

УДК: 617.731-002: [617.735:616.145.154-005.6]

Нуриева Н.М., Будзинская М.В.* , Шеланкова А.В.*

ОТЕК ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА НА ФОНЕ РЕТИНАЛЬНОЙ ВЕНОЗНОЙ ОККЛЮЗИИ

*Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой. г.Баку, Азербайджан
ФГБНУ «НИИ глазных болезней» РАМН, г.Москва, Россия**

Ключевые слова: ретиальная венозная окклюзия, окклюзия центральной вены сетчатки, диск зрительного нерва

Ретинальные венозные окклюзии (РВО) – распространенное сосудистое заболевание, приводящее к стойкому и выраженному снижению зрительных функций [1-3]. Высокий уровень инвалидности среди пациентов, перенесших РВО, указывает на острую социальную значимость проблемы [4-7]. По данным многочисленных исследований, ежегодно в мире регистрируется порядка 16,4 миллионов случаев данного заболевания [1, 8]. Окклюзия ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) встречается чаще, чем окклюзия центральной вены сетчатки. Распространенность ОВЦВС составляет 4,42 на 1000 человек, а ОЦВС 0,80 на 1000 человек [1].

В современном мире используют классификацию предложенную Naughe с соавторами [9]. В результате ряда клинических исследований было предложено разделить все ретинальные венозные окклюзии на три крупные группы: окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС), окклюзия ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) и гемицентральная венозная окклюзия. В свою очередь, каждая из них состоит из двух подтипов: ишемического и не ишемического [10].

Тип РВО определяют по данным офтальмоскопии, но показательным и достоверным методом для определения подтипа является флуоресцентная ангиография [12,13].

Так как осложнениями РВО является не только макулярный отек, а также часто и отек диска зрительного нерва, на сегодняшний день актуальным является выявление факторов, способствующих данному состоянию.

Эндотелин-1 (ЭТ-1) – пептид эндотелиального происхождения, обладающий мощными вазоконстрикторными и митогенными свойствами. Это самый сильный из всех эндогенных вазоконстрикторов, в 100 раз превышающий эффекты норадреналина, в 10 раз – ангиотензина II и самый мощный из известных сосудосуживающих агентов, который состоит из 21 аминокислоты и играет ключевую роль в гомеостазе кровеносных сосудов. Связываясь со специфическими рецепторами клеточных мембран, ЭТ-1 повышает внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} , что ведет к усилению сокращения гладких мышц сосудистой стенки. В физиологических условиях концентрация ЭТ-1 в плазме очень мала, что связано прежде всего с ингибированием синтеза вазодилатирующими субстанциями [12]. Доказано, что повышенный уровень эндотелина-1 в крови напрямую связан с увеличением частоты развития ишемии и инфарктов миокарда. Помимо вазоконстрикторного действия, ЭТ-1 повышает сосудистую проницаемость, приводит к активации нейтрофилов и тучных клеток, стимулирует провоспалительные цитокины, усиливает индукцию экспрессии интегринов, усиливающих миграцию и адгезию клеток фибробластов и тромбоцитов [12].

Цель - изучить влияние содержания эндотелина-1 у пациентов с отеком макулы и ДЗН при окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей.

Материал и методы

Исследование включало 127 пациентов (127 глаз) с ретинальными венозными окклюзиями (мужчин 60, женщин 67). Возраст пациентов варьировал от 50 до 80 лет (средний возраст $73,35 \pm 7,6$ года).

