

# Ранняя диагностика хориоидальной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации



Гальбинур Турал

Кафедра офтальмологии, отделение витреоретинальных заболеваний и хирургии, Университет Иврит, Хадассах Медицинский Центр, Иерусалим, Израиль

## РЕЗЮМЕ

**Цель.** Определить факторы, способствующие ранней диагностике хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) в условиях клиники.

**Методы.** В исследование включено 76 пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), лечившихся в клинике по поводу ХНВ одного глаза, у которых впоследствии развилась ХНВ в парном глазу. Проведен ретроспективный анализ демографических и клинических данных, типа и размера ХНВ, оценка их связи с остротой зрения на момент обследования. Более высокая острота зрения на момент постановки диагноза ХНВ, несубфовеальная локализация и меньший размер поражения рассматриваются как критерии ранней диагностики ХНВ.

**Результаты.** Более высокая острота зрения у пациентов с впервые выявленной ХНВ была связана с наличием ХНВ в парном глазу ( $p < 0,0001$ ), регулярным посещением офтальмолога каждые четыре месяца или чаще ( $p = 0,015$ ), более молодым возрастом пациентов ( $p = 0,03$ ), меньшим размером ХНВ ( $p < 0,0001$ ), и несубфовеальной локализацией ХНВ ( $p = 0,048$ ). ОЗ парного глаза не коррелирует с остротой зрения глаза с ХНВ.

**Заключение.** При диагнозе ХНВ одного глаза следует, независимо от остроты зрения, обследовать другой глаз, так как велика вероятность двустороннего поражения. Соблюдение режима диспансерного наблюдения в рутинных клинических условиях также способствует раннему выявлению ХНВ.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, ранняя диагностика

## ABSTRACT

Galbinur Tural

Early detection of choroidal neovascularization in age related macular degeneration

**Purpose:** To identify factors associated with early detection of choroidal neovascularization CNV in clinical practice.

**Methods:** Seventy six AMD patients who had history of CNV in one eye and presented with CNV in the second eye and evaluated for association with visual acuity (VA) at time of presentation. Demographics, clinical data and lesion characteristics were retrospectively collected.

**Results:** Better VA was associated with history of CNV in the fellow eye ( $p < 0.0001$ ), adherence to follow-up every four-months ( $p = 0.015$ ), younger age ( $p = 0.03$ ), smaller lesion ( $p < 0.0001$ ), and non-subfoveal localization ( $p = 0.048$ ). VA of the fellow eye did not correlate with VA at presentation with CNV.

**Conclusion:** These data suggest that experience of CNV, regardless of VA, facilitates early diagnosis in the fellow eye. Adherence to follow-up in the routine clinic setting also facilitates early detection of CNV.

**Key words:** age related macular degeneration, choroidal neovascularization, early detection

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) поражает макулярную область сетчатки и является ведущей причиной значительной и безвозвратной потери центрального зрения у людей старше 55 лет [1, 2]. Боль-

ные с ВМД, у которых вторично развивается хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ), как правило, значительно теряют зрение. Интравитреальное введение ингибиторов эндотелиального фактора роста со-

судов (ИЭФРС, анти-VEGF) стабилизирует и улучшает зрение у больных с неоваскулярной формой ВМД [3-7]. На ранних стадиях, когда острота зрения остается высокой, лечение с анти-VEGF препаратами более эффективно, стабилизация длительная, улучшаются функциональные показатели глаза. Поэтому раннее выявление ХНВ является важным условием успешного лечения этих пациентов.

