

Список литературы:

1. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, Н. И. Брико, С. В. Сидоренко, Д. Н. Проценко. – М.: Издательство «Перо», 2018. – 156 с.

2. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. – М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. – 92 с. Текст рекомендаций представлен на сайте www.antimicrob.net

3. Яковлев С.В., Суворова М.П., Елисеева Е.В. Стратегические и тактические вопросы рационального применения антибактериальных препаратов в стационаре. В кн.: Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / под ред. С.В. Яковлева // 2-е изд., переработанное и дополненное. – М.: Литтерра, 2015. – С. 421-36.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ, ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

УДК 617.73

**Бакшеев И.Ю., Коротких С.А., Бобыкин Е.В.
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЁКА,
ОСЛОЖНИВШЕГО РЕТИНАЛЬНЫЕ ВЕНОЗНЫЕ ОККЛЮЗИИ
(ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ)**

Кафедра офтальмологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Baksheev I.Yu., Korotkikh S.A., Bobykin E.V.
RESULTS OF TREATMENT OF MACULAR EDEMA AFTER RETINAL
VEIN OCCLUSION (PRELIMINARY REPORT)**

Department of ophthalmology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: inozitol3f@yandex.ru, oculist.ev@gmail.com

Аннотация. Макулярный отёк является распространённым осложнением ретинальных венозных окклюзий. В статье приведены результаты лечения 20 пациентов, находившихся под наблюдением от 24 до 97 месяцев: в течение первого года достигнуто статистически достоверное повышение остроты зрения и уменьшение центральной толщины сетчатки, которые в дальнейшем

существенно не изменялись; установлена необходимость в длительном мониторинге даже в случаях стабилизации морфологии и функций макулы.

Annotation. The article presents the results of treatment of 20 patients with macular edema due to retinal vein occlusion. The duration of observation ranged from 24 to 97 months. During the first year, a statistically significant increase in visual acuity and a decrease in the central thickness of the retina was achieved and saved further. Long-term monitoring is necessary even in cases of stabilization of the morphology and functions of the macula.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, макулярный отёк, антиангиогенная терапия, лазерная коагуляция сетчатки.

Key words: retinal vein occlusion, macular edema, anti-VEGF therapy, retinal laser photocoagulation.

Введение

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) занимает второе место среди ретинальных сосудистых поражений, уступая по распространённости лишь диабетической ретинопатии. Заболевание чаще развивается у пациентов старше 40 лет, однако может встречаться и в более молодом возрасте (описаны случаи тромбозов ретинальных вен у подростков), прослеживается тенденция к «омоложению» заболевания [3]. Макулярный отёк (МО) является наиболее частым осложнением ОВС (в остром периоде окклюзии основного ствола центральной вены сетчатки - ЦВС- развивается в 100% случаев; возникает как при ишемическом, так и при неишемическом подтипе заболевания) и может приводить к стойкому снижению функций макулы [2].

До недавнего времени основным способом лечения МО являлась лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) по типу «решётки». Однако сейчас предпочтительным методом терапии отёчной макулопатии на фоне окклюзий ветвей ЦВС считаются интравитреальные инъекции (ИВИ) лекарственных средств (кортикостероидов или ингибиторов неоангиогенеза), а ЛКС рассматривается как дополнительный метод лечения [2]. В России зарегистрированы для применения в офтальмологии (в т.ч. для лечения МО на фоне ОВС) два препарата для анти-VEGF терапии (от англ. vascular endothelial growth factor - фактор роста эндотелия сосудов) – ранибизумаб и афлиберцепт. Их высокая эффективность и безопасность доказана в крупных клинических исследованиях CRUISE, HORIZON, RETAIN, COPERNICUS и GALLILEO. Однако известно, что результаты, получаемые в реальной клинической практике, могут существенно отличаться от данных рандомизированных исследований: в повседневных условиях пациенты получают меньшее количество ИВИ антиангиогенных препаратов, имеют более низкий уровень комплаенса и худшую динамику исследуемых показателей, зачастую несвоевременно прекращают лечение [4, 6]. Поэтому результаты, полученные в условиях рутинной практики, представляют существенный научный и практический интерес.

