

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУБТЕНОНОВЫХ ВВЕДЕНИЙ ИНГИБИТОРА АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВЛАЖНОЙ ФОРМЫ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Розалия Владимировна Гайбарян, Александр Николаевич Епихин,
Юлия Фёдоровна Бондаренко*

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

Поступила 25.04.2016; принята в печать 10.05.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-705

Цель. Изучение клинических результатов введения ингибитора ангиогенеза в субтеноново пространство на вязком носителе.

Методы. Исследование проведено в два этапа. На первом этапе осуществлён анализ обследования и лечения 32 пациентов (34 глаза) с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Пациентам вводили в заднее субтеноново пространство ингибитор ангиогенеза (12,5 мг бевацизумаба) на вязком носителе (1,0 мл 2% раствора гидроксипропилметилцеллюлозы). На втором этапе проводили ретроспективный анализ результатов лечения 30 пациентов (30 глаз) с влажной формой возрастной макулярной дегенерации, которые по стандартной методике получали монотерапию в виде 3 ежемесячных интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза (0,5 мг ранибизумаба), а далее — по показаниям. Оценивали максимально скорректированную остроту зрения и данные оптической когерентной томографии на протяжении 12 мес.

Результаты. При сравнении эффективности лечения средняя максимально скорректированная острота зрения обеих групп значительно улучшилась после лечения, и их конечные значения существенно не различались. Также центральная толщина сетчатки, протяжённость, высота и объём патологических изменений значительно сократились в результате лечения, и их конечные значения существенно не различались в группах. Длительности достигнутого клинического эффекта при субтеноновом способе введения составила 2–2,5 мес, при интравитреальном — 1–1,5 мес.

Вывод. Введение ингибиторов ангиогенеза при влажной форме возрастной макулярной дегенерации в заднее субтеноново пространство равнозначно по эффективности интравитреальному их введению и обеспечивает при этом более пролонгированное действие препаратов.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, заднее субтеноново пространство, ингибитор ангиогенеза, вязкий носитель.

EFFECTIVENESS OF SUB-TENON'S ADMINISTRATION OF AN ANGIOGENESIS INHIBITOR IN TREATMENT OF WET AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

R.V. Gaybaryan, A.N. Epikhin, Yu.F. Bondarenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Aim. To study the clinical results of the administration of an angiogenesis inhibitor into sub-Tenon's space on the viscous carrier.

Methods. The study was conducted in two stages. At the first stage, analysis of examination and treatment of 32 patients (34 eyes) with the wet age-related macular degeneration was conducted. Patients were injected the angiogenesis inhibitor (bevacizumab 12.5 mg) on the viscous carrier (1.0 ml of 2% hydroxypropylmethylcellulose solution) into the posterior sub-Tenon's space. At the second stage, a retrospective analysis of the treatment results of 30 patients (30 eyes) with the wet age-related macular degeneration, who received the standard monotherapy in the form of 3 monthly intravitreal injection of angiogenesis inhibitor (0.5 mg ranibizumab), and then according to indications, was conducted. The best-corrected visual acuity and optical coherence tomography data over the period of 12 months were evaluated.

Results. When comparing the effectiveness of treatment, the mean best-corrected visual acuity significantly improved in both groups after treatment, and its final values were not significantly different. Also central retinal thickness, length, height and volume of lesions significantly decreased as a result of the treatment, and final values were not significantly different between the groups. The duration of the achieved clinical effect in sub-Tenon's administration was 2–2.5 months, in intravitreal administration — 1–1.5 months.

Conclusion. Administration of angiogenesis inhibitors into the posterior sub-Tenon's space in wet age-related macular degeneration has an equivalent effectiveness to intravitreal introduction and at the same time provides more prolonged effect of medications.

Keywords: age-related macular degeneration, posterior sub-Tenon's space, angiogenesis inhibitor, viscous carrier.

Лечение хронических патологических состояний органа зрения, к которым относится и возрастная макулярная дегенерация (ВМД), требует длительного медикаментозного воздействия. Местное введение препаратов почти не оказывает влияния на

общий обмен веществ, что делает данный способ лечения безопасным. Концентрация лекарственного препарата в тканях глаза определяется особенностями путей введения препарата, количеством введённого препарата и физико-химическими характеристиками самого вводимого лекарственного вещества [3]. Липофильность

и глобулярная структура молекул вещества — важные факторы, способствующие их прохождению через гематоофтальмический барьер [5].