Диагноз ХНВ в условиях клиники обычно устанавливается довольно поздно, когда имеют место значительные потери зрения и субфовеальное распространение неоваскуляризации [8-10]. С другой стороны, данные трех клинических испытаний: Submacular Surgery Trials (SST), Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT) и Choroidal Neovascularization Prevention Trial (CNVPT), свидетельствуют, что активное диспансерное наблюдение, включающее регулярное проведение флуоресцеиновой ангиографии, и соблюдение пациентом графика обследования способствуют раннему выявлению ХНВ у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией [11-13]. Частота раннего выявления ХНВ в клинических испытаниях была значительно выше, чем в медицинских учреждениях. Чтобы добиться таких же результатов в условиях клиники, вероятно, необходимо оптимизировать рекомендации по ведению пациентов с неэкссудативной формой ВМД и односторонней ХНВ. Для решения этой задачи мы провели оценку факторов, связанных с лучшей остротой зрения, меньшим размером поражения и несубфовеальной локализацией неоваскуляризации на момент постановки диагноза ХНВ. Комплексный анализ этих факторов позволит обеспечить как можно более раннее выявление ХНВ в практике врача-офтальмолога.

Целью настоящего исследования являлось определение факторов, способствующих ранней диагностике ХНВ в условиях клиники.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование больных с впервые выявленной ХНВ, развившейся в исходе ВМД. Диагноз и стадия ВМД устанавливались в соответствии с рекомендациями AREDS [14]. Все пациенты находились на лечении на кафедре офтальмологии, в отделении витреоретинальных заболеваний и хирургии Университета Иврит, Хадассах Медицинского Центра в Иерусалиме, Израиль. В исследование включено 76 пациентов с ВМД, лечившихся в клинике по поводу ХНВ одного глаза, у которых впоследствии развилась ХНВ в парном глазу. В исследование были включены именно такие пациенты, так как им рекомендовано регулярное посещение врача каждые 3-4 месяца для динамического наблюдения и в связи с высоким риском поражения второго глаза.

Изучено влияние следующих факторов: возраст,

пол, курение, соблюдение режима диспансерного наблюдения и наилучшая острота зрения с коррекцией (определяемая по таблице ETDRS) до начала лечения в глазу с ХНВ и парном глазу. Для статистической обработки все данные остроты зрения были преобразованы в шкалу logMAR. Пациенты, посещавшие офтальмолога за четыре (или меньше) месяца до выявления ХНВ во втором глазу, были отнесены в группу соблюдающих режим диспансерного наблюдения.

Анализ данных флуоресцентной ангиографии проводился специалистом, не имеющим клинической и демографической информации, и лечащим врачом-ретинологом в клинике. Согласие между двумя специалистами, интерпретирующими одни и те же данные, 83,4% (критерий согласия каппа = 0,68,  $p < 0,0001$ ). Минимальные классические и скрытые ХНВ были классифицированы как скрытые, а преимущественно классические и классические отнесены к классическим. Измерения проведены с помощью программного обеспечения OIS WinStation XP 5000 (MeidVision, Yokneam, Israel) [15].

Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения SPSS (SPSS, Chicago, IL) и InStat (GraphPad, Сан-Диего, Калифорния). Применялись следующие методы: t-тест, тест Манна-Уитни, точный критерий Фишера и корреляция Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Факторы, связанные с лучшей остротой зрения.* Разница между первоначальной остротой зрения во время диагностики ХНВ в первом и втором глазах оказалась равна примерно 0.24. Средняя острота зрения первого глаза, где ХНВ развилась раньше, составляла 0.08 (1.1 logMAR), а второго глаза — 0.32 (0.52 logMAR,  $p < 0,0001$ , табл. 1). Корреляции или обратной корреляции между остротой зрения в первом и втором глазу во время диагностики ХНВ второго глаза не обнаружено (табл. 1).

Соблюдение режима диспансерного наблюдения, в частности, обследование офтальмолога в течение четырех месяцев до выявления ХНВ во втором глазу, было также связано с первоначальной остротой зрения этого глаза. Пациенты, которые придерживались назначенного графика обследования, имели остроту зрения до лечения около 0.4 (0.38 logMAR), в то время как остальные — около 0.25 (0.58 logMAR,  $p = 0,015$ , табл. 1), что примерно на 0.15 ниже. Также с лучшей остротой зрения на момент постановки диагноза ХНВ были связаны следующие факторы: меньший размер поражения, определяемый по ФАГ, несубфовеальная локализация ХНВ и более молодой возраст пациента (табл. 2). Пол, курение, тип ХНВ, определяемый по ФАГ, не были связаны с начальной остротой зрения (табл. 2).

