

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-1-41-44>
УДК 617.73

Анализ эффективности применения антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком при ретинальных венозных окклюзиях

М.В. Будзинская^{1, 2}, А.В. Шеланкова¹

¹ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

²ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ РФ, Тверь

РЕФЕРАТ

Цель. Анализ эффективности интравитреального введения препарата ранибизумаб у пациентов с макулярным отеком вследствие ретинальных венозных окклюзий (РВО) с использованием ОКТ биомаркеров.

Материал и методы. Проведен анализ эффективности интравитреального введения препарата ранибизумаб у 25 пациентов с макулярным отеком (МО) на фоне РВО с использованием ОКТ биомаркеров. В группе наблюдения – 10 человек с окклюзией ЦВС и 15 пациентов с окклюзией ветви ЦВС.

Результаты. Выявлено статистически значимое повышение МКОЗ с уменьшением средней толщины сетчатки в макулярной зоне и среднего макулярного объема сетчатки ($p < 0,005$ при сравнении до лечения и через год после него).

Заключение. Интравитреальное введение препарата ранибизумаб является эффективным методом лечения МО вследствие ретинальных венозных окклюзий. Анализ биомаркеров ОКТ сетчатки может быть использован для дальнейшего изучения течения ретинальных венозных окклюзий и оценки результатов лечения пациентов с макулярным отеком.

Ключевые слова: макулярный отек, ранибизумаб, ретинальные венозные окклюзии, анти-VEGF терапия. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2020;1:41-44.

ABSTRACT

Analysis of the effectiveness of antiangiogenic therapy in patients with macular edema in retinal venous occlusions

M.V. Budzinskaya^{1, 2}, A.V. Shelankova¹

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow

²Tver State Medical University, Tver

Purpose. Analysis of the efficacy of intravitreal administration of ranibizumab in patients with macular edema due to retinal venous occlusions using OCT biomarkers.

Material and methods. We analyzed the effectiveness of intravitreal administration of ranibizumab in 25 patients with macular edema (MO) associated with RVO using OCT biomarkers. In the follow-up group: 10 people with CRVO, and 15 patients with BRVO.

Results. There was a statistically significant increase in visual acuity, with a decrease in the average thickness of the retina in the macular area

and the average macular volume of the retina ($p < 0.005$ when compared before treatment, and one year after treatment).

Conclusions. Intravitreal administration of ranibizumab is an effective treatment for MO due to retinal venous occlusions. Analysis of retinal OCT biomarkers can be used to further study the course of retinal venous occlusions and evaluate the results of treatment of patients with MO.

Key words: macular edema, ranibizumab, retinal vein occlusion, anti-VEGF treatment. ■

Point of View. East – West. 2020;1:41-44.

Окклюзии ретинальных вен (РВО) относятся к группе сосудистых заболеваний сетчатки. По мнению ряда исследований, проведенных в больших популяциях, РВО находятся на 2-м месте после диабетической ретинопатии и являются наиболее часто встречающимся заболеванием сосудов сетчатки. Среди основных причин раз-

вития слепоты РВО занимают пятое ранговое место [1-4].

К сожалению, патоморфология и механизм развития РВО остается все еще не ясным. Классификацию РВО в зависимости от уровня поражения можно представить следующим образом: окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС), окклюзия ветви центральной вены сетчатки (ОВ-

ЦВС) и гемицентральная окклюзия. В некоторых случаях РВО разрешаются без какого-либо лечения, но у большинства пациентов развиваются осложнения, вызывающие снижение остроты зрения [4-6], такие как макулярный отек (МО), комбинированная окклюзия артерии сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело и глаукома [7-10].

Таблица 1

Динамика максимальной корригируемой остроты зрения, центральной толщины сетчатки и общего макулярного объема до и через год после начала лечения ранибизумабом

Параметры	РВО центральной вены сетчатки, М±SD	Р	РВО ветви центральной вены сетчатки, М±SD	Р
МКОЗ до лечения	0,19± 0,11	0,034	0,24±0,11	0,006
МКОЗ через 12 месяцев	0,41±0,22		0,50±0,18	
ЦТС (мм) до лечения	635,70± 208,37	0,025	682,07±147,72	0,036
ЦТС (мм) через 12 месяцев	323,10±97,91		300,67±78,94	
ОМО (мм ³) до лечения	13,29±2,66	0,010	13,37±2,68	0,71
ОМО (мм ³) через 12 месяцев	9,25±0,76		9,15±0,97	

Примечание: р – для парных выборок

Хорошо известными факторами риска развития РВО являются системная гипертензия и дислипидемия [9]. Разработка новых терапевтических подходов, раннее предупреждение и рациональное лечение сердечно-сосудистых заболеваний положительно влияют на снижение развития осложнений. Застой в венах сетчатки приводит к локальной гипоксии, увеличивая тем самым уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [11]. Анти-VEGF-терапия в настоящее время является стандартным методом лечения макулярного отека, связанного с РВО, и она эффективна для достижения относительно быстрого его разрешения у большинства пациентов [12, 13].

Результаты многочисленных исследований показали, что не всегда уменьшение толщины сетчатки ведет к увеличению функциональных показателей. Было представлено большое количество SD – ОКТ биомаркеров или клинических признаков, включая наличие эпиретинальной мембраны, витреомакулярной адгезии, неорганизованности внутренних слоев сетчатки, целостности эллипсоидной зоны, субретинальной и интратретинальной жидкости, оказывающих влияние на функциональный результат. На сегодняшний день анализ ОКТ биомаркеров в основном применяется при диагностике и лечении диабетического МО. Что же касается ОКТ биомаркеров МО на фоне РВО, то вопрос этот требует дальнейшего изу-

чения в связи с небольшим числом исследований в этом направлении.

ЦЕЛЬ

Провести анализ эффективности интравитреального введения препарата ранибизумаб у пациентов с макулярным отеком вследствие ретинальных венозных окклюзий с использованием ОКТ биомаркеров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено изучение эффективности интравитреального введения препарата ранибизумаб у 25 пациентов с РВО, из них 10 человек – с ОЦВС и 15 – с окклюзией ее ветви. В данной группе наблюдения неинфекционный тип окклюзии встречался в 48% случаев (12 глаз), а ишемический – 52% (13 глаз).

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию с определением максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ), рефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, исследование стекловидного тела и глазного дна в условиях максимального миодриазиса с 3-зеркальной линзой Гольдмана. В данной группе пациентов проводили флуоресцентную ангиографию сетчатки стандартным методом на фундус-камере FF 450 plus (ФФ 450 плюс) «Карл Цейс» (Германия) со встроенной цифровой каме-

рой и Heidelberg Retinal Angiograph 2 (Германия).

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) и оптическую когерентную томографию-ангиографию проводили на томографе Spectralis OCT («Heidelberg Engineering», Германия). Для анализа толщины макулы в различных отделах мы использовали следующие параметры: центральную толщину сетчатки (ЦТС) (average retinal thickness fovea), а также общий макулярный объем (ОМО) (total macula volume). В качестве клинических признаков, ОКТ биомаркеров, изучали наличие/отсутствии: отслойки нейроретини, интратретинальной жидкости, кровоизлияний, гиперрефлективных точек, отека диска зрительного нерва (ДЗН), эпиретинального фиброза. Для лечения МО применяли препарат ранибизумаб (Луцентис) 0,05 мл (0,5 мг) производства компании Novartis (Швейцария). Режим интравитреального введения (ИВВ) препарата по требованию (PRN), при наличии МО. Мониторинг результатов лечения проводили ежемесячно на протяжении 12 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели МКОЗ, центральной толщины роговицы и общего макулярного объема в динамике лечения ранибизумабом представлены в *таблице 1*.

Проведен анализ количества ИВВ ранибизумаба: у 4 пациентов с ОЦВС – 3 ИВВ, у 3 – 5 ИВВ и у 3 па-

Таблица 2

Изменения основных признаков РВО на фоне терапии ранибизумабом

Признак	Период наблюдения				p (до и через год)
	до лечения	через 1 месяц	через 3 месяца	через год	
Отслойка нейрозпителителя	18 (72%)	13 (52%)	7 (28%)	6 (24%)	0,086
Интраретинальная жидкость	25 (100%)	16 (64%)	12 (48%)	10 (40%)	-
Кровоизлияния	23 (92%)	21 (84%)	6 (24%)	4 (16%)	0,54
Гиперрефлективные точки	18 (72%)	23 (92%)	24 (96%)	24 (96%)	0,11
Отек ДЗН	10 (40%)	8 (32%)	3 (4%)	-	-
Эпиретинальный фиброз	9 (36%)	12 (48%)	14 (56%)	17 (68%)	0,009

Таблица 3

Оценка влияния ОКТ биомаркеров на остроту зрения до- и через год после лечения ранибизумабом

Признаки ОКТ		МКОЗ до лечения	P до лечения	МКОЗ через год	P через год
Отслойка нейрозпителителя	есть	0,23±0,12	0,81	0,43±0,19	0,69
	нет	0,21±0,10		0,47±0,21	
Интраретинальная жидкость	есть	0,22±0,11	-	0,37±0,16	0,06
	нет	-		0,52±0,22	
Кровоизлияния	есть	0,22±0,11	0,77	0,40±0,24	0,52
	нет	0,20±0,14		0,47±0,21	
Гиперрефлективные точки	есть	0,21±0,03	0,60	0,46±0,21	0,86
	нет	0,24±0,08		1 пациент	
Отек ДЗН	есть	0,18±0,10	0,12	0 пациентов	-
	нет	0,25±0,11		0,46±0,20	
Эпиретинальный фиброз	есть	0,21±0,12	0,70	0,41±0,19	0,04
	нет	0,23±0,12		0,58±0,18	

циентов – 6 ИВВ. У пациентов с ОВЦВС: 3 ИВВ – у 7 пациентов, 4 ИВВ – у 3 пациентов, у 5 пациентов проведено 6 ИВВ. Отмечается статистически значимое повышение МКОЗ с уменьшением средней толщины сетчатки в макулярной зоне и среднего макулярного объема сетчатки ($p \leq 0,005$ при сравнении показателей до лечения и через год после него).