Критерии включения в основную группу:

- Наличие РВО, сроком от 1 до 12 месяцев;
- Возраст пациентов старше 50 лет

Критерии исключения:

- Неспособность соблюдать требования исследования и проходить процедуры исследования;
- Любой тип прогрессирующего, тяжёлого или нестабильного заболевания;
- Наличие в анамнезе злокачественных заболеваний любых систем органов;
- Наличие инсульта и/или инфаркта в анамнезе являлось противопоказанием для ИВВ ранибизумаба;

- Наличие СНМ, вызванной причинами, не связанными с ОМ;
- Наличие сухой или экссудативной формы ВМД;
- Невозможность получения фотографий глазного дна, изображений ОКТ и флюоресцентных ангиограмм должного качества для проведения анализа;
- Наличие некомпенсированной глаукомы;
- Интраокулярные хирургические вмешательства на исследуемом глазу за последние 3 месяца;
- Витреоретинальные операции на исследуемом глазу в анамнезе;
- Любые глазные заболевания, кроме ОМ, которые могут повлиять на изменение остроты зрения и анализ результатов;

Всем пациентам проводили *стандартное офтальмологическое обследование*, которое включало визиометрию, рефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, исследование стекловидного тела и глазного дна в условиях максимального мидриаза с 3-х зеркальной линзой Гольдмана.

Пациентам с окклюзией ретинальных вен проводилась *флюоресцентная ангиография глазного дна* (ФАГ). Исследование проводилось стандартным методом на фундус-камере FF 450 plus (Carl Zeiss, Германия) с встроенной цифровой камерой и Heidelberg Retinal Angiograph 2 (Германия). В качестве контрастного вещества применяли 10 % флюоресцеин натрия (Флюоресцид) производства фирмы «Новартис» (Швейцария), который вводили в локтевую вену в количестве 2 мл в течение 2 с. В день проведения ФАГ зрачок максимально расширяли мидриатиками. До внутривенного введения контрастного вещества каждому пациенту делали фоновый снимок с целью контроля за псевдо-аутофлюоресценцией структур глазного дна. Через 6–7 с. от начала инъекции начинали серийную съёмку глазного дна в течение 20–25 с. с интервалом 0,8–1 с. Последующие кадры снимали с интервалом 5–10 с. Поздние фазы регистрировали через 15 мин.

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) проводили всем пациентам на томографе Spectralis Cirrus HD OCT 500 (Carl Zeiss Meditec, Германия). ОКТ – неинвазивный метод визуализации биологических структур, позволяющий получить in vivo двухмерное изображение поперечных оптических срезов биологических тканей с разрешающей способностью, приближающейся к клеточному уровню (10–15 мк). Spectralis OCT рассчитывает толщину сетчатки как расстояние между поверхностью и комплексом внешнего сегмента фоторецепторов-ретинальный пигментный эпителий-мембрана Бруха. Изучали анатомо-томографическое соотношение слоев сетчатки и ее толщину в макулярной зоне.

Для анализа толщины макулы в различных отделах мы использовали следующие параметры: средняя толщина сетчатки в фовеа и общий объем макулы.

Всем пациентам проводили изучение концентрации эндотелина-1 в плазме крови.

При наличии МО, влияющего на остроту зрения, интравитреально, ежемесячно вводят препараты ингибиторы VEGF или стероиды.

На сегодняшний день имеются три разрешенных препарата для интравитреального введения при МО на фоне ретинальных венозных окклюзий: имплантат дексаметазона (Озурдекс), ранибизумаб (Луцентис) и Эйлеа (Афлиберцепт).

Луцентис (ранибизумаб, раствор для внутриглазного введения, Новартис Фарма АГ (Швейцария), в объеме 0,05 мл (0,5 мг) вводили в стекловидное тело ежемесячно до купирования макулярного отека.