Цель исследования - оценить результаты лечения пациентов с макулярным отеком на фоне окклюзии ретинальных вен.

Материалы и методы исследования

Проведён ретроспективный анализ первичной медицинской документации (амбулаторных карт) пациентов, получавших лечение по поводу МО, развившегося на фоне ОВС. Критерии исключения: продолжительность наблюдения менее 24 месяцев с момента начала лечения, грубые нарушения пациентами комплаенса (оказавшие, по мнению исследователей, значительное влияние на течение заболевания), отсутствие предметного зрения или тяжёлые неоваскулярные осложнения, диагностированные при первичном обращении пациента в клинику. Исследуемую группу составили 20 пациентов (20 глаз), среди которых преобладали женщины (12; 60%). Возраст варьировал от 39 до 84 лет (в среднем $64,7 \pm 2,7$ года). Давность ОВС к моменту начала лечения составляла от 14 суток до 20 месяцев (в среднем $5,6 \pm 2,5$ месяца), в том числе менее 2 месяцев – в 5 случаях (25%), 2-5 месяцев – в 7 (35%), а 6 месяцев и более – у 8 (40%) пациентов. В 3 случаях достоверно установить локализацию окклюзии не удалось, у 7 пациентов диагностирована окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС), а у 10 – её ветвей (6 – нижневисочной, 4 – верхневисочной). Исходная максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) по Снеллену варьировала от 0,01 до 0,9 (в т.ч. $\leq 0,1$ – в 6 случаях; 0,15-0,5 – в 12; $\geq 0,6$ – у 2 пациентов), составив в среднем $0,31 \pm 0,06$. Центральная толщина сетчатки (ЦТС) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), выполненной на приборах Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec) и RTVue 100 (Optovue), до лечения составляла $478,8 \pm 23,1$ мкм. Продолжительность мониторинга составила от 24 до 97 месяцев (в том числе 24-35 – в 6 случаях, 36-47 – в 4, 48-59 – в 3, более 5 лет находились под наблюдением 7 пациентов), в среднем – $50,5 \pm 4,8$ месяца. Четыре человека прекратили наблюдение в сроки 27, 64, 67 и 97 месяцев (причины не изучались), остальные продолжают наблюдаться в клинике.

При анализе документации оценивались динамика показателей МКОЗ и ЦТС, количество и сроки выполнения лечебных манипуляций, а также выявленные осложнения. Вычисляли средние значения показателей и ошибку среднего ($M+m$), для сравнительного анализа количественных характеристик использовали парный t-критерий Стьюдента для зависимых совокупностей. Вывод о статистической значимости различий между сравниваемыми величинами ($p < 0,05$) делали в случаях, когда рассчитанное значение t-критерия было равно или больше критического.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку основным методом лечения изучаемой патологии в настоящее время является антиангиогенная терапия, то моментом начала лечения считали дату первой ИВИ анти-VEGF агента. Показаниями к началу/возобновлению лечения в соответствии с общепризнанными критериями являлись: МКОЗ $\leq 0,5$ или ЦТС ≥ 250 мкм либо персистенция или рецидив МО, приводящие к снижению зрения [2, 5]. В 13 (65%) случаях использовали режим лечения «1+

PRN» («По потребности» без последовательных загрузочных инъекций), у 7 пациентов применяли схему «3+ PRN» («По потребности» с тремя последовательными ежемесячными ИВИ на старте лечения) [1]. Количество процедур, полученных пациентом за время наблюдения, варьировало от 3 до 39, составив в среднем $9,4 \pm 2,0$. Всего из 187 ИВИ в 157 случаях применялся ранибизумаб (0,5 мг), который получали все пациенты. Начиная с 2016 года 6 человек (30%) были переведены на афлиберцепт (2,0 мг). Наибольшее количество ИВИ было выполнено за первый год лечения – в среднем $4,2 \pm 0,4$ (см. Таблицу) в диапазоне от 2 до 8. На второй год наблюдения отмечено статистически достоверное уменьшение среднего количества процедур до $1,7 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), при этом в 5 случаях возобновление лечения не потребовалось, а остальные пациенты получили от 1 до 6 ИВИ. За период с третьего по пятый год среднее количество процедур оставалось стабильным (около 1,5), а удельный вес пациентов, не получавших антиангиогенную терапию, варьировал от 40 до 45%.