*Факторы, связанные с соблюдением режима диспансерного наблюдения.* Пол, возраст, стаж курения, тип

**Таблица 1.** Факторы, влияющие на остроту зрения у пациентов с неоваскулярной формой ВМД

	Острота зрения (logMAR)		p
Острота зрения в первом/втором глазу до начала лечения	1.1±0.85	0.52±0.57	<0.0001
Пол (женщины (35)/мужчины (41))	0.53±0.43	0.60±0.73	0.53
Курение* (да (27)/нет (38))	0.55±0.59	0.61±0.56	0.6
Соблюдение режима диспансерного наблюдения (да (46)/нет (30))	0.38±0.27	0.58±0.39	0.015
Тип ХНВ (классическая (17)/оккультная (59))	0.88±0.61	0.61±0.57	0.12
Локализация ХНВ (субфовеальная (44)/другая (32))	0.61±0.37	0.41±0.23	0.048

\*Нет данных о курении 11 пациентов

**Таблица 2.** Корреляция факторов с остротой зрения до начала лечения у пациентов с НВВМД

	Корреляция с остротой зрения до начала лечения (r <sup>2</sup> )	p
Возраст	0.2	0.03
Размер ХНВ (GLD)	0.48	<0.0001
Острота зрения парного глаза (LogMAR)	0.13	0.2

**Таблица 3.** Ассоциация факторов с соблюдением режима диспансерного наблюдения у пациентов с НВВМД

	Соблюдение графика обследований		p
	Да (n=46)	Нет (n=30)	
Пол (мужской/женский)	24/22	11/19	0.13
Возраст, годы	80±7.4	78±8.9	0.13
Курение* (курящие/некурящие), %	24/14 (63/37)	14/13 (52/48)	0.44
Тип ХНВ (классическая/оккультная), %	12/34 (26/74)	5/25 (17/83)	0.4
Локализация ХНВ (субфовеальная/другая), %	22/24 (48/52)	22/8 (73/27)	0.034
Размер поражения (GLD±SD), мкм	2552±970	3148±1268	0.16

\*Нет данных о курении 11 пациентов

ХНВ не были связаны с соблюдением режима диспансерного наблюдения. Несубфовеальная локализация ХНВ зависела от регулярного посещения офтальмолога (p=0,034). Выявлена тенденция связи меньших размеров поражения и постоянного наблюдения (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение ХНВ, начатое после того, когда уже произошла существенная потеря зрения, значительно ухудшает прогноз восстановления зрительных функций у этих пациентов [6, 7]. Этот факт подчеркивает важность раннего выявления ХНВ для максимизации выгоды от анти-VEGF терапии. Но в условиях клиники большинство пациентов с ВМД и ХНВ обычно имеют значительные потери зрения, крупные и субфовеальные поражения [8, 9, 16, 17].

Мы обнаружили, что ХНВ в парном глазу и соблюдение режима диспансерного наблюдения тесно связаны с остротой зрения во время выявления ХНВ. Средняя разница в остроте зрения между первым и вторым глазом составила 0.24. Это больше, чем разница остроты зрения в группе лечения и контрольной группе в исследованиях MARINA и ANCHOR [1, 2].

Интересно, что снижение зрения в парном глазу не является основным фактором, влияющим на раннее выявление ХНВ. Подобное отсутствие связи между остротой зрения в парном глазу и ранним выявлением ХНВ недавно описано Acharya и соавт [8]. Вероятно, большое значение имеют субъективные факторы, такие как знание симптомов ХНВ, понимание urgency данной ситуации и информация о медицинских учреждениях, в которых пациент может получить соответствующую помощь.