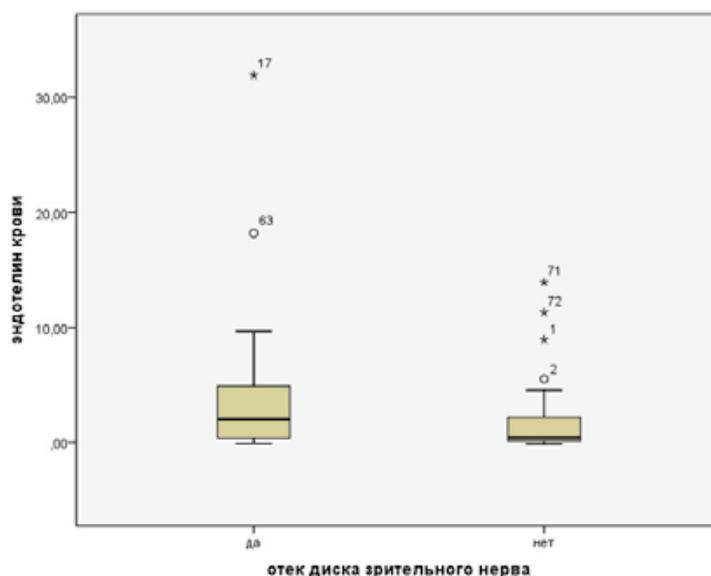
Озурдекс (имплант дексаметазона) Аллерган (США), вводился в стекловидное тело по мере появления макулярного отека, но не чаще одного раза в 3 месяца.

Математический и статистический анализ полученных в ходе исследований данных проводили с использованием стандартных пакетов программы SPSS 19.0.

В исследовании соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Результаты и их обсуждение

Всего было обследовано 127 пациентов с РВО, из них у 55 пациента регистрировали отек ДЗН, из них с окклюзией ЦВС – 43 (78,2%), с окклюзией ветви 12 (21,8%), с ишемическим типом окклюзии 18 (32,7%), с не ишемическим 36 (65,5%), с ишемией меньше 10 диаметров ДЗН (ДД), но больше 5-ти – один человек. Таким образом, отек ДЗН чаще всего встречался при развитии окклюзии ЦВС, при ишемическом типе окклюзии.



При отеке ДЗН было выявлено статистически значимое повышение уровня эндотелина в крови пациентов ($p=0,018$), при отеке ДЗН $4,5\pm 1,26$, без отека ДЗН $1,8\pm 0,5$.

Учитывая важность выявления вазоконстрикторного компонента и повышение сосудистой проницаемости, приводящей к выраженному отеку ДЗН, повышенные титры содержания ЭТ-1 способствует развитию частичной атрофии зрительного нерва и необратимому снижению зрительных функций. Таким образом, развитие ретинальной венозной окклюзии происходит на фоне повышенного плазменного содержания эндотелина-1, приводящим к вышеупомянутым осложнениям заболевания.

Из таблицы №1 видно, что пациенты с отеком ДЗН характеризуются более выраженными изменениями со стороны сетчатки (статистически значимое снижение остроты зрения и увеличение толщины сетчатки за счет макулярного отека).

Всем пациентам с РВО и макулярным отеком было проведено лечение.

Интравитреальное введение Луцентиса выполнено у 33 пациентов (для купирования макулярного отека потребовалось от одной до 6 ИВВ, в среднем $3,02\pm 1,9$), Озурдекса у 5-ти пациентов. Переход с Луцентиса на Озурдекс – у 4-х пациентов, переход с Озурдекса на Луцентис у 13-ти пациентов.

Таблица №1

Функциональные и морфометрические данные пациентов с РВО до лечения

	Острота зрения	Средняя центральная толщина сетчатки	Средний макулярный объем
С отеком ДЗН	$0,19\pm 0,02$	$715,08\pm 25,89$	$13,71\pm 0,42$
Без отека ДЗН	$0,3\pm 0,02$	$582,57\pm 21,66$	$12,39\pm 0,33$
p	0,000	0,000	0,000

