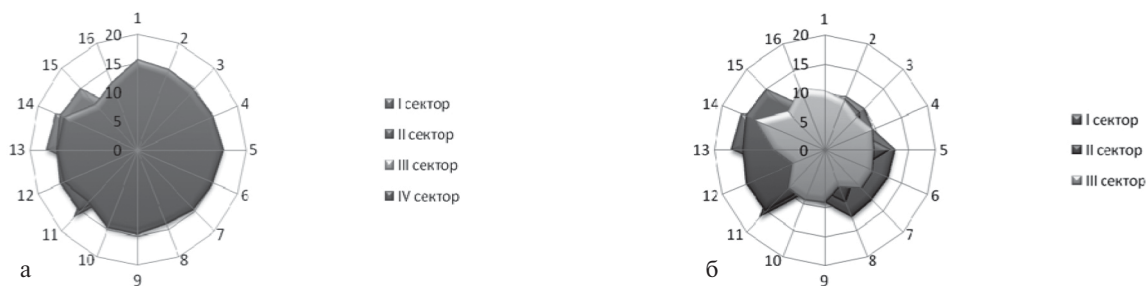


Рис. 1. Данные микропериметрии различных секторов при скрытой неоваскулярной мембране до лечения: а – центральный сектор; б – периферический сектор

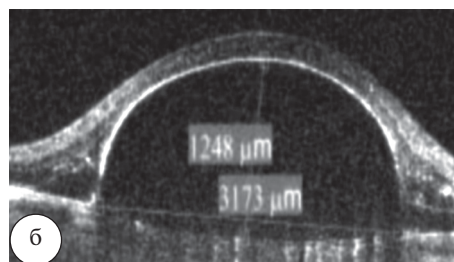
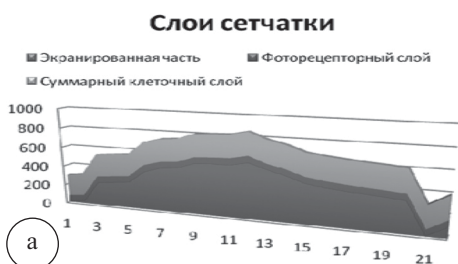


Рис. 2. Сглаженность фовеолярного углубления до лечения: а – среднестатистические морфологические параметры макулы; б – оптическая когерентная томография макулы пациента с высокой отслойкой пигментного эпителия

У пациентов контрольной группы на фоне трехкратного интравитреального введения ранибизумаба статистически значимых изменений анатомических и функциональных данных не выявлено. У пациентов опытной группы в ходе оперативного вмешательства после дренирования субретинальной жидкости поверхность сетчатки оставалась неровной, что свидетельствовало о наличии неоваскулярной мембраны под ней. К концу первого месяца наблюдения острота зрения улучшилась и в среднем составила $0,52 \pm 0,08$ с коррекцией ($p < 0,05$). Острота зрения оставалась стабильной на всем протяжении периода наблюдения.

По данным микропериметрии, в нижнем сегменте периферического сектора (I сектор) выявлено снижение световой чувствительности до нулевой отметки, что обусловлено проекцией зоны ретинопунктуры. Суммарная световая чувствительность по всем секторам составила $14,86 \pm 3,73$ дБ. Так, в I секторе световая чувствительность составила $12,27 \pm 3,15$ дБ, во II секторе – $11,93 \pm 2,18$ дБ, в III секторе – $15,21 \pm 1,96$

дБ ($p < 0,05$ в сравнении с данными до операции), в IV секторе – $18,14 \pm 1,51$ дБ ($p < 0,05$ в сравнении с данными до операции), рисунок 3.

По данным ОКТ, высота отслойки ПЭС была снижена до $11,29 \pm 4,66$ мкм ($p < 0,05$ в сравнении с данными до операции). Толщина сетчатки в фовеа составила $165 \text{ мкм} \pm 10 \text{ мкм}$ (рис. 4). Парафовеально отмечался участок отсутствия нейрорепителлия и атрофии ПЭС, что соответствовало зоне ретиномии. Данные ОСТ оставались стабильными на всем протяжении периода наблюдения в 80% случаев. В 20% случаев (у 2 пациентов) к концу 3 месяца наблюдения выявлен рецидив отслойки слоя ПЭС высотой до 140 мкм.

Заключение. При формировании скрытой неоваскулярной мембраны патологические изменения характеризуются морфологической особенностью – отслойкой ПЭС, которая представляет собой скопление патологического экссудата под интерфейсом ПЭС. Субпигментное расположение неоваскулярной мем-

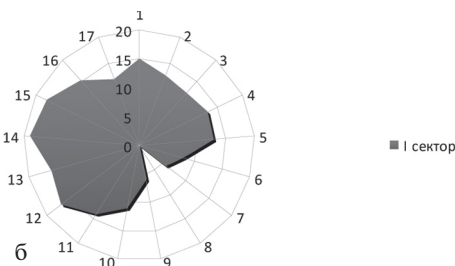
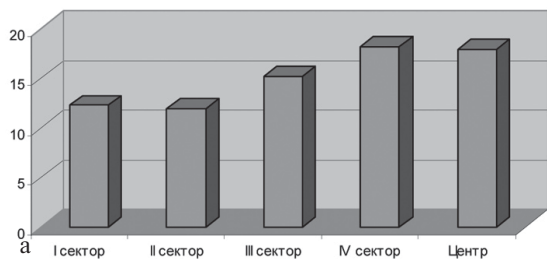