К местным путям введения препарата в офтальмологии относятся следующие:

1) периокулярное введение, которое включает субконъюнктивальные, субтеноновые, парабульбарные и ретробульбарные инъекции;

2) интраокулярное введение — внутрикамерное и интравитреальное введение лекарственных препаратов.

Для лечения влажной формы ВМД применяют в основном интравитреальный и субтеноновый пути введения лекарственных препаратов.

При субтеноновом введении препарат дольше удерживается у глазного яблока теноновой капсулой, где практически нет сосудов, терапевтическая концентрация сохраняется более продолжительное время [2]. К осложнениям субтеноновой инъекции можно отнести развитие субконъюнктивального кровоизлияния, отёка конъюнктивы [12].

Интравитреальный способ введения также способствует адресной доставке и созданию терапевтической концентрации лекарственного вещества в стекловидном теле. Однако инвазивный характер введения препарата предполагает и развитие соответствующих осложнений, к которым относят асептический и септический эндофтальмит, гемофтальм, увеит, отслойку сетчатки, повреждение хрусталика, вторичную глаукому, пролиферативный процесс [7, 8, 13].

Следовательно, субтеноновый путь введения препарата более безопасен по сравнению с интравитреальным, несмотря на некоторые возможные преимущества интравитреального.

В последние годы идут поиски наиболее безопасных методик, обеспечивающих хороший длительный терапевтический эффект при однократном введении препарата. В связи с этим большой интерес представляет изучение введения лекарственных препаратов в заднее субтеноново пространство на вязком носителе для создания продолжительной концентрации их в тканях глазного яблока и пролонгированного действия.

Цель исследования — изучение клинических результатов метода введения ингибитора ангиогенеза в субтеноново пространство на вязком носителе.

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе осуществлён анализ обследования и лечения 32 пациентов (34 глаза) с влажной ВМД (первая группа) — 10 (31,3%) мужчин и 22 (68,7%) женщин. Средний возраст пациентов составил $70,62 \pm 1,26$ года. Больным вводили в заднее субтеноново пространство 12,5 мг (0,5 мл) бевацизумаба (Hoffman-la-Roche) на вязком носителе (1 мл 2% раствора гидроксипропилметилцеллюлозы — ГПМЦ).

В качестве препарата был выбран бевацизумаб по следующим причинам:

– имеет большую молекулярную массу (149 кДа) по сравнению с ранибизумабом (48 кДа), что также замедляет его всасываемость;

– выпускается в ампулах сравнительно большего объёма, что позволяет подбирать необходимое количество вещества;

– имеет относительно низкую стоимость.

Введение его в субтеноново пространство ранее изучали у пациентов с развитой пролиферативной диабетической ретинопатией перед витрэктомией [1]. Авторами было показано, что субтеноновое введение бевацизумаба приводит к значительному регрессу ретиноваскулярной неоваскуляризации.

ГПМЦ — химически инертный полимер, состоящий из мономеров глюкозы, безвредный для тканей глаза. Препарат относится к дисперсным вискоэластикам, то есть при внутриглазных манипуляциях легко рассеивается и выводится из глаза. Производные целлюлозы, в частности ГПМЦ, обладают характерными реологическими и физико-химическими свойствами, которые используют в технологии производства пролонгированных офтальмологических препаратов [4].

Комплексное офтальмологическое обследование включало определение максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ), биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию, фоторегистрацию на фундус-камере F450 (Carl Zeiss, Германия) и оптическую когерентную томографию (ОКТ) на томографе Cirrus (Carl Zeiss, Германия). Обследование пациентов проводили до введения и после него — через 5 дней, 2 нед, затем ежемесячно в течение 12 мес.

Данное клиническое исследование было разрешено локальным этическим комитетом и проведено с добровольного информированного согласия пациентов.

На втором этапе осуществляли ретроспективный анализ результатов лечения 30 пациентов (30 глаз) с влажной формой ВМД, которые по стандартной методике получали монотерапию в виде 3 ежемесячных интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза ранибизумаба (Novartis) в дозе 0,5 мг (0,05 мл), а далее — по показаниям (вторая группа). Среди обследованных пациентов были 19 (63,3%) женщин и 11 (36,7%) мужчин в возрасте от 54 до 82 лет (средний возраст $68,32 \pm 1,87$ года). Оценивали МКОЗ и данные ОКТ на протяжении 12 мес.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью электронной таблицы Microsoft Excel и программы Statistica 6.0.