Таблица №2

Результаты лечения пациентов с РВО и отеком ДЗН

		Озурдекс	Луцентис+ Озурдекс	Озурдекс+ Луцентис	Луцентис
Острота зрения	До лечения	$0,15\pm 0,01$	$0,1\pm 0,02$	$0,16\pm 0,003$	$0,2\pm 0,03$
	После лечения	$0,2\pm 0,54$	$0,18\pm 0,04$	$0,23\pm 0,05$	$0,45\pm 0,04$
Толщина сетчатки	До лечения	$772,66\pm 12$	$765,0\pm 58$	$773,15\pm 54$	$679,8\pm 33$
	После лечения	$440,66\pm 20$	$228,0\pm 62$	$294,2\pm 25$	$286,9\pm 6,86$
Макулярный Объем	До лечения	$13,4\pm 1,0$	$15,5\pm 1,5$	$13,8\pm 0,9$	$13,5\pm 0,56$
	После лечения	$10,58\pm 2,3$	$8,6\pm 0,31$	$9,35\pm 0,4$	$8,96\pm 0,16$

Как видно, из представленной таблицы №2, наилучший функциональный результат был получен у пациентов с интравитреальным введением Луцентиса.

Клинический пример. Пациент В., 69 лет. Состояние после окклюзии ЦВС. Макулярный отек. Отек диска зрительного нерва. Концентрация ЭТ-1 6,68 fmol/L.

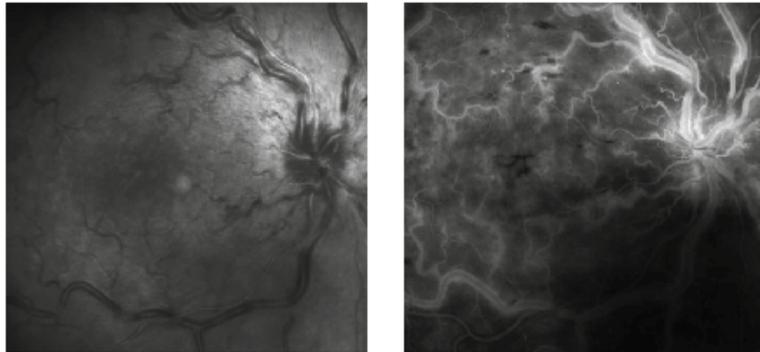


Рис.1. Ангиографическая картина глазного дна пациента до лечения. OD – хроническая венозная окклюзия ЦВС, неишемический тип. Отек ДЗН. Макулярный отек

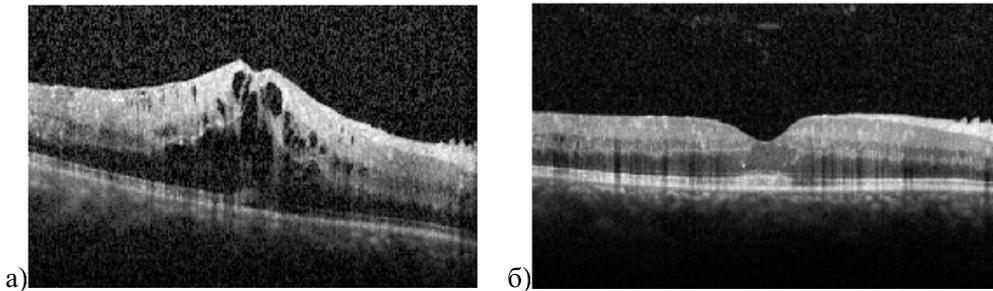


Рис.2. А- Данные OCT OD пациента с окклюзией ЦВС до 1 инъекции ранибизумаб, макулярный отек; Б - OCT OD после 1 инъекции ранибизумаб, резорбция макулярного отека

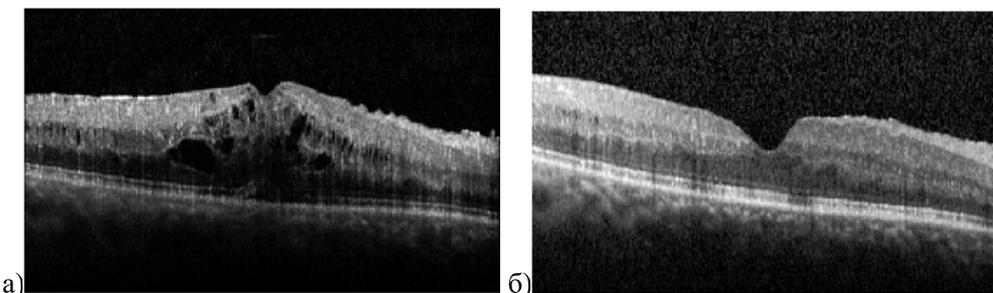


Рис.3. А- Данные OCT OD пациента с окклюзией ЦВС до 3 инъекции ранибизумаб, макулярный отек; Б - OCT OD после 3 инъекции ранибизумаб, резорбция макулярного отека

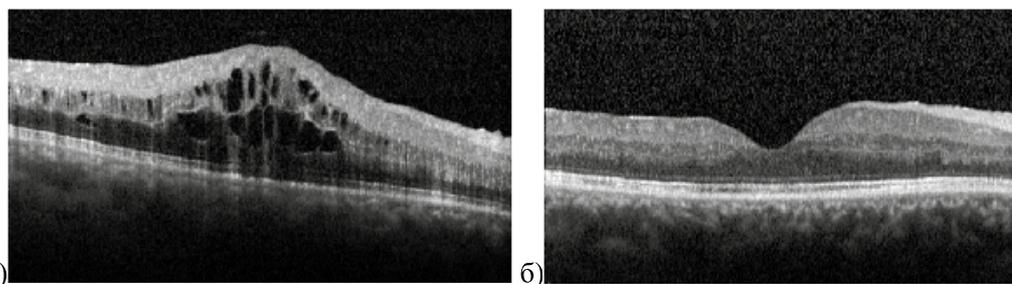


Рис.4. А- Данные OCT OD пациента с окклюзией ЦВС до 6 инъекции ранибизумаб, макулярный отек; Б - OCT OD после 6 инъекции ранибизумаб, резорбция макулярного отека



Рис.5. Ангиографическая картина правого глаза после 6 инъекций ранибизумаба.

Как правило, отек макулы является главной причиной снижения зрения у пациентов с РВО. Однако встречаются пациенты с ишемией макулярной зоны, которая, в отличие от макулярного отека, приводит к необратимому снижению остроты зрения и не поддается терапии [10, 14, 15]. Достаточно часто при РВО помимо отека макулы регистрируется отек диска зрительного нерва (ДЗН), который может приводить к частичной атрофии ДЗН и выраженному снижению остроты зрения [14,16].

Заключение

Интравитреальное введение ранибизумаба является эффективным методом лечения у пациентов с отеком ДЗН и макулярным отеком на фоне ретинальных венозных окклюзий. Своевременное выявление факторов риска развития отека ДЗН, таких, как повышение эндотелина-1, способно обеспечить правильный алгоритм ведения больного.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Нероев В.В., Танковский В.Э., Григорьев А.В. и др. Влияние интравитреального введения бевацизумаба на агрегацию тромбоцитов у больных с тромбозом вен сетчатки, протекающим на фоне ангиита // Вестник ОГУ, М., 2013, №4 (153), с.87.
2. Михайлова М.А., Плюхова А.А., Балацкая Н.В. и др. Особенности развития окклюзионных поражений сосудов сетчатки и зрительного нерва на фоне сердечно-сосудистых заболеваний // Практическая медицина, 2012, №2, с.71.
3. Мизгирева А.П., Зотов А.С. Актуальные вопросы нейроофтальмологии / Матер. седьмой научно-практической нейроофтальмологической конф.. Москва, 2003, с.71-72.
4. Rogers S., McIntosh R.L., Cheung N. et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia and Australia // Ophthalmology, 2010, v.117(2), p.313-319.
5. Hayreh S.S., Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion // Ophthalmology, 2011, v.118(1), p.119-133.
6. Hayreh S.S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders // Prog. Retin. Eye Res., 2005, v.24(4), p.493-519.
7. Majmundar A.J., Wong W.J., Simon M.C. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress // Mol. Cell., 2010, v.40, p.294-309.
8. O'Mahoney P., Wong T., Ray J. Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis // Arch Ophthalmol., 2008, vol.126, p.692-699.
9. Киселева Т.Н., Кошевая О.П., Будзинская М.В. и др. Кровоток в сосудах глаза при окклюзии центральной вены сетчатки // Катаракт. и рефракцион. Хирургия, 2006, №6(3), с.52-56.
10. Haller J.A., Bandello F., Belfort R. Jr. et al. OZURDEX GENEVA Study Group: randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion // Ophthalmology, 2010, v.117(6), p.1134-1146.
11. Киселёва Т.Н., Чудин А.В. Экспериментальное моделирование ишемического поражения глаза // Вестник РАМН, 2014, № 11-12 стр. 97-103