В нашем исследовании соблюдение графика обследований было связано с ранним выявлением ХНВ с точки зрения лучшей первоначальной остроты зрения и более высокой частоты несубфовеальной локализации поражения. ХНВ были субфовеальными менее чем в половине случаев. Пациенты с ХНВ, обследованные в рамках клинических исследований, имели сходные характеристики. Например, в Submacular Surgery Trials (SST) большинство случаев ХНВ во втором глазу были оккультные, размером меньше 3 диаметров диска (ДД), а острота зрения была 0.5 или выше. Кроме того, поражения не были субфовеальными в 39% случаев [13]. В Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial (CAPT) большинство (68%) поражений ХНВ были оккультные, почти половина из них (46%) не субфовеальными, и большинство (56%) были равны или меньше 2 ДД. Острота зрения составила 0.5 или выше в большинстве глаз (69%) во время выявления ХНВ [11, 12].

Наши данные свидетельствуют о важности рутинного обследования для раннего выявления ХНВ. Активное диспансерное наблюдение позволит повысить частоту ранней диагностики ХНВ в условиях клиники до уровня, сопоставимого с тем, что сообщается в клинических исследованиях. Также необходимо разъяснять каждому больному симптомы ХНВ, важность регулярного обследования и своевременного обращения за медицинской помощью.

Уменьшение интервалов времени между последующими посещениями офтальмолога пациентами с неэкссудативной ВМД, скорее всего, обеспечит более раннее выявление ХНВ. Но при определении оптимального интервала между посещениями необходимо принимать во внимание такие факторы, как их экономиче-

скую эффективность и неудобство для пациентов. Дополнительные методы обследования, такие как оптическая когерентная томография и ФАГ, также желательно включить в протокол ведения таких пациентов для раннего выявления ХНВ и снижения затрат, связанных с многочисленными посещениями [18, 19].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Asleh SA, Chowers I. Ethnic background as a risk factor for advanced age-related macular degeneration in Israel // *Isr Med Assoc J.* – 2007. – Vol. 9. – P. 656-658.
2. Querques G, Avellis FO, Querques L, et al. Age-related macular degeneration // *Clin Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 593-601.
3. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1419-1431.
4. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1432-1444.
5. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 113. – P. 363-372.
6. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* – 2005. – Vol. 36. – P. 331-335.
7. Waisbourd M, Goldstein M, Loewenstein A. National survey of the ophthalmic use of anti-vascular endothelial growth factor drugs in Israel // *Isr Med Assoc J.* – 2011. – Vol. 13. – P. 141-146.
8. Acharya N, Lois N, Townend J, et al. Socio-economic deprivation and visual acuity at presentation in exudative Age Related Macular Degeneration // *Br J Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 93. – P. 627-629.
9. Olsen TW, Feng X, Kasper TJ, et al. Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111. – P. 250-255.
10. Moisseiev J, Alhalel A, Masuri R, et al. The impact of the macular photocoagulation study results on the treatment of exudative age-related macular degeneration // *Arch Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – P. 185-189.
11. Choroidal neovascularization in the choroidal neovascularization prevention trial. The Choroidal Neovascularization Prevention Trial Research Group // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105. – P. 1364-1372.
12. Maguire MG, Alexander J, Fine SL. Characteristics of choroidal neovascularization in the complications of age-related macular degeneration prevention trial // *Ophthalmology.* – 2008. – Vol. 115. – P. 1468-1473.
13. Solomon SD, Jefferys JL, Hawkins BS, et al. Incident choroidal neovascularization in fellow eyes of patients with unilateral subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: SST report No. 20 from the Submacular Surgery Trials Research Group // *Arch Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125. – P. 1323-1330.
14. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8 // *Arch Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1417-1436.
15. Chowers I, Cohen Y, Goldenberg-Cohen N, et al. Association of complement factor H Y402H polymorphism with phenotype of neovascular age related macular degeneration in Israel // *Mol. Vis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1829-1834.
16. Cervantes-Castaneda RA, Banin E, Hemo I, et al. Lack of benefit of early awareness to age-related macular degeneration // *Eye.* – 2008. – Vol. 22. – P. 777-781.
17. Freund KB, Yannuzzi LA, Sorenson JA. Age-related macular degeneration and choroidal neovascularization // *Am J Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 115. – P. 786-791.
18. Loewenstein A, Malach R, Goldstein M, et al. Replacing the Amsler grid: a new method for monitoring patients with age-related macular degeneration // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110. – P. 966-970.
19. Lai Y, Grