

На правах рукописи

ГУРОВА Ирина Валентиновна

**Эффективность фотодинамической терапии в
комплексном лечении больных с субретинальными
неоваскулярными мембранами**

14.00.08.-глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2007

Работа выполнена в Государственном учреждении научно-исследовательском институте глазных болезней Российской академии медицинских наук.

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор, член-корреспондент
Российской академии медицинских наук,
Сергей Эдуардович АВЕТИСОВ

Официальные оппоненты: кандидат медицинских наук, доцент
Наталья Николаевна ПОДГОРНАЯ

доктор медицинских наук, профессор
Андрей Валентинович БОЛЬШУНОВ

Ведущая организация: Российский университет дружбы народов

Защита состоится 29 октября 2007 г. в 14 часов
на заседании диссертационного совета Д 001.040.01. при
Государственном учреждении научно-исследовательском институте
глазных болезней РАМН, по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо,
дом 11а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ НИИ ГБ РАМН

Автореферат разослан 26 сентября 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Н.В. МАКАШОВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Субретинальная неоваскулярная мембрана (СНМ) осложняет течение многих заболеваний глазного дна и является одной из ведущих причин стойкого снижения зрения лиц трудоспособного возраста. Наиболее часто, СНМ является следствием развития возрастной макулодистрофии (ВМД) [Abdelsalam, 1999] и осложнённой миопии (ОМ) высокой степени [The Framingham Offspring Eye Study Group, 1996]. По данным статистических исследований [Eye Diseases Prevalence Research Group, 2004], число пациентов с СНМ среди лиц старше 40 лет достигает 1.75 миллиона человек, и, согласно прогнозам, к 2020 году эта цифра увеличится на 50 %. Риск развития СНМ на фоне ОМ колеблется от 4 до 10% в разных странах мира [Hotchkiss M.L., 1981, Yoshida T., 2003]. Отсутствие единства взглядов на патогенез СНМ объясняет широкий ряд предлагаемых способов лечения, а недостаточная изученность патогенетических основ заболевания - их низкую эффективность. Лазерная коагуляция, транспупиллярная термотерапия, радиационная терапия, трансплантация ретинального пигментного эпителия, генная терапия, применение талидомида, интерферона альфа - 2а и специфических ингибиторов ангиогенеза не всегда способствуют стабилизации патологического процесса и улучшению зрительных функций [Finger P.T., 1996, Binder S., 2004].

Новые возможности лечения открывает фотодинамическая терапия (ФДТ) с применением различных фотосенсибилизаторов (ФС). ФДТ обусловлена способностью фотосенсибилизатора избирательно накапливаться в делящихся клетках и при воздействии света с длиной волны, соответствующей пику поглощения ФС, генерировать синглетный кислород и другие активные радикалы, оказывающие цитотоксический эффект. Кроме того, ФДТ вызывает фотодинамическую окклюзию

новообразованных сосудов с сохранением окружающих структур (сетчатки, пигментного эпителия, хориокапилляров) [Dougherty T.J.,1993] . Метод выгодно отличается избирательностью воздействия только на патологические ткани, что повышает эффективность лечения и создаёт перспективу для улучшения зрительных функций [Montero J.A.,2003].

Несмотря на высокую стоимость, ФДТ является единственным методом лечения некоторых форм СНМ [Hopley C.,2004]. При этом отмечено, что экономический ущерб, обусловленный инвалидизацией людей, превалирует над затратами на лечение. В последние годы созданы доступные отечественные фотосенсибилизаторы, одним из которых является «Фотосенс». Доказана возможность применения этого препарата для ФДТ псевдоопухолей и опухолей хориоидальной и эпibuльбарной локализации в эксперименте [Будзинская М.В.,2004]. Однако, исследования, подтверждающие эффективность применения препарата «Фотосенс» для лечения СНМ в клинической практике пока отсутствуют.

Цель настоящей работы: исследование эффективности ФДТ с отечественным препаратом «Фотосенс» в комплексном лечении СНМ различного генеза.

Задачи исследования:

1. Изучить динамику накопления препарата в тканях глаза у больных СНМ для обоснования алгоритма лазерного облучения.
2. Осуществить подбор оптимального рабочего режима ФДТ с препаратом «Фотосенс» для лечения СНМ.
3. Выработать показания и противопоказания для проведения ФДТ при СНМ.
4. Провести анализ эффективности ФДТ с препаратом «Фотосенс» у пациентов с СНМ при возрастной макулярной дегенерации.
5. Провести анализ эффективности ФДТ с препаратом «Фотосенс» у пациентов с СНМ при осложнённой миопии.

6. Проанализировать побочные эффекты и осложнения ФДТ с препаратом «Фотосенс» у больных с СНМ.

Научная новизна работы

- Впервые представлены данные о динамике накопления препарата «Фотосенс» в нормальных и патологических тканях глаза человека.
- Отработана схема обследования пациентов перед проведением ФДТ СНМ.
- Впервые разработан режим проведения ФДТ с препаратом «Фотосенс» у пациентов с СНМ различного генеза.
- Изучена эффективность фотодинамической терапии в комплексном лечении СНМ.
- Обоснованы и доказаны избирательность действия и эффективность препарата «Фотосенс» в ФДТ у пациентов с СНМ.