12. Anon. Baseline and early natural history report. The Central Vein Occlusion Study // Arch. Ophthalmol., 1993, v.111(8), p.1087–1095.
13. Kaelin W.G., Jr., Ratcliffe P.J. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway // Mol. Cell., 2008, v.30, p.393–402.
14. Pielen A., Mirshahi A., Feltgen N. et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial // Acta Ophthalmol., 2015, v.93(1), p.29-37.
15. Barteselli G., Chhablani J., Lee S.N. et al. Safety and efficacy of oral fluorescein angiography in detecting macular edema in comparison with spectral-domain optical coherence tomography // Retina, 2013, v.33, N8, p.1574-1583.
16. Novartis Pharmaceuticals 2014. Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Laser in Comparison to Laser in Branch Retinal Vein Occlusion (BRIGHTER). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01599650> (accessed 14 Nov 2014).
17. Мошетева Л.К., Яценко О.Ю., Мизгирева А.П. и др. Современная фармакотерапия острой непроходимости сосудов сетчатки и зрительного нерва // Вестн. Оренбургского гос. Университета, Оренбург, 2004, с.13.

Nuriyeva N.M., Budzinskaya M.V.*, Şelankova A.V.*

RETİNAL VENOZ OKKLYUZIYA FONUNDA GÖRMƏ SİNİRİ DİSKİNİN ÖDEMİ

*Akad. Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., Azərbaycan
FDBEM "ET göz xəstəlikləri institutu" RTEA, Moskva şəh., Rusiya**

Açar sözlər: *retinal venoz okklyuziya, tor qişanın mərkəzi venasının okklyuziyası, görmə siniri diski*

XÜLASƏ

Məqsəd - tor qişanın mərkəzi venasının və ya onun şaxələrinin okklyuziyası zamanı makula və görmə siniri diskinin ödemə ilə pasiyentlərin müalicə nəticələrinin öyrənilməsi.

Material və metodlar

Tədqiqata retinal venoz okklyuziyalar ilə 127 pasiyent (127) göz daxil edilmişdir. Onlarda 60 nəfər – kişi, 67 nəfər – qadın təşkil etmişdir. Pasientlərin yaş həddi 50-80 arasında olmuşdur (orta yaş həddi – $73,35 \pm 7,6$).

Bütün pasiyentlərə standart oftalmoloji müayinə aparılmışdır. Retinal venaların okklyuziyası ilə pasiyentlərə göz dibinin flüoressent angiografiyası, optik koherent tomoqrafiya aparılmışdır. Alınan nəticələrin riyazi və statistik analizi SPSS 19.0 proqramının standart paketlərinin istifadəsi ilə aparılmışdır.