В группе пациентов с ОВЦВС статистически значимой разницы в ОМО до и через год после лечения не было обнаружено (данные представлены в *таблице 1*).

Как видно из *таблицы 2*, отмечается статистически значимая резорбция отслойки нейрозпителителя уже через 1 месяц наблюдения ($p=0,63$). Однако более выраженная резорб-

ция отмечается к 3-му месяцу наблюдения ($p=0,003$) и через год ($p=0,001$) после начала лечения на фоне применения препарата ранибизумаб. Статистически значимая резорбция интраретинальной жидкости произошла в данной группе пациентов после первой интравитреальной инъекции ($p=0,004$). Более выраженные статистически значимые показатели мы зарегистрировали через 3 месяца и через 1 год после лечения ($p=0,001$). Резорбция кровоизлияний через месяц после начала лечения не была статистически значимой, однако через 3 месяца ($p=0,001$) отмечалось значительное снижение кровоизлияний. Через год после начала лечения ($p=0,001$) единичные кровоизлияния остались только у 4 пациентов.

Наличие гиперрефлективных точек статистически значимо увеличивается к первому году наблюдения ($p=0,031$). При оценке наличия отека ДЗН выявлено полная его резорбция через год после начала лечения ($p=0,002$). Выявлено статистически значимое различие в образовании эпиретинального фиброза через год после начала наблюдения ($p=0,008$).

Проведенная статистическая обработка показала, что при наличии или отсутствии клинического признака не было различий в остроте зрения до- и через год после проведения терапии (*табл. 3*). При этом, однако, в некоторых группах количество пациентов было минимальным. Так, в исследуемой группе у всех пациентов отмечалось нали-

чие интравитреальной жидкости до лечения.

При оценке наличия гиперрефлексивных точек через год наблюдения только у одного пациента они не были обнаружены. Этот показатель может говорить о выявлении нового ОКТ биомаркера для оценки течения заболевания. В группе после лечения отек ДЗН резорбировался у всех пациентов, находившихся под наблюдением. Однако ряд клинических исследований показывает, что интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза не влияет на отек ДЗН, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата ранибизумаб для интравитреального введения является эффективным методом лечения пациентов с макулярным отеком вследствие ретинальных венозных окклюзий, приводит к скорой резорбции интравитреальной жидкости и, как следствие, сохранению зрительных функций. Анализ биомаркеров ОКТ сетчатки может

быть использован для дальнейшего изучения течения ретинальных венозных окклюзий и оценки результатов лечения пациентов с макулярным отеком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BEK. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the beaver dam eye study. *Archives of Ophthalmology*. 2008; 126(4):513-518. doi: 10.1001/archophth.126.4.513.
2. Жабина О.А., Вудс Е.А., Плюхова А.А. Современный взгляд на миопическую макулопатию. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132 (1): 85-90.
3. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L et al. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2010; 117(6):1094. e5-1101.e5. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.01.058.
4. Hayreh SS. Management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmologica*. 2003; 217(3):167-188. doi: 10.1159/000068980.
5. Jaulim A, Ahmed B, Khanam T, Chatziralli IP. Branch retinal vein occlusion: epidemiology, pathogenesis, risk factors, clinical features, diagnosis, and complications. An update of the literature. *Retina*. 2013; 33(5):901-910. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182870c15.
6. Chuang LH, Wang NK, Chen YP et al. Vitrectomy and panretinal photocoagulation reduces the occurrence of neovascular glaucoma in central retinal vein occlusion with vitreous hemorrhage. *Retina*. 2013; 33(4):798-802. doi: 10.1097/iae.0b013e318286af52d.
7. Эфендиева М.Х., Рудько А.С., Карпилова М.А. Патофизиологические аспекты возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. *Национальный журнал «Глаукома»*. 2016; 15(3):81-92.
8. Chan CK, Ip MS., Vanveldhuisen PC et al. SCORE study report #11: incidences of neovascular events in eyes with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011; 118(7):1364-1372. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.11.020.
9. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, Larsen M. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2014; 121(3):637-642. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.025.
10. Pe'er J, Folberg R, Itin A, Gnessin H, Hemo I, Keshet E. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998;105(3):412-416. doi: 10.1016/s0161-6420(98)93020-2.
11. Афанасьева М.А., Андреева И.В. Эффективность анти-VEGF-терапии у пациентов с отслойкой ретинального пигментного эпителия. *Точка зрения. Восток – Запад*. 2019; 2: 32-34.
12. Campa C, Alivernini G, Bolletta E, Parodi MB, Perri P. Anti-VEGF therapy for retinal vein occlusions. *Current Drug Targets*. 2016; 17(3):328-336. doi: 10.2174/15733998116666150615151324.
13. Аветисов С.Э., Шермет Н.Л., Фомин А.В., Галоян Н.С., Ханакова Н.А., Жоржоладзе Н.В., Логинова А.Н., Чухрова А.Л., Поляков А.В. Структурные изменения сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией Лебера. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130(1): 4-11.