Практическая значимость

Разработан и внедрён в офтальмологическую практику современный, эффективный, экономически доступный и безопасный способ лечения СНМ.

Отработан алгоритм проведения ФДТ с препаратом «Фотосенс» при комплексной терапии СНМ различного генеза.

Обоснована и определена эффективность применения препарата «Фотосенс» в ФДТ СНМ.

Положения, выносимые на защиту:

- Обоснованы подходы к клиническому применению фотосенсибилизирующего препарата «Фотосенс» в флюоресцентной диагностике (ФД) и ФДТ СНМ при возрастной макулярной дегенерации и миопии высокой степени.

- Эффективность ФДТ с препаратом «Фотосенс» определяется градиентом контрастности на момент проведения облучения и параметрами лазерного излучения.
- Селективное накопление ФС, имеющего поглощение в спектральном диапазоне волн длиной 0,65-0,70 мкм, обеспечивает высокое контрастирование патологического очага по сравнению с ретинальными сосудами, позволяет произвести точную маркировку его границ и определить время лазерного воздействия, что, в свою очередь, обуславливает избирательность фотодинамического воздействия при ФДТ.
- Препарат «Фотосенс» не оказывает токсического воздействия на ткани глаза человека.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Основные положения работы доложены на:

- IV Евро-азиатской конференции по офтальмохирургии (г.Екатеринбург, Россия, 25-27 апреля 2006 г.)
- Всероссийском научном форуме «Инновационные технологии медицины XXI века» (г. Москва, Россия, 23-26 мая 2006 г.)
- 16th World Congress of the International Society for Laser Surgery and Medicine. (Tokyo , Japan, 7-10 September, 2005)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них в центральной печати- 3, получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, изложенных в трех главах, заключения, выводов, списка литературы,

включающего 239 источников (74 отечественных и 165 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 45 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа основана на результатах обследования и лечения 83 пациентов (94глаз) с субретинальными неоваскулярными мембранами различного генеза, проведенных в ГУ НИИ глазных болезней РАМН. В зависимости от поставленных задач, все пациенты были разделены на пять групп.

1группу (10 пациентов, 10глаз) составили пациенты с ВМД и ОМ, которым были проведены сеансы ФД и ФДТ длительно существующей СНМ (более 5 лет) с целью изучения динамики тканевого распределения препарата «Фотосенс», разработки методики спектрального контроля за проведением ФДТ и уточнения режимов ФД и ФДТ.

2а группу (18пациентов,18глаз) составили пациенты с ВМД и СНМ, существующей менее 5лет, которым были проведены сеансы ФДТ с препаратом «Фотосенс» на фоне проведения курса консервативной терапии (ККТ).

2б группу (14 пациентов, 14 глаз) составили больные с ВМД и СНМ, существующей менее 5 лет, получавшие только курс медикаментозной терапии.

В 3а группу (20 пациентов, 24 глаза) были включены пациенты с ОМ и СНМ, длительность существования которой не превышала 5 лет, получавшие курс ФДТ на фоне ККТ.

3б группу (21 пациент, 28 глаз) составили больные с ОМ и СНМ, срок существования которой не превышал 5 лет, которым был проведен курс только медикаментозной терапии.

Средний возраст больных составил $69,3 \pm 12,9$ года, при этом группы 2а, 2б были представлены пожилым контингентом, в то время как группы 3а, 3б составили лица среднего, наиболее работоспособного

возраста. Пациенты групп 2а и 3а ранее неоднократно получали курсы медикаментозного лечения без существенного положительного эффекта терапии. В группах 2а и 3а проводили оценку эффективности ФДТ с препаратом «Фотосенс» на фоне медикаментозного лечения по сравнению с эффективностью только консервативной терапии, проводимой в группах 2б и 3б.

Критериями включения пациентов в исследование служили:

наличие всех ангиографических признаков, подтверждающих диагноз СНМ; диаметр СНМ не более 5400 μ m; расположение СНМ не ближе 200 μ m к краю ДЗН; преобладание классической формы СНМ (более 50% площади патологического очага) над скрытой; острота зрения не выше 0,5; возраст пациентов от 18 до 85 лет; сохранность умственных способностей, позволявших пациенту понять суть проводимых исследований и предоставить письменное информированное согласие, разработанное в соответствии со стандартами Good Clinical Practice (GCP) в адаптации к российскому законодательству.

В ходе проведения работы использовали офтальмологические методы обследования: метод фокального бокового освещения, биомикроскопию по методике Н.Б.Шульпиной, офтальмоскопию в условиях максимального мидриаза с 3-х зеркальной линзой Гольдмана.

Флюоресцентную ангиографию глазного дна (ФАГД) проводили стандартным методом на фундус-камере «Торсон» (Япония) с встроенной цифровой камерой. В качестве контрастного вещества применяли 10 % флюоресцеин натрия (Флуоресцид) производства фирмы Алкон.

Для оценки эффективности ФДТ использовали следующие ангиографические критерии выявления «активной» СНМ:

1. Контрастирование сети новообразованных сосудов (симптом «кружева») на ранних фазах ФАГД (хориоидальной и ранней артериальной) с последующим экстравазальным выходом флюоресцеина.

