

**ПРИМЕНЕНИЕ РАНИБИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ  
КЛАССИЧЕСКОЙ ХОРИОИДАЛЬНОЙ  
НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ВСЛЕДСТВИЕ  
ВЫСОКОЙ ОСЛОЖНЕННОЙ БЛИЗОРУКОСТИ**

**С.А. Рыков, С.А. Сук, С.Г. Саксонов, Т.А. Кузнецова,  
О.А. Венедиктова**

*Киевская городская клиническая офтальмологическая  
больница "Центр микрохирургии глаза" (Киев)*

**Вступление**

Патологическая близорукость характеризуется значительным аксиальным увеличением глазного яблока, что первично влияет на экваториальную зону и задний полюс глаза [3]. Патологическая близорукость (также известная как высокая осложненная (ВОБ), дегенеративная или злокачественная близорукость) клинически отличается от простой близорукости, которая является результатом дисбаланса между аксиальной длиной и рефракционной силой глаза. ВОБ может сопровождаться развитием разнообразных дегенеративных изменений со стороны структур глазного дна и приводить к значительному снижению зрительных функций [8]. Высокая осложненная близорукость часто встречается в молодом и среднем возрасте, поэтому негативно влияет на качество жизни трудоспособных людей и представляет собой большую медико-социально-экономическую проблему [7]. Количество людей с ВОБ в различных популяциях варьирует от 0,2% в Египте до 9,6% в Испании. В среднем патологическая близорукость встречается в 4% популяции [4]. Хориоидальная неоваскуляризация или субретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ) является одним из характерных инвалидирующих осложнений ВОБ и встречается в 5% случаев высокой осложненной близорукости [9].

Основными методами диагностики СНМ при ВОБ наряду с общеофтальмологическими исследованиями являются флуоресцент-

*Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*

ная ангиография (ФАГ) и оптическая когерентная томография (ОКТ). Эти исследования незаменимы в определении данного заболевания и выборе адекватной тактики ведения пациента [11,12].

В настоящее время существует много подходов в лечении СНМ при патологической близорукости. За последние несколько десятилетий активное применение нашли лазерные методы лечения (лазерная коагуляция, фотодинамическая терапия, транспупиллярная термотерапия), хирургические методы (эксцизия субретинальной неоваскулярной мембраны, транслокация макулярной области), также перибульбарные и интравитреальные инъекции кортикостероидов и ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (anti-VEGF).

Лазерную фотокоагуляцию возможно проводить при экстрафовеолярном расположении СНМ, однако данный способ связан с высоким риском ятрогенного повреждения сетчатки макулярной области. Частота рецидивов СНМ при патологической близорукости после лазерной коагуляции достигает 72% [5, 13].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой двухфазный процесс, связанный с введением светочувствительного препарата и его последующей активацией с помощью мало-мощного, нетеплового лазера определенной длины волны. Тематические серийные исследования показали, что ФДТ может быть эффективной у пациентов с юкстафовеолярными СНМ вследствие патологической близорукости. В этих исследованиях у всех пациентов, проходивших ФДТ, наблюдалась стабилизация и улучшение остроты зрения. Однако проведение ФДТ связано с рядом осложнений. Так субъективное нарушение зрения после лечения было зарегистрировано в 23% пациентов, фоточувствительные реакции - у 4% пациентов [14].

Транспупиллярная термотерапия (ТТТ) представляет собой разновидность локальной гипертермии путем воздействия на патологический очаг с помощью лазерного инфракрасного (810 нм) излучения, при этом используется длительная экспозиция лазерного излучения. Лазерное излучение инфракрасного спектра максимально поглощается меланоцитами пигментного эпителия и хориоидеи, и незначительно другими пигмен-

*Аномалії рефракції та методи їх корекції*

тами глазного дна. Селективность достигается тем, что новообразованные сосуды более чувствительны к термическому воздействию вследствие значительно большей концентрации меланина в СНМ, чем в окружающих тканях. Поэтому температура окружающих тканей значительно меньше, чем в очаге облучения при ТТТ [1, 10].