По данным исследований пациентов с влажной формой ВМД на первом этапе у всех было выявлено наличие в макуле активной хориоидальной неоваскуляризации (субретинальной неоваскулярной мембраны — СНМ).

Значение МКОЗ до лечения в среднем составляло $0,18 \pm 0,03$, после лечения через 6 мес — $0,29 \pm 0,04$, через 12 мес — $0,27 \pm 0,05$ (разница показателей, полученных через 6 и 12 мес, с показателями до лечения статистически значима, $p < 0,05$). По результатам ОКТ мы оценивали четыре параметра: центральную толщину сетчатки, размеры (протяжённость, высоту) и объём патологических изменений в макулярной области, а также наличие транссудативной жидкости (отёка) в сетчатке.

Центральная толщина сетчатки имела тенденцию к снижению и в среднем составляла до лечения $463,26 \pm 20,02$ мкм, через 6 мес после лечения — $246,47 \pm 13,54$ мкм, через 12 мес — $276,65 \pm 18,32$ мкм (разница показателей, полученных через 6 и 12 мес, с показателями до лечения статистически значима, $p < 0,01$).

Протяжённость патологических изменений в среднем до лечения составила $1383,06 \pm 97,13$ мкм, через 6 мес после лечения — $1012,68 \pm 106,95$ мкм, через 12 мес — $884 \pm 101,35$ мкм (разница показателей, полученных через 6 и 12 мес, с показателями до лечения статистически значима, $p < 0,01$).

Высота патологических изменений в среднем до лечения составила $359,35 \pm 17,67$ мкм, через 6 мес после лечения — $259,62 \pm 15,1$ мкм, через 12 мес — $212,46 \pm 11,82$ мкм ($p < 0,01$ при сравнении показателей, полученных через 6 и 12 мес, с показателями, полученными до лечения).

Объём патологических изменений в макулярной области до лечения составлял в среднем $11,1 \pm 0,31$ мм³, через 6 мес после лечения — $9,52 \pm 0,29$ мм³, через 12 мес — $9,87 \pm 0,32$ мм³ ($p < 0,01$ при сравнении с показателями до лечения).

Уменьшение толщины сетчатки различной степени за счёт резорбции суб- и интратретинальной жидкости было отмечено у всех пациентов.

Данные ОКТ имели большую информативность, так как результаты данного исследования позволяли оценить степень активности СНМ при наблюдении в динамике и выявить объективные критерии для повторных введений.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что после одной инъекции бевацизумаба в заднее субтеноново пространство на вязком носителе наступила частичная регрессия СНМ, которая выражалась в уменьшении размеров мембраны, исчезновении интратретинального отёка, прилегании отслойки нейроэпителия на протяжении 2–2,5 мес.

Показаниями для дополнительного введения бевацизумаба были следующие:

- ОКТ-признаки активной неоваскуляризации со снижением остроты зрения или без него (исключая другие факторы, ведущие к потере зрения);
- появление субретинального кровоизлияния;
- увеличение макулярного отёка (серозная отслойка пигментного и нейроэпителия, интратретинальный кистозный отёк).

Повторные инъекции выполняли в дозе 10 мг (0,4 мл).

В исследуемой группе по данной методике введения на 8 (23,5%) глазах зарегистрированы субконъюнктивальные кровоизлияния, которые рассосались в течение 10 дней. В остальных случаях мы не получили осложнений и побочных эффектов, как местных, так и системных. Состояние внутриглазного давления не имело тенденции к повышению и оставалось в пределах нормальных значений в течение всего периода наблюдения.

По результатам ретроспективного анализа пациентов с влажной формой ВМД на втором этапе, которым проводили интравитреальные введения ранибизумаба, значение МКОЗ до лечения в среднем составляло $0,31 \pm 0,04$, через 6 мес после лечения — $0,40 \pm 0,03$, через 12 мес — $0,39 \pm 0,03$ (разница с показателями до лечения

статистически значима, $p < 0,05$).

Центральная толщина сетчатки имела тенденцию к снижению и в среднем составляла до лечения $398,12 \pm 32,94$ мкм, через 6 мес после лечения — $237,47 \pm 17,22$ мкм, через 12 мес — $268,43 \pm 16,3$ мкм (разница с показателями до лечения статистически значима, $p < 0,01$).