2. Диффузная гиперфлюоресценция в зоне отека нейроэпителия и субретинальной экссудации на поздних фазах ФАГД.
3. «Экранирование» подлежащей флюоресценции в зонах суб- и интратретинальных кровоизлияний.

Вышеперечисленные критерии носят описательный (качественный) характер, поэтому перед лечением, через один месяц, через 3 месяца и через год сравнивали количество пациентов с увеличением, стабилизацией или ослаблением того или иного признака.

Анализ функциональных результатов эффективности ФДТ проводили по градиенту изменения остроты зрения, который рассчитывали по формуле:

$\Delta V = V_1 - V_2$, где: ΔV - градиент изменения остроты зрения,

V_1 - острота зрения после лечения, V_2 - острота зрения до лечения.

Рефракцию определяли с использованием метода скиаскопии с помощью зеркального офтальмоскопа и скиаскопических линеек и рефрактометрии (рефрактометр Гартингера, автоматический рефрактометр Automatic Refractor 580, Humphrey Instr.).

Регистрацию ганцфельд-, макулярной и ритмической электроретинограммы (ЭРГ) осуществляли на диагностическом комплексе «ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАФ - 02» (МБН, Россия).

Для исследования критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), порога электрической чувствительности (ПЭЧ) и лабильности зрительного анализатора (ЛЗА) использовали «Электростимулятор офтальмологический микропроцессорный «ЭСОМ» ТУ 944-001 - 39985006-99».

Прижизненная морфометрия центральной зоны сетчатки была проведена на анализаторе толщины сетчатки RTA (Retinal Thickness Analyzer), фирмы «Талия», Израиль. Для анализа изменений толщины сетчатки использовали следующие коэффициенты:

- Среднюю толщину сетчатки в области заднего полюса.

- Среднюю толщину сетчатки в фовеальной области.
- Среднюю толщину нейроэпителлия над СНМ.

В качестве ФС при проведении ФД и ФДТ применяли отечественный препарат «Фотосенс» (0,02% раствор) производства ФГУП «ГНЦ НИОПИК», разрешённый для медицинского применения при проведении ФДТ и ФД злокачественных онкологических заболеваний (Регистрационное удостоверение Р №000199/02 – 2001 от 25.07.2001). В условиях полузатененного помещения стерильный раствор препарата вводили капельно в локтевую вену пациента в дозе 0,05 мг/кг веса с предварительным разведением стерильным изотоническим раствором хлорида натрия в соотношении 1:4.

Объективную оценку флуоресценции «Фотосенса» в тканях глаза осуществляли методом локальной флюоресцентной спектроскопии на флюоресцентной диагностической установке для флюоресцентной диагностики и контроля за фотодинамической терапией ЛЭСА-01-«Биоспек» ГОСТ Р 50460-92 (Регистрационное удостоверение МЗ РФ №29/05020400/0617-00 от 27.07.2000). Регистрировали спектры флюоресценции ФС на коже руки, веке, конъюнктиве и склере глазного яблока пациента в динамике в течение часа, в течение первых суток, ежедневно на протяжении двух недель, через 1, 2, 3, 6, 12 месяцев после введения препарата. Концентрацию препарата в тканях определяли, ориентируясь на стандартные тест-образцы:

$c_1 = 1,5 \times 10^{-3}$ мг/мл (концентрация «Фотосенса» в эталонном образце c_1).

$c_2 = 4,0 \times 10^{-4}$ мг/мл (концентрация «Фотосенса» в эталонном образце c_2)

$c_3 = 2,0 \times 10^{-5}$ мг/мл (концентрация «Фотосенса» в эталонном образце c_3)

Анализ спектров проводили с помощью компьютерной программы последнего поколения «LESA-Soft '9» для MS Windows '98-2000, разработанной для этой цели .

Визуальную оценку флюоресценции «Фотосенса» на глазном дне, в области СНМ проводили с использованием флюоресцентной установки

разработанной для этих целей сотрудниками лаборатории лазерной биоспектроскопии ЦЕНИ ИОФРАН (зав. лаб. проф. В.Б.Лощёнов, разработчик к.ф-м.н. С.А. Шевчик)

Для проведения фотодинамической терапии СНМ использовали лазерную установку для фотодинамической терапии ЛФТ-630/675-01 «Биоспек» ГОСТ Р 50460-92 (Регистрационное удостоверение № 29/05020400/0616-00 от 27.07.2000).

Условия облучения: сеансы проводили на 3-7 сутки после введения препарата согласно пику накопления и максимальному градиенту концентрации лазером с длиной волны 675 нм. Количество сеансов колебалось от 3 до 5 в неделю, в зависимости от данных спектроскопического контроля и особенностей СНМ. Суммарная световая доза была в пределах 500 Дж/см².

Пациенты в группах 2а,2б,3а,3б получали комплексный курс консервативной терапии с использованием препаратов различной патогенетической направленности (противоотёчные препараты, антиоксиданты, препараты, улучшающие метаболизм).

Статистический анализ проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, SPSS. Линейные величины сравнивали по методу Стьюдента, при малой выборке использовали точный двусторонний тест Фишера. Достоверным считали отличие при $p < 0,05$.