Недавние исследования в лечении СНМ в результате возрастной макулярной дегенерации с помощью ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (anti-VEGF) открывают новые возможности в лечении СНМ вследствие высокой осложненной близорукости. Так лечение хориоидальной неоваскуляризации с помощью пегаптана натрия (Макуген) показало снижение риска потери зрения в группе пациентов, которым проводилось лечение данным препаратом по сравнению с контрольной группой. Необходимый терапевтический эффект достигается сложной схемой 9-кратного интравитреального введения препарата с интервалом в 6 недель. Такой курс лечения позволяет в 50% случаев предупредить ухудшение зрения. Рядом авторов отмечается достаточно большой риск развития осложнений вследствие данной методики, а именно: эндофтальмит (0,8-1,3%), регматогенная отслойка сетчатки (0,6-1%), повреждение хрусталика (0,7-1,2%). Однократное введение препарата неэффективно и ведет к прогрессированию СНМ [6].

Другим препаратом, получившим широкое использование в офтальмологической практике, является Lucentis (ranibizumab). Это фрагмент моноклонального антитела, которое связывает и блокирует фактор роста эндотелия сосудов класса А. Исследования, посвященные применению Луцентиса, показали положительные результаты, которые превосходят полученные данные по Макугену в лечении хориоидальной неоваскуляризации вследствие ВОБ [2].

Несмотря на большое количество существующих антиангиогенных факторов, ни один из них не был оценен в лечении хориоидальной неоваскуляризации вследствие высокой осложненной близорукости в многоцентровых рандомизированных исследованиях. Единичные небольшие иссле-

дования показывают, что данный подход является перспективным и требует дальнейшего изучения.

**Цель:** изучить эффективность и безопасность интравитреального применения ранибизумаба в лечении классической хориоидальной неоваскуляризации вследствие высокой осложненной близорукости.

#### **Материалы и методы исследования**

Под нашим наблюдением находилось 32 пациента (32 глаза) с классической субретинальной неоваскулярной мембраной (СНМ) вследствие высокой осложненной близорукости. Всем пациентам проводился офтальмологический комплекс обследования включая определение остроты зрения, контрастной чувствительности, а также скотометрию с помощью теста Амслера, флуоресцентную ангиографию (ФАГ), оптическую когерентную томографию (ОКТ) и цветное фотографирование глазного дна. Средний стаж заболевания составлял 3 месяца (от 3 недель до 1 года). Средний срок наблюдения составил 8 месяцев (от 3 до 10 месяцев). Средняя исходная острота зрения 0,35 (от 0,05 до 0,6).

Субфовеолярная локализация СНМ отмечалась в 65,6% случаев (21 глаз), юкстафовеолярная - в 34,4% (11 глаз). Средняя толщина сетчатки макулярной области (по данным ОКТ) составляла 290 мкм (от 214 до 398 мкм). Интравитреальные введения ранибизумаба ("Луцентис") 0,5 мг в 0,05мл проводились с интервалом в 1 мес ( $\pm$  5 дней) до констатации полного регресса СНМ по данным ФАГ и ОКТ.

#### **Полученные результаты и их обсуждение**

Через 8 месяцев наблюдения средняя острота зрения в исследуемой группе улучшилась на 0,2 и составила 0,55 ( $P < 0,05$ ). При этом в 71% случаев острота зрения осталась прежней или возросла на 0,2 и более и в 29% случаев острота зрения возросла на 0,3 и более. Ухудшения остроты зрения не наблюдалось. Значительное улучшение остроты зрения, позитивная динамика скотометрии, уменьшение метаморфопсий и субъективное улучшение зрения пациенты отмечали уже после первой инъекции препарата в 75 % случаев (24 глаза).

Этот эффект усиливался и достигал своего максимума после повторного введения ранибизумаба (29 глаз). Однако при достижении позитивной динамики лечение проведение ФАГ и ОКТ констатировало неполный регресс СНМ. Проведение дополнительного (более 2-х раз) введения ранибизумаба для достижения полного регресса субстрата заболевания (подтвержденного по ФАГ и ОКТ) не оказывало значительного влияния на зрительные функции. В таких случаях существует необходимость разъяснения пациенту оправданности и цели дополнительной инъекции, учитывая особенности фармакоэкономики и ятрогенных рисков манипуляции, а также риска рецидива заболевания при стабильных зрительных функциях.