Рис. 3. Секторальная оценка световой чувствительности (а) и данные микропериметрии (б) через 3 месяца после лечения

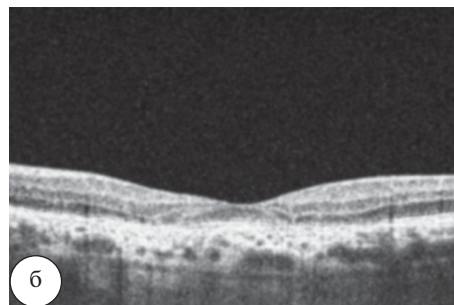
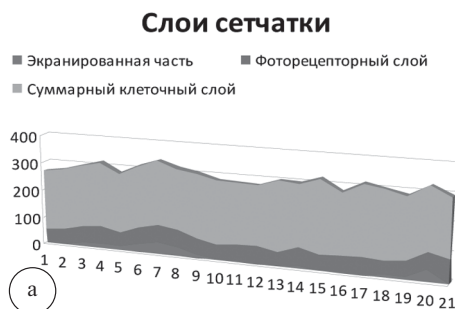


Рис. 4. Толщина сетчатки в фовеа после оперативного лечения: а — среднестатистические морфологические параметры макулы; б — данные оптической когерентной томографии макулы

браны приводит к тому, что препараты, проникающие со стороны витреомакулярного интерфейса, экранируются слоем ПЭС, затрудняя их проникновение в зону поражения. Дренаживание высокой отслойки пигментного эпителия сетчатки способствует созданию более благоприятных условий для проникновения ранибизумаба и редукции новообразованных сосудов. Дренаживание высокой отслойки ПЭС и интраоперационное введение ингибиторов ангиогенеза в витреальную полость позволяет улучшить остроту зрения и достигнуть анатомического прилегания слоев сетчатки в макуле по сравнению с монотерапией ингибиторами ангиогенеза.

Литература

1. Алпатов, С.А. Эффективность лечения влажной возрастной макулярной дегенерации в зависимости от стадии патологического процесса / С.А. Алпатов [и др.] // Клинич. офтальмология. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 34.
2. 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.
3. Бикбов, М.М. Результаты интравитреального введения ранибизумаба с использованием проводника инъекций / М.М. Бикбов [и др.] // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2012. – Т. 12. – № 4. – С. 40–43.
4. Бойко, Э.В. Оценка эффективности применения препарата авастин в лечении влажной формы возрастной макулярной дегенерации / Э.В. Бойко [и др.] // Офтальмохирургия. – 2008. – № 2. – С. 24–28.
5. Akinwale, A.F.M. Ranibizumab monotherapy in neovascular age-related macular degeneration with pigment epithelial detachment / A.F.M. Akinwale, V. Vasquez, D. Husain // J. clin. exp. ophthalmol. – 2011. – Vol. 2. – P. 1000199.
6. Campochiaro, P.A. Ocular neovascularization and excessive vascular permeability / P.A. Campochiaro // Exp. opin. biol. ther. – 2004. – № 4. – P. 1395–1402.
7. Introini, U. Vascularized retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: treatment and RPE tear incidence / U. Introini [et al.] // Graefes arch clin exp ophthalmol. – 2012. – Vol. 250. – P. 1283–1292.
8. Leibowitz, H.M. The Framingham eye study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973–1975 / H.M. Leibowitz, D.E. Krueger, L.R. Maunder // Surv. ophthalmol. – 1980. – Vol. 24. – P. 335–610.

M.M. Bikbov, R.R. Faizrahmanov, A.L. Yarmukhametova

Combined therapy of occult neovascular membrane and high pigment epithelium detachment in wet age-related macular degeneration

Abstract. The leading cause of vision loss in persons over 60 years is age-related macular degeneration. It was revealed that the effectiveness of anti vascular endothelial growth factor therapy depends not only on the duration of the pathological process, but also the location of newly formed blood vessels. Currently there are held several randomized multicenter studies investigating the dosage and frequency of intravitreal injections of anti vascular endothelial growth factor agents in cases of high pigment epithelium detachment, and developing new ways of intravitreal access. The effectiveness of drainage of high pigment epithelium detachment and intraoperative administration of ranibizumab to vitreous cavity was assessed. In order to analyze the results of combined therapy of neovascular membrane and high pigment epithelium detachment was formed two groups: the first group was performed combined therapy according proposed technique; the second group was performed intravitreal injection of ranibizumab three times monthly. Retinotomy was made according to the location of fixation point and light sensitivity. In the course of the study was found that patients of the second group after three-time intravitreal ranibizumab injections had no statistically significant changes in anatomical and functional data. The patients of the first group showed improvement in visual acuity of 0,32, the light sensitivity of 3 dB and reducing the height of pigment epithelium detachment to 11,29±4,66 m in average. In 20% of cases recurrence of newly formed blood vessels and pigment epithelium detachment was revealed. Thus, the drainage of high retinal pigment epithelium detachment allows creating favorable conditions for the penetration of the anti vascular endothelial growth factor drug and reduction of newly formed blood vessel.

Key words: age-related macular degeneration, ranibizumab, occult neovascular membrane, retinotomy, pigment epithelium detachment, acuity of vision.

Контактный телефон: 8-927-303-42-54; e-mail: vitreoretinal@yandex.ru