Nəticə

Müxtəlif tipli retinal venoz okklyuziya ilə 127 pasiyent müalicə almış, onlardan 55-də görmə siniri diskinin ödemə qeyd edilmişdir: tor qişanın mərkəzi venasının okklyuziyası ilə - 43 (72,8%), şaxələrin okklyuziyası ilə - 12 (121,8%), işemik tipli okklyuziya ilə - 18 (32,7%), qeyri-işemik okklyuziya ilə - 36 (65,5%), görmə siniri diskinin 10 az, lakin 5 çox diametrinin işemiyası ilə - 1 nəfər. Beləliklə, görmə siniri diskinin ödemə daha tez işemik tipli okklyuziya zamanı rast gəlinirdi.

Retinal venoz okklyuziyanın inkişafı endotelin-1 yüksəlmiş zərdab tərkibinin fonunda baş verir. Vazokonstriktor komponent və damar keçiriciliyinin artması ifadə edilmiş görmə siniri diskinin ödemə səbəb olur, bu da görmə sinirinin atrofiyasına və görmə funksiyalarının geridönməz enməsinə gətirib çıxara bilər.

Retinal venoz okklyuziya və makulyar ödem olan bütün pasiyentlərə VEGF və steroidlərdən ibarət intravitreal preparatların yeridilməsi ilə müalicə aparılmışdır.

Yekun

Retinal venoz okklyuziyalar fonunda görmə siniri diskinin ödemə olan pasiyentlərdə ranibizumabın intravitreal yeridilməsi effektiv müalicə metodudur. Görmə siniri diski ödemənin endotelin-1-in yüksəlməsi kimi risk faktorlarının vaxtında aşkarlanması xəstənin aparılmasının düzgün alqoritmini təmin etməyə imkan yaradır.

OPTIC DISC EDEMA AGAINST THE BACKGROUND OF RETINAL VENOUS OCCLUSION

*National Ophthalmology Centre named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan
FSBSB "Research Institute of Eye Diseases", RAMS, Moscow, Russia **

Key words: *retinal venous occlusion, occlusion of the retinal central vein, optic nerve disk*

SUMMARY

Aim - to learn the results of of patients' treatment with the macular edema UOD in occlusion of the central vein or its branches.

Material and methods

The investigation included 127 patients (127 eyes) with retinal venous occlusions (males – 60, females – 67). The age of the patients varied from 50 to 80 years old (mean age was $73,35 \pm 7,6$ years).

All patients were subjected to the standard ophthalmological examination, the patients with occlusion of retinal veins were subjected to the fluorescence angiography of the ocular fundus, to the optical coherence tomography. The mathematical and statistical analysis of the obtained data was made with the application of standard packet of SPSS 19.0 programme.

Results

In all 127 patients with various types of RVO were treated, out of them in 55 patients the OD edema was registered, from them with CRV occlusion – 43 (78,2%), with occlusion of branch -12 (21,8%), with ischemic type of occlusion – 18 (32,7%), with not ischemic one – 36 (65,5%), with ischemia less than 10 diameters OD (DD) but more than 5 – one person. So, OD edema mostly was in development of CRV occlusion, in ischemic type of occlusion.

The development of the retinal venous occlusion takes place against the background of the increased plasma content of endothelin-1. The vasoconstrictor component and the increase of the vascular permeability leads to the expressed edema of OD that, possibly, may lead to the development of the partial atrophy of optic nerve and to the irreversible decrease of the visual functions.

All patients with RVO and macular edema were subjected to the treatment including the introduction of the intravitreal preparation both VEGF inhibitors and steroids.

Conclusion

Intravitreal introduction of ranibizumab is the effective method of treatment in patients with OD edema and macular edema against the background of the retinal venous occlusions.

The timely revealing of risk factors of OD edema development, such as increase of the correct algorithm of patient's treatment.

Для корреспонденции:

*Нуриева Нурана Мамед кызы, старший лаборант отдела глазных осложнений сахарного диабета и витреоретинальной хирургии Национального Центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой
Тел.: (99412) 569-09-07, (99412) 569-09-47*

Адрес: AZ1114, г.Баку, ул. Джавадхана, 32/15

Email: administrator@eye.az : www.eye.az