Клинические исследования проводили с разрешения Комитета по этике при Федеральном органе контроля качества и Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития РФ, согласно утверждённому протоколу, разработанному в соответствии с международными требованиями качественной клинической практики (Good Clinical Practice/GCP) и Хельсинкской декларации в адаптации к российскому законодательству.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка метода спектроскопического контроля за проведением ФДТ

При разработке алгоритма ФД и ФДТ определяли следующие параметры:

1. Оптимальное время проведения ФД и ФДТ.
2. Режимы проведения ФД И ФДТ (определение оптимальной световой дозы).
3. Изучение динамики накопления и тканевого распределения препарата «Фотосенс».
4. Установление времени выведения «Фотосенса» из организма больного с целью определения длительности периода возникновения возможных общих фототоксических реакций и определения сроков соблюдения пациентом светового режима.

Динамика изменения накопления «Фотосенса», полученная в ходе исследований представлена в таблице 1.

Интенсивность флуоресценции препарата «Фотосенс» (в относительных единицах, нормированных на c_2) в тканях в различные сроки наблюдения ($M \pm m$).

Таблица 1

| Время Наблюдения | $M \pm m$ | | | |
|------------------|-----------|-----------|---------------|-----------|
| | «рука» | «веко» | «КОНЪЮНКТИВА» | «склера» |
| 15 мин | 0,5±0,02 | 1,7±0,09 | 4,0±0,22 | 0,97±0,03 |
| 1 час | 1,1±0,00 | 1,0±0,11 | 3,8±0,02 | 0,29±0,01 |
| 1 сутки | 0,3±0,12 | 0,7±0,34 | 1,3±0,03 | 0,25±0,11 |
| 3 сутки | 1,0±0,91 | 1,5±0,85 | 2,6±2,01 | 1,35±0,98 |
| 4 сутки | 0,3±0,21 | 0,7±0,31 | 1,0±0,41 | 1,28±0,98 |
| 6 сутки | 0,39±0,13 | 0,71±0,32 | 1,0±0,52 | 0,32±0,28 |
| 7 сутки | 0,52±0,21 | 0,65±0,25 | 1,07±0,41 | 0,61±0,11 |
| 8 сутки | 0,58±0,34 | 0,68±0,31 | 0,74±0,26 | 0,42±0,18 |
| 20 сутки | 0,3±0,12 | 0,85±0,21 | 0,71±0,04 | 0,1±0,28 |
| 60 сутки | 0,3±0,06 | 0,29±0,11 | 0,46±0,12 | 0,11±0,00 |
| 90 сутки | 0,27±0,24 | 0,27±0,02 | 0,36±0,031 | 0,12±0,02 |

Время первого пика флуоресценции «Фотосенса» соответствует первому «пулу» ФС в ткани глаза. Основную составляющую суммарного

максимума интенсивности флуоресценции исследуемых тканей на этом этапе представляет флуоресценция препарата находящегося в крупных сосудах. Время второго максимума флуоресценции «Фотосенса» определяется количеством препарата, вышедшего через порозную стенку новообразованных сосудов за пределы сосудистого русла, что обеспечивает его высокую концентрацию в области СНМ на фоне низкого содержания ФС в окружающих тканях.

На основании полученных в различные сроки спектральных данных и результатов видеоанализа флуоресцентного изображения, отмечено максимальное накопление препарата в СНМ на 3 - 7 сутки после введения, что позволяет сделать вывод о том, что концентрация препарата в области СНМ в эти сроки соответствует терапевтической и достаточна для инициации фотодинамического эффекта.

На протяжении последующего месяца зарегистрировано более быстрое выведение «Фотосенса» из склеры, чем из конъюнктивы и кожи. Через 3 месяца по данным спектроскопии у большинства пациентов регистрировали отсутствие препарата в коже лица и рук.

Отработка методики ФДТ и результаты ее применения в клинической практике

Оптимальный режим лазерного воздействия был отработан на проведённых ранее экспериментальных исследованиях на животных [Будзинская М.В., 2004]. Учитывая больший диаметр СНМ у человека, чем у кролика, а так же оптимальное время лазерного воздействия на нейроэпителий глаза человека (не более 100 секунд) и возможность дробного облучения в связи с длительным временем циркуляции «Фотосенса», в клинике отрабатывались две световые дозы: 120 и 200 Дж/см².

В 1а подгруппе (5 человек), применили световую дозу 120 Дж/см², в 1б подгруппе (5 человек) - 200 Дж/см². ФДТ проводили на 3, 5, 7 сутки.

В результате было доказано, что применение высоких световых доз опасно в плане индукции механизмов формирования интра- и преретинального фиброза. Необходимо отметить, что при ОМ, несмотря на длительную стабилизацию патологического процесса, в некоторых случаях при использовании плотности мощности 200 Дж/см^2 , происходило перифокальное разрушение ретинального пигментного эпителия. В последующем, именно эти участки повреждённого пигментного эпителия и послужили базисом для возобновления хориоидальной неоваскуляризации, в связи с чем, потребовалось повторное проведение ФДТ.

На основании проведенных исследований для клинического применения ФДТ с препаратом «Фотосенс» были выработаны следующие параметры:

- доза препарата «Фотосенс» для внутривенного введения - $0,05 \text{ мг/кг}$ веса пациента;
- облучение лазером с длиной волны 675 нм ;
- экспозиционная световая доза 120 Дж/см^2 ;
- суммарная световая доза – не более 500 Дж/см^2 ;
- количество сеансов ФДТ от 3 до 5;
- время проведения - с 3 по 7 сутки после введения препарата под контролем спектроскопии.

В дальнейшем проводили апробацию разработанной методики ФДТ на фоне медикаментозного лечения и исследование эффективности данного метода по сравнению с курсом консервативной терапии у пациентов с СНМ на фоне ВМД и ОМ.

Результаты лечения больных с СНМ, развившейся на фоне ВМД

По данным ФАДГ стабилизация и уменьшение проявлений «активности» СНМ в течение 1 года наблюдения в группе 2а отмечены у 16 пациентов из 18, что сопровождалось, по данным офтальмоскопии, частичным или полным рассасыванием субретинальных кровоизлияний, резорбцией интравитреального отека. В группе 2б через 1 месяц после

проведенного курса лечения при проведении ФАГД запустевания сети хориоидальных новообразованных сосудов отмечено не было, однако у 6 больных (6 глаз) в течение 1-3 месяцев наблюдения отмечалось значительное уменьшение интравитреального отека, частичное рассасывание геморрагий в макулярной зоне. Эффект терапии был нестойким и через 12 месяцев у 12 из 14 пациентов ангиографически был подтвержден прогрессивный рост СНМ. У 5 больных из 12 (5 глаз) на фоне длительно существующего отека сетчатки развились фиброзные изменения сетчатки, а СНМ заняла значительную площадь центральной зоны глазного дна. Прогрессивный рост СНМ сопровождался повторными рецидивами субретинальных геморрагий, нарастанием интравитреального отека, распространявшегося на парамаккулярные отделы глазного дна.

В течение первого месяца наблюдения в группе 2б стабилизация остроты регистрировалась в 28,6% (4 глаза), в таком же проценте случаев отмечали снижение зрения. На фоне ФДТ в группе 2а стабилизация происходила в 50% (9 глаз), а снижения остроты зрения не наблюдали ни у одного пациента. В более поздние сроки, в группе 2а количество пациентов, у которых зрение стало ниже исходного, увеличилось до 11% (2 глаза) к третьему месяцу и 16,6% (3 глаза) к 12 месяцу, однако оставалось существенно ниже, чем в группе 2б - 28,6% (4 глаза) соответственно. Наибольшая разница между показателями остроты зрения в группах наблюдалась к концу года, в группе 2а острота зрения повысилась в 44,4% (8 глаз), в то время как у пациентов группы 2б повышение остроты зрения произошло в существенно меньшем количестве случаев – 28,6% (4 глаза). Несмотря на исходно более высокий уровень остроты зрения, в группе 2б, в процессе лечения, отмечается постепенное снижение зрения в течение 12 месяцев. В группе 2а к 1 и 3 месяцем после проведения терапии зрение повысилось, однако к концу года снизилось, хотя и оставалось выше исходного уровня.

В течение первого месяца статистически достоверных различий градиента остроты зрения между группами не наблюдалось ($p=0,096$), однако к 3 и 12 месяцам различия в группах стали более существенными, и наглядно демонстрировали улучшение остроты зрения в группе 2а. Так же необходимо отметить, что на протяжении всего года средние значения градиента изменения остроты зрения в группе 2б имели отрицательные значения (таблица 2).

Динамика градиента остроты зрения у пациентов 2а и 2б групп в различные сроки после лечения ***Таблица 2***

| Группа больных | Градиент изменения остроты зрения ($M \pm m$) | | |
|----------------|--|------------------|------------------|
| | 1 месяц | 3 месяца | 12 месяцев |
| 2а | $0,11 \pm 0,13$ | $0,1 \pm 0,18^*$ | $0,1 \pm 0,1^*$ |
| 2б | $-0,01 \pm 0,2$ | $-0,04 \pm 0,18$ | $-0,07 \pm 0,25$ |

* $p < 0,05$ – достоверно относительно сравниваемой группы

В ходе работы было показано, что в группах 2а и 2б в ходе лечения ПЭЧ, ЛЗА и КЧСМ, показатели общей Red и green ЭРГ статистически достоверно не изменяются. Необходимо отметить, что наличие в исследовании пациентов с остротой зрения ниже 0.02 и длительностью заболевания более 4 лет объясняет полученные результаты. Дистрофические процессы в сетчатке стартовали задолго до начала ФДТ и привели к угнетению биоэлектрической активности нейроэпителлия, не давая пациентам шанса на улучшение зрения.

При анализе результатов морфометрического исследования мы опирались на сопоставление полученных параметров с результатами ФАГД.

После проведенного лечения через 6 месяцев в группе 2а регистрировалось достоверное уменьшение средней толщины

нейроэпителия над СНМ, по сравнению с увеличением этого показателя после проведенной терапии в группе 2б в аналогичные сроки (Таблица 3).