Протяжённость патологических изменений в среднем до лечения составила $1261,06 \pm 68,16$ мкм, через 6 мес после лечения — $915,27 \pm 91,45$ мкм, через 12 мес — $779,18 \pm 112,34$ мкм (разница с показателями до лечения статистически значима, $p < 0,01$).

Высота патологических изменений в среднем до лечения составила $361,47 \pm 24,56$ мкм, через 6 мес после лечения — $248,58 \pm 25,11$ мкм, через 12 мес — $211,73 \pm 17,15$ мкм (разница с показателями до лечения статистически значима, $p < 0,01$).

Объём патологических изменений в макулярной области до лечения составлял в среднем $9,91 \pm 0,43$ мм³, через 6 мес после лечения — $8,46 \pm 0,32$ мм³, через 12 мес — $8,68 \pm 0,27$ мм³ (разница с показателями до лечения статистически значима, $p < 0,01$).

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF — от англ. Vascular Endothelial Growth Factor) считают весьма специфическим сосудистым эндотелиальным регулирующим фактором, который тесно связан с ангиогенезом, сосудистой проницаемостью и регулирует пролиферацию сосудов.

Бевацизумаб представляет собой реструктурированные полнометражные гуманизированные моноклональные антитела — иммуноглобулины класса G1. Период его полураспада в полости стекловидного тела составляет около 9,8 дня. Механизм действия включает конкурентное торможение VEGF и его специфических рецепторов, тем самым он препятствует пролиферации сосудистых эндотелиальных клеток и тормозит ангиогенез [11].

Ранибизумаб — представитель II поколения гуманизированных моноклональных антител, он реструктурирован в части анти-VEGF-Fab-фрагмента. Его период полураспада в полости стекловидного тела также составляет около 9 дней [10]. Ряд клинических исследований продемонстрировал практически одинаковую эффективность ранибизумаба и бевацизумаба при лечении влажной ВМД [6, 9].

При сравнении эффективности лечения средняя МКОЗ обеих групп значительно улучшилась после лечения. Также средняя

центральная толщина сетчатки, протяжённость, высота и объём патологических изменений по данным ОКТ значительно сократились в результате лечения, и их конечные значения существенно не различались в группах. Мы не выявили каких-либо существенных различий между группами ($p > 0,05$).

Таким образом, лечение больных с влажной формой ВМД с помощью введения бевацизумаба в заднее субтеноново пространство на вязком носителе оказывает положительный эффект, практически не отличающийся от эффекта при интравитреальном способе введения антиангиогенных препаратов (анти-VEGF). Эффект проявляется в определённой степени восстановления структуры макулярной области, значительном уменьшении или полной ликвидации отёка сетчатки в макуле, регрессии СНМ, стабилизации или повышении остроты зрения.

Длительность эффекта лечения при субтеноновом способе введения составила 2–2,5 мес, при интравитреальном — 1–1,5 мес. За 12 мес наблюдения за группой субтенонового введения и оценки группы интравитреального введения анти-VEGF пациенты получили в среднем 3,5 и 6,2 инъекции на больного соответственно. Следовательно, введение анти-VEGF в заднее субтеноново пространство на вязком носителе оказывает более пролонгированное действие.

Следует отметить, что для эффективности курса лечения необходим динамический контроль над пациентами после инъекции с определением показаний для повторной инъекции при появлении малейших признаков активности хориоидальной неоваскуляризации.

ВЫВОД

Введение ингибиторов ангиогенеза при влажной форме возрастной макулярной дегенерации в заднее субтеноново пространство равнозначно по эффективности их интравитреальному введению и обеспечивает при этом более пролонгированное действие препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байбородов Я.В., Балашевич Л.И. Оптимизация техники витрэктомии при поздних стадиях пролиферативной диабетической ретинопатии. *Сахарн. диабет.* 2008; 11 (3): 16–17. [Bayborodov Ya.V., Balashevich L.I. Optimizing the technique of vitrectomy

in advanced proliferative diabetic retinopathy. *Sakharnyy diabet*. 2008; 11 (3): 16–17. (In Russ.)]

2. Басинский С.Н., Красногорская В.Н., Басинский А.С. Методы введения лекарственных препаратов к заднему отделу глаза. *Клин. офтальмол.* 2008; 2: 54–57. [Basinskii S.N., Krasnogorskaya V.N., Basinskii A.S. Methods of drug introduction to the posterior eye segment. Methods of drug administration to the posterior segment of the eye. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2008; 2: 54–57. (In Russ.)]

3. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. *Офтальмофармакология: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005; 72–84. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. *Oftal'mofarmakologiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. (Ophthalmopharmacology. A guide for physicians.) Moscow: GEOTAR-Media. 2005; 72–84. (In Russ.)]

4. Халикова М.А., Фадеева Д.А., Жилиякова Е.Т. и др. Исследование физико-химических показателей растворов гидроксипропилметилцеллюлозы. *Научн. ведомости Белгород. гос. ун-та*. 2010; (22): 86–88. [Khalikova M.A., Fadeeva D.A., Zhilyakova E.T. et al. Study of physical and chemical properties of solutions of hydroxypropylmethylcellulose. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2010; (22): 86–88. (In Russ.)]

5. Ambati J., Canakis C.S., Miller J.W. Diffusion of high molecular weight compounds through sclera. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000; 41; (5): 1181–1185.

6. Chakravarthy U., Harding S., Rogers C. et al.

Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 382: 1258–1267.

7. Cunningham M.A., Edelman J.L., Kaushal S. Intravitreal steroids for macular edema: the past, the present, and the future. *Surv. Ophthalmol.* 2008; 53; (2): 139–149.

8. Jonas J.B., Kreissing I., Spandau U.H., Harder B. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 141; (3): 579–580.

9. Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L. et al. (CATT Research Group). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012; 119; (7): 1388–1398.

10. O'Shea J.G. Response to replacing ranibizumab with bevacizumab on the Pharmaceutical Benefits Scheme: where does the current evidence leave us. *Clin. Exp. Optom.* 2012; 95 (5): 541–543.

11. Tatar O., Adam A., Shinoda K. et al. Expression of VEGF and PEDF in choroidal neovascular membranes following verteporfin photodynamic therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 142; (1): 95–104.

12. Velez G., Whitcup S.M. New developments in sustained release drug delivery for the treatment of intraocular disease. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83; (11): 1225–1229.

13. Ventrice P., Loporini C., Aloe J.F. et al. Anti-vascular endothelial growth factor drugs safety and efficacy in ophthalmic diseases. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2013; 4: 38–42.

УДК 618.5: 618.33: 616-076.5: 616-076.078

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ СТРЕМИТЕЛЬНЫХ РОДОВ

Мария Евгеньевна Железова*, Лариса Ивановна Мальцева, Татьяна Петровна Зефирова

Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия

Поступила 24.06.2016; принята в печать 27.06.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-709

Цель. Изучить клиническое течение беременности, родов и особенностей структурных изменений шейки матки у женщин со стремительными родами.

Методы. Под нашим наблюдением находились 186 женщин, родивших через естественные родовые пути на сроках 37–41 нед гестации. Основную (I) группу составили 146 женщин со стремительными родами. Группу сравнения (II) составили 40 женщин со стандартной продолжительностью родового акта. Проведены морфологическое и иммуногистохимическое исследования ткани шейки матки, определение уровня экспрессии генов коллагена COL1A2 и COL3A1 в шейке матки и крови женщин исследуемых групп. Забор материала осуществляли в раннем послеродовом периоде.

Результаты. В абсолютном большинстве наблюдений стремительные роды не сопровождаются бурной родовой деятельностью. У 60% пациенток со стремительным течением родового акта развиваются многочисленные осложнения родов, послеродового и раннего неонатального периодов. Беременность женщин с осложнённым течением стремительных родов протекает на фоне инфекционной патологии с преимущественной локализацией в нижних отделах генитального тракта. Результаты гистологического исследования ткани шейки матки демонстрируют многочисленные воспалительные изменения. Уровень экспрессии генов коллагена у женщин со стремительными родами многократно превышает показатели женщин с физиологической продолжительностью родового акта.

Вывод. Патологические исходы стремительных родов обусловлены не характером родовой деятельности, а неблагоприятным инфекционным фоном; в генезе стремительных родов ключевую роль играет ускоренная трансформация шейки матки; высокая скорость обмена коллагена у этой категории женщин представляет собой эпигенетическую реализацию генетических детерминант, сформировавшуюся под воздействием ряда экзо- и эндогенных факторов.

Ключевые слова: стремительные роды, перинатальные исходы, морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, экспрессия генов коллагена.