Средняя толщина сетчатки макулярной области снизилась на 121 мкм и составила 169 мкм ( $p < 0,05$ ). Признаки полного регресса СНМ были констатированы на ФАГ и ОКТ. При оценке динамики регресса СНМ при ВОБ при помощи ОКТ полного восстановления архитектоники сетчатки и хориоидеи в месте локализации неоваскулярного комплекса у всех пациентов не наблюдалось, что осложняло объективную констатацию факта полного регресса субретинальной неоваскулярной мембраны. При этом проведение ФАГ констатировало отсутствие экссудативных изменений. Отсутствие полного восстановления структуры сетчатки на ОКТ связано с остаточным фиброзным каркасом классической СНМ, в котором фиброзная ткань превалирует вокруг капилляров мембранокомплекса, образуя своеобразное кольцо и остов мембраны [13,14]. Применение ингибиторов VEGF ведет к остановке роста хориокапилляров неоваскулярного комплекса и их последующей атрофии. Однако соединительнотканый каркас мембраны не поддается полному регрессу, что фиксируется на ОКТ. При этом проведение ФАГ является обязательным, так как позволяет достоверно подтвердить отсутствие экссудативных изменений и полный регресс СНМ.

В ряде случаев в дебюте заболевания проведение ФАГ не позволило уверенно установить наличие экссудативных изменений и локализовать неоваскулярный мембранокомплекс. Это

было связано с особенностями пигментации и состояния хориоидеи переростянутого глазного дна у определенной категории пациентов. У таких больных экранирующие свойства пигментного эпителия сетчатки снижаются, что осложняет локализацию экссудативных изменений и самого неоваскулярного комплекса. В данном случае проведение ОКТ позволило достоверно установить факт развития СНМ, ее локализацию и наличия экссудации.

Рецидив СНМ наблюдался у 3 пациентов (3 глаза) через 2 месяца после констатации факта полного регресса СНМ, что потребовало проведения дополнительного лечения в виде повторных интравитреальных инъекций ранибизумаба. Осложнения в виде кратковременных воспалительных реакций наблюдались в 2-х случаях и купировались топическими противовоспалительными препаратами. Серьезных ятрогенных осложнений описанных в литературе в виде эндофтальмитов, отслойки сетчатки, повреждения хрусталика либо повышения внутриглазного давления не наблюдалось.

Среднее количество инъекций составило 2,34. На взгляд авторов этот показатель является значительным. При высокой эффективности фармакологического лечения данного заболевания многократные интравитреальные введения связаны с риском ятрогенного поражения глаза. Фармакоэкономический аспект данного лечения играет весомую роль, учитывая высокую стоимость препарата. Из-за этого существует вероятность того, что пациент не сможет довести до логического конца начатое лечение. Так же существует необходимость разъяснения пациенту обоснованности многократного введения препарата (в случаях 3-ей и более инъекций) при низкой вероятности дальнейшей позитивной динамики зрительных функций.

Существующие альтернативные методы лечения СНМ при ВОБ (ТТТ, субтеноновое введение кортикостероидов) доказали свою эффективность в долгосрочной стабилизации и улучшении зрительных функций у таких пациентов. Учитывая патогенетические механизмы воздействия различных методов лечения на данное заболевание, перспективной стратегией явля-

ется их адекватная комбинация. Таким образом, проводимое лечение позволит воздействовать на все звенья патогенеза СНМ при ВОБ, объединить достижение высоких зрительных функций в результате использования ингибиторов VEGF со значительно более низким количеством необходимых интравитреальных манипуляций, длительным эффектом и низким уровнем рецидивов.

#### Выводы

Результаты 8-месячного наблюдения 32 пациентов после интравитреального введения ранибизумаба показали высокую эффективность и безопасность в достижении регресса СНМ при ВОБ, что привело к стабилизации и улучшению зрительных функций. Необходимо проведение дополнительных исследований для углубленной оценки данного метода лечения и его отдаленных анатомо-функциональных результатов.

#### Литература

1. Оптическая когерентная томография как новейший метод неинвазивной диагностики ретинальной патологии / Родин А.С., Большунов А.В., Габель В.П. [и др.] // Матер. российской научно-практич. конференции "Новые лазерные технологии в офтальмологии". - Калуга, 2002. - С. 114.
2. Родин А.С. Применение оптической когерентной томографии для диагностики ретинальной патологии / А.С. Родин, А.В. Большунов, В.П. Габель [и др.] // Рефракционная хирургия и офтальмология. - 2001. - Том. 1, № 3. - С. 26-29.
3. Brian P. The histopathologic Effects of Transpupillary Thermotherapy in Human Eyes / Brian P. Connolly, Carl D.Regillo, Ralph C. Eagle // Ophthalmology. - 2003. - Vol. 110. - P. 415-420.
4. Cohen SY. Anti-VEGF drugs as the 2009 first-line therapy for choroidal neovascularization in pathologic myopia / S.Y.Cohen // Retina. - 2009. - V. 29(8). - P. 1062-1066.
5. Curtin B.J. Physiologic vs pathologic myopia: genetics vs environment / B.J. Curtin // Ophthalmology. - 1979. - V. 86. - P. 681-691.