Динамика морфометрических показателей толщины нейроэпителия у пациентов с ВМД до и через 6 месяцев после лечения **Таблица 3**

| Группы | Значения RTA M±m мкм | | | |
|------------------|--|---|---|---------------------------------------|
| | Средняя толщина нейроэпителия заднего полюса | Средняя толщина нейроэпителия в парафовеолярной области | Средняя толщина нейроэпителия в фовеоле | Средняя толщина нейроэпителия над СНМ |
| 2а до лечения | 159 ±38,37 | 185 ±4,0 | 259±11,72 | 373.7±83,56 |
| 2а после лечения | 161,7±12,74 | 167,3± 13,2 | 215±26,91 | 258,3±29,14* |
| 2б до лечения | 167,8±57,13 | 201 ± 62,61 | 245,2 ± 120,0 | 298,9±112,5 |
| 2б после лечения | 171,8±68,83 | 195,3±69,35 | 228,4±114,3 | 301,9±94,17 |

*p<0,005 достоверно относительно группы 2а до лечения

Результаты лечения больных с СНМ, развившейся на фоне ОМ

Анализ ангиографической картины в группе 3а показал полное запустевание сети хориоидальной неоваскуляризации в сроки до 3-х месяцев у пациентов в 18 случаев из 24-х с одновременным улучшением остроты зрения, и частичное – в 2-х случаях из 24-х при стабильной остроте зрения. Это подтверждалось отсутствием или резким снижением интенсивности флуоресценции зоны СНМ в хориоидальную и раннюю артериальную фазы. По мере подавления активности мембраны происходили купирование перифокального отёка сетчатки, рассасывание геморрагий. Одновременно у пациентов наблюдались процессы начальной неравномерной гиперплазии клеток пигментного эпителия.

В группе 3а, несмотря на длительную стабилизацию патологического процесса, в некоторых случаях (на 3 глазах) происходило перифокальное

разрушение ретинального пигментного эпителия. В последующем, именно эти участки повреждённого пигментного эпителия и послужили базисом для возобновления хориоидальной неоваскуляризации. В течение 6 месяцев у 3 пациентов произошел рецидив процесса, в связи с чем, потребовалось повторное проведение ФДТ. Рост новообразованных сосудов наблюдали только при проведении планового ангиографического исследования, что позволило своевременно провести лечение на ранних этапах развития неоваскуляризации.

По данным ФАГД в группе 3б у пациентов на 14 глазах к 3-му месяцу и на 16 глазах из 28 к 12-му месяцу наблюдения отмечена отрицательная динамика: нарастание интенсивности и площади гиперфлуоресценции сети новообразованных хориоидальных сосудов в хориоидальную и раннюю артериальную фазы с последующим экстравазальным выходом флуоресцеина, усиление диффузной гиперфлуоресценции в зонах интратетинального отека на поздних фазах ФАГД, увеличение площади «экранирования» сетчатки в зонах субретинальных кровоизлияний. Офтальмоскопически отмечали увеличение площади СНМ, рецидивирование перифокальных геморрагий, нарастание процессов эпи – и интратетинального фиброза на фоне длительно существующего отека нейроэпителия.

Как видно из таблицы 4, градиент изменения остроты зрения в группе 3а достоверно превышал таковой в группе 3б на протяжении 1 и 3 месяцев наблюдения, хотя последний имел положительные значения. К концу года градиент изменения остроты зрения в группе 3а был положительным и достигал высоких значений ($0,14 \pm 0,19$), при этом, он с высокой достоверностью отличался от аналогичного показателя в группе 3б ($p < 0,007$), который стал отрицательным ($-0,08 \pm 0,19$), что говорит об общей, выраженной тенденции к снижению зрения в этой группе пациентов в процессе проводимого лечения.

Динамика зрительных функций на фоне лечения в группах 3а и 3б
Таблица 4

| Группа больных | Градиент изменения остроты зрения (M±m) | | |
|-------------------|--|-----------|------------|
| | 1 месяц | 3 месяца | 12 месяцев |
| 3а | 0,17± 0,15* | 0,17±0,2* | 0,14±0,19* |
| 3б | 0,04±0,08 | 0,03±0,13 | -0,08±0,19 |

*p<0,05 – достоверно относительно сравниваемой группы

Как и в предыдущих группах, изменения ПЭЧ, ЛЗА и КЧСМ оказались малоинформативными в сравнительном мониторинге. У большинства пациентов с миопией до лечения выявлено снижение амплитуды «а» и «в» волн локальной ЭРГ на красный и зелёный стимул. У 12 пациентов показатели локальной ЭРГ находились в пределах возрастной нормы. После проведения ФДТ в 75% случаев отмечалось повышение амплитуды «а» волны, однако статистически значимые (p=0.035) результаты наблюдались при регистрации green ЭРГ, что говорит о вовлечении в патологический процесс не только центральных колбочек, но и более периферично расположенных колбочек и палочек.

Анализ ретинальной томографии показал, что у всех пациентов 3 а и 3 б групп зарегистрирована неравномерная толщина сетчатки на протяжении всего заднего полюса. После ФДТ статистически достоверно регистрируется уменьшение толщины нейроэпителия в зоне СНМ.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о перспективности развития методов ФД и ФДТ в офтальмологии. Простота выполнения, низкая травматичность и хорошая переносимость больными разработанных методик ФД и ФДТ делают целесообразным их широкое применение в клинической практике.