ЛКС за период наблюдения выполнялась у 19 (95%) пациентов, в т.ч. панретинальная – в 4 (20%) случаях, фотокоагуляция по типу «решётки» - у 15 человек (однократно в 10 случаях, дважды у 2 человек, три сеанса проведено в 3 случаях). У пяти пациентов ЛКС предшествовала анти-VEGF терапии, 75% наблюдаемых получали лазер на первом году лечения. За второй и третий год наблюдения лазерные манипуляции выполнялись соответственно в 15% и 20% случаев, а начиная с четвертого года ЛКС не проводились. Клинически значимых побочных эффектов и осложнений лечения выявлено не было.

Случаев ухудшения МКОЗ за время лечения не отмечено. Незначительное – в пределах от 0,01 до 0,05 – повышение показателя зафиксировано в 5 случаях (преимущественно у пациентов с ишемическим типом ОВС с исходной МКОЗ = 0,01 – 0,04). Существенное – в диапазоне от 0,3 до 0,9 по Снеллену – повышение МКОЗ зарегистрировано у 15 (75%) человек, среднее значение показателя увеличилось с $0,31 \pm 0,05$ до $0,75 \pm 0,08$, а итоговое значение МКОЗ $> 0,7$ достигнуто у 14 (70%) пациентов. Динамика среднего значения МКОЗ представлена в таблице 1. Показатель статистически достоверно повысился уже на первом году терапии (до $0,63 \pm 0,09$, $p < 0,001$) и в дальнейшем существенно не менялся.

ЦТС за время лечения уменьшилась у всех пациентов (в среднем с $478,8 \pm 23,1$ мкм до $226,4 \pm 11,0$ мкм). Наиболее значительная динамика показателя отмечена в течение первого года лечения, когда его среднее значение снизилось до $246,2 \pm 12,5$ мкм ($p < 0,001$). В дальнейшем ЦТС оставалась относительно стабильной.

Во всех случаях зафиксировано рецидивирование МО, частота и продолжительность которого варьировали в широких пределах. Так, продолжительность анти-VEGF терапии, возобновлявшейся при повторном появлении МО, составила от 3 до 95 (в среднем $32,3 \pm 5,0$) месяцев, в т.ч. 3-12 месяцев – в 2 случаях, 13-24 – в 5, 25-36 – в 7, 39-66 месяцев – в 5 случаях, 95 месяцев – у 1 пациента. При этом к моменту окончания исследования имели по

крайней мере 12-месячный перерыв в терапии 11 пациентов (продолжительность антиангиогенного лечения составила менее 1 года в 2 случаях, 1-2 года – в 4 случаях, 2-3 года – у 2 человек, ещё у 3 пациентов – от 39 до 54 месяцев), продолжали получать ИВИ 9 человек (стаж терапии от 16 до 95 месяцев). В большинстве случаев прослеживалась тенденция к постепенному увеличению интервалов между повторениями эпизодов МО в сочетании с уменьшением его площади и ЦТС при последующих рецидивах. В то же время одному пациенту потребовалось возобновление лечения спустя один год без отёка, ещё в одном случае выполнена дополнительная ИВИ после двухлетнего перерыва. Эти случаи указывают на необходимость длительного мониторинга даже в случаях стабилизации морфологии и функций макулы.

Таблица 1

Основные результаты лечения пациентов исследуемой группы.

Показатель \ Год наблюдения	I (n=20)	II (n=20)	III (n=15)	IV (n=11)	V (n=7)
Средняя МКОЗ (M±m; исходно - 0,31±0,06)	0,63± 0,09**	0,67± 0,08	0,66± 0,10	0,68± 0,11	0,60± 0,16
Доля пациентов с приростом МКОЗ (на 0,1 и более относительно предыдущего года), %	75%*	20%	6,6%	18%	14%
Доля пациентов со снижением МКОЗ (на 0,1 и более относительно предыдущего года), %	5%*	10%	6%	9%	14%
Средняя ЦТС (M±m; исходно - 478,8±23,1), мкм	246,2± 12,5**	258,2 ±16,2	253,1 ±14,3	245,3 ±16,8	237,5 ±27,4
Доля пациентов со снижением ЦТС (на 20 мкм и более относительно предыдущего года), %	100%*	25%	33%	36%	28%
Доля пациентов с увеличением ЦТС (на 20 мкм и более относительно предыдущего года), %	0%*	35%	26%	0%	14%
Среднее количество ИВВ за год (M±m)	4,2± 0,4	1,7± 0,4	1,5± 0,4	1,5± 0,5	1,5± 0,5
Доля пациентов, не получавших ИВВ за год, %	0%	25%	40%	45%	42%
Доля пациентов, получивших лазерное лечение за год, %	75%	15%	20%	0%	0%

* - относительно исходного значения показателя;

** - $p < 0,001$ в сравнении с исходным значением.

Выводы:

1. Современный алгоритм лечения МО, развившегося после ОВС, основанный на применении анти-VEGF препаратов, позволил добиться

статистически достоверных анатомических (повышение МКОЗ) и функциональных (уменьшение ЦТС) результатов. Показатели, достигнутые за первый год лечения, в большинстве случаев в дальнейшем существенно не изменялись.

2. Потребность в ИВИ антиангиогенных препаратов в первые 12 месяцев лечения существенно выше, чем на втором году ($4,2 \pm 0,4$ против $1,7 \pm 0,4$ процедуры, $p < 0,001$).

3. Для МО, ассоциированного с ОВС, характерно рецидивирующее течение. При этом продолжительность и частота рецидивов и, следовательно, потребность в анти-VEGF лечении варьируют в значительных пределах (от нескольких месяцев до многих лет).

Список литературы:

1. Бобыкин Е.В. Режимы применения антиангиогенной терапии для лечения заболеваний макулы в офтальмологии. Обзор литературы // Практическая медицина. - 2018. – Т.16. - №5. - С.104-111.

2. Будзинская М.В. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 2. Макулярный отёк / М.В. Будзинская, Н.К. Мазурина, А.Е. Егоров, и др. // Вестник офтальмологии. – 2015. - №6. – С.57-66.

3. Тульцева С.Н. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / С.Н.Тульцева, Ю.С.Астахов. - СПб.: «Изд-во Н-Л», 2010. - 112 с.

4. Bobykin E. The Duration of Anti-VEGF Therapy of Macular Diseases in Russian Patients: Real Clinical Practice / E. Bobykin, O. Morozova, R. Buslaev // Ophthalmic Research. – 2018. – Vol.60. - Suppl.1. – P.17.

5. Campochiaro P.A. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study / P.A. Campochiaro, D.M. Brown, C.C. Awh et al. // Ophthalmology. – 2011. – Vol.118. – №.10. – P.2041-2049.

6. Holz F.G., Tadayoni R., Beatty S., et al. Multi-Country Real-Life Experience of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Wet Age-Related Macular Degeneration / F.G. Holz, R. Tadayoni, S. Beatty et al. // British Journal of Ophthalmology. – 2014. – Vol. 99. – №2. – P.220-226.

УДК 617.73

Береснева Н.С., Бобыкин Е.В.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МАКУЛЯРНОГО ОТЁКА, РАЗВИВШЕГОСЯ НА ФОНЕ ОККЛЮЗИИ РЕТИНАЛЬНЫХ ВЕН (КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ)

Кафедра офтальмологии

Уральский государственный медицинский университет

Екатеринбург, Российская Федерация