6. Curtin B.J. The prevalence of myopia / Curtin B.J. - The Myopias: Basic Science and Clinical Management.

7. Fardeau C. Photocoagulation des neo-vaisseaux sous-retiniens compliquant la dégenérescence myopique / C Fardeau, G Soubrane, G.Coscas // Bull. Soc. Ophthalmol. Fr. - 1992. - V. 92. - P. 239-242.

8. Gragoudas E.S. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration / E.S. Gragoudas, A.P. Adamis, E.T. Cunningham [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2004. - V. 351. - P. 2805-2816.

9. Grossniklaus H.E. Pathologic findings in pathologic myopia / H.E. Grossniklaus, W.R. Green // Retina. - 1992. - V. 12. - P. 127-133.

10. Miller D.G. Vision loss in younger patients: a review of choroidal neovascularization / D.G. Miller, L.J. Singerman / Optom. Vis. Sci. - 2006. - V. 83. - P. 316-325.

11. Ohno-Matsui K. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularisation in pathological myopia / K. Ohno-Matsui, T. Yoshida, S. Futagami [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 2003. - V. 87. - P. 570-573.

12. Paolo Lanzetta. Early Vascular Changes induced by Transpupillary thermotherapy of choroidal neovascularisation / Paolo Lanzetta // Ophthalmology. - 2002. - V. 109. - P. 1098-1104.

13. Secretan M. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment / M Secretan, D Kuhn, G Soubrane [et al.] // Eur. J. Ophthalmol. - 1997. - V. 7. - P. 307-316.

14. Verteporfin in photodynamic therapy. Report № 5 // Ophthalmology. - 2004. - V. 111. - P. 2144.

#### Резюме

Рыков С.А., Сук С.А., Саксонов С.Г., Кузнецова Т.А., Венедиктова О.А. Применение ранибизумаба в лечении классической хориоидальной неоваскуляризации вследствие высокой осложненной близорукости.

Всем пациентам с субретинальной неоваскуляризацией в результате высокой осложненной близорукости проводилось интравитреальное введение ранибизумаба. Контроль лечения осуществлялся с помощью

флуоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии. Был достигнут полный регресс субретинальной неоваскулярной мембраны. Интравитреальное введение Ранибизумаба является эффективным методом лечения миопической субретинальной хориоидальной неоваскуляризации.

**Ключевые слова:** высокая осложненная близорукость, субретинальная неоваскулярная мембрана, ранибизумаб, лувентис, интравитреальные инъекции.

#### Резюме

**Риков С.О., Сук С.А., Саксонов С.Г., Кузнецова Т., Венедиктова О.А.** *Застосування Ранибізумабу в лікуванні класичної хоріоїдальної неоваскуляризації внаслідок високої ускладненої короткозорості.*

Всім пацієнтам з субретинальною неоваскуляризацією внаслідок високої ускладненої короткозорості проводилося інтравитреальне введення ранибізумабу. Контроль лікування здійснювався за допомогою флуоресцентної ангиографії та оптичної когерентної томографії. Було досягнуто повний регрес субретинальної неоваскулярної мембрани. Интравитреальне введення Ранибізумабу є ефективним методом лікування міопічної субретинальної хоріоїдальної неоваскуляризації.

**Ключові слова:** висока ускладнена короткозорість, субретинальна неоваскуляризація, ранибізумаб, лувентіс, інтравитреальні ін'єкції.

#### Summary

**Rykov S., Suk S., Saksonov S, Kuznecova T, Venediktova O.** *Intravitreal Ranibizumab in the treatment of subretinal neovascular membrane in high myopic patients.*

Intravitreal Ranibizumab injections on "as-needed" base in patients with high myopia with subretinal neovascular membrane were performed. Fluorescein angiography and optical coherence tomography before and after treatment were performed. Complete regress of the disease was achieved. Intravitreal ranibizumab is safe and effective in the treatment of High myopic neovascular membranes.

**Key words:** high myopia, neovascular membrane, ranibizumab, lucentis, intravitreal injections.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. М.М. Сергієнко

# ЗАХВОРЮВАННЯ СІТКІВКИ: МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