В заключении можно сказать, что ФДТ является высокоэффективной технологией, позволяющей в большинстве случаев достичь заустевания сети новообразованных сосудов СНМ и прекращения роста неоваскуляризации у пациентов с ВМД и ОМ. Метод отличается высокой селективностью по отношению к неососудам с сохранением окружающих тканей: нейроэпителлия, РПЭ и хориокапилляров. Перечисленные особенности фототромбоза СНМ на фоне ФДТ с препаратом «Фотосенс» позволяют сохранить функциональную активность сетчатки и повысить качество жизни пациента.

Перспективы дальнейшего развития и совершенствования методов ФД и ФДТ заболеваний глаз связаны, в первую очередь, с разработкой и синтезом новых фотосенсибилизаторов, задача оптимального клинического изучения и внедрения которых может быть теперь с успехом решена с использованием разработанных методологических подходов.

ВЫВОДЫ:

1. Впервые на достаточном клиническом материале (данные обследования и лечения 83 больных, сроки наблюдения до 1 года) исследована эффективность фотодинамической терапии на основе отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенса» в комплексном лечении субретинальных неоваскулярных мембран различного генеза.
2. Разработан метод спектроскопического контроля за проведением фотодинамической терапии у пациентов с субретинальными неоваскулярными мембранами. С учетом динамики накопления препарата в тканях глаза обоснован алгоритм лазерного облучения. Оптимальными параметрами лазерного воздействия для проведения фотодинамической терапии субретинальных неоваскулярных мембран являются световая доза 120 Дж/см^2 , экспозиция 100 секунд. Время облучения - 3, 5 и 7 сутки после введения препарата.

3. Обоснованы следующие условия проведения фотодинамической терапии в комплексном лечении субретинальных неоваскулярных мембран у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и осложненной миопией:

- наличие подтвержденной ангиографически классической субретинальной неоваскулярной мембраны диаметром не более 5400 мк и признаков ее «активности»;
- острота зрения в пределах 0,05-0,5;
- давность заболевания не более 5 лет;
- отсутствие выраженных экссудативно-геморрагических изменений в центральной зоне глазного дна.

4. Эффективность фотодинамической терапии в сроки наблюдения до 1 года в комплексном лечении пациентов с субретинальными неоваскулярными мембранами различного генеза подтверждена результатами функциональных исследований, критериями которых явились:

- стабилизация или уменьшение выраженности ангиографических признаков «активности» субретинальной неоваскулярной мембраны;
- выявление офтальмоскопических признаков стабилизации или регресса заболевания;
- стабилизация или улучшение остроты зрения;
- отсутствие рецидива заболевания.

5. В результате применения фотодинамической терапии в комплексном лечении субретинальных неоваскулярных мембран в группе (18 пациентов) с возрастной макулярной дегенерацией в 16 случаях ангиографически и офтальмоскопически подтверждено уменьшение или стабилизация проявлений «активности» субретинальной неоваскулярной мембраны, в 8-ми случаях отмечено повышение остроты зрения в пределах 0,03 – 0,25, снижения остроты зрения не наблюдали ни у одного пациента. В 2-х случаях имел место рецидив заболевания.

6. В группе больных (20 пациентов, 24 глаза) с субретинальными неоваскулярными мембранами, развившимися на фоне осложненной миопии, после проведения фотодинамической терапии на фоне медикаментозного лечения в 21-м случае ангиографически и офтальмоскопически подтверждены уменьшение или стабилизация проявлений основного заболевания, в 15-ти случаях отмечено повышение остроты зрения в пределах 0,02- 0,2, у остальных пациентов зрительные функции на протяжении периода наблюдения были стабильны. Рецидивы заболевания имели место в 3-х случаях.

7. Проанализированы осложнения и побочные эффекты фотодинамической терапии с препаратом «Фотосенс» на фоне медикаментозного лечения субретинальных неоваскулярных мембран различного генеза. Отмечено частичное разрушение ретинального пигментного эпителия в перифокальной области у пациентов с осложненной миопией при использовании плотности световой дозы в 200 Дж/см^2 , что в дальнейшем у 3-х пациентов из 5-ти привело к рецидивам развития субретинальной неоваскулярной мембраны. Ни в одном случае не были отмечены проявления кожной фототоксичности препарата «Фотосенс».

8. На основании проведенных исследований сформулированы основные принципы практического применения фотодинамической терапии в комплексном лечении субретинальных неоваскулярных мембран при возрастной макулярной дегенерации и осложненной миопии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Photodynamic therapy for the treatment of choroidal neovascularisation. / M. Budzinskaya, V. Likhvantseva, **I.Gurova**, S. Shevchik, V. Loschenov, S.Kuzmin, G. Vorozhtsov. // 16th World Congress of the International Society for Laser Surgery and Medicine. - Japan, Tokyo, 2005. - P.43.
2. Результаты II-а фазы клинических исследований фотодинамической терапии с препаратом «Фотосенс» субретинальных неоваскулярных мембран. / С.Э. Аветисов, М.В. Будзинская, В.Г. Лихванцева, **И.В. Гурова**, В.Б. Лощенов, С.А. Шевчик, С.Г. Кузьмин, Г.Н. Ворожцов. // Вестник офтальмологии.–2005.– №5.– С.6.

3. Значение флюоресцентной ангиографии в оценке эффективности фотодинамической терапии. / М.В. Будзинская, Т.Н. Киселёва, **И. В. Гурова**, С.А. Шевчик, В.Б. Лощёнов, С.Г. Кузьмин, Г.Н. Ворожцов. // Материалы IV Евро-азиатской конференции по офтальмохирургии. – Екатеринбург, 2006 г.- С. 192.
4. Возможности фотодинамической терапии в лечении хориоидальной неоваскуляризации различной этиологии. / С.Э. Аветисов, М.В. Будзинская, Т.Н. Киселёва, **И. В. Гурова**, С.А. Шевчик, В.Б. Лощёнов, С.Г. Кузьмин, Г.Н. Ворожцов. // Материалы всероссийского научного форума «Инновационные технологии медицины XXI века». – Москва, 2006. - С. 36.
5. Роль современных ультразвуковых методов исследования в оценке эффективности фотодинамической терапии субретинальной неоваскуляризации. /С.Э. Аветисов М.В. Будзинская, Т.Н. Киселёва, Е. А. Кравчук, **И. В. Гурова**, С.А. Шевчик, В.Б. Лощёнов, С.Г. Кузьмин, Г.Н. Ворожцов. // Сборник научных трудов, посвящённый 80-летию Уфимского НИИ глазных болезней «Проблемы современной офтальмологии». – Уфа, 2006. - С.112-113.
6. Субретинальная неоваскулярная мембрана при возрастной макулярной дегенерации. / М.В.Будзинская, **И.В.Гурова**.// Вестник офтальмологии. – 2006. - №4 - С. 49-54.
7. Роль ретинального анализатора толщины сетчатки в оценке изменения нейрорепителителя при фотодинамической терапии субретинальной неоваскуляризации. / М. В. Будзинская., Э.Э. Казарян, **И.В. Гурова**. // II Всероссийский семинар – «круглый стол» "МАКУЛА- 2006": микролекции, тезисы докладов, стенограммы дискуссий. - Ростов-на-Дону, 2006.- С. 300-301.
8. Фотодинамическая терапия и перспективы её применения в лечении хориоидальной неоваскуляризации. / М.В. Будзинская, Т. Н. Киселёва, Э.Э.Казарян, **И.В. Гурова**, И.В. Щёголева, В. Б. Лощёнов, С.А. Шевчик, С.Г. Кузьмин, Г.Н. Ворожцов. // Сборник тезисов по материалам научно-практической конференции « Актуальные проблемы офтальмологии». - Москва, 2006.- с.14-17.
9. Диагностическое значение прижизненной морфометрии сетчатки у пациентов с субретинальной неоваскуляризацией. / С.Э. Аветисов, М.В. Будзинская, Э.Э. Казарян, **И.В.Гурова**. // Вестник офтальмологии.- 2007. - №1. - С. 3-7.
10. Роль флюоресцентной ангиографии в оценке эффективности фотодинамической терапии субретинальной неоваскуляризации. / М.В. Будзинская, Т.Н. Киселёва, **И. В. Гурова**, С.А. Шевчик, В.Б. Лощёнов, С.Г. Кузьмин, Г.Н. Ворожцов.// Ерошевские чтения: Труды Всероссийской конференции, посвящ. 105-летию со дня рождения члена-корр. АМН СССР, профессора Т.И.Ерошевского./Под редГ.П.Котельникова,В.М.Малова/.-Самара.: ОФОРТ.-2007.-С. 316-318.
11. Роль основных ангиогенных факторов в развитии субретинальной неоваскуляризации. / М.В. Будзинская., Н.В. Балацкая, Т.Н. Киселева, Л.Б. Краснова, **И.В.Гурова**, Н.Н. Сафарли. // II Всероссийская конференция молодых ученых «Актуальные проблемы офтальмологии».-Москва, 2007. - С.249 - 251.
12. Патент на изобретение «Способ лечения субретинальной неоваскулярной мембраны». / С.Э. Аветисов, М.В. Будзинская, Г.Н. Ворожцов, С.Г. Кузьмин, В.Г. Лихванцева, В.Б. Лощёнов, Ю.М. Лужков, С.А. Шевчик, **И.В. Гурова**. RU 2290973 от 10.01.07.
13. Photodynamic therapy for treatment subretinal neovascularization. / S.Avetisov, M. Budzinskaya, T. Kiseleva, N. Balatskaya, **I. Gurova**, V. Loschenov, S. Shevchik, S. Kuzmin, G. Vorozhtsov. // Proceedings of SPIE. – 2007.-Vol. 6632 Therapeutic Laser Applications and Laser-Tissue Interactions III663212.

Список сокращений

| | |
|--------|--|
| ВМД - | возрастная макулярная дегенерация |
| ККТ - | курс консервативной терапии |
| КЧСМ - | критическая частота слияния мельканий |
| ЛЗА - | лабильность зрительного анализатора |
| ОМ - | осложненная миопия |
| ПЭЧ - | порог электрочувствительности |
| ЭРГ - | электроретинограмма |
| СНМ - | субретинальная неоваскулярная мембрана |
| ФД - | флюоресцентная диагностика |
| ФДТ - | фотодинамическая терапия |
| ФАГД - | флюоресцентная ангиография |
| ФС - | фотосенсибилизатор |
| ЭРГ - | электроретинограмма |
| РТА - | ретиальный тканевой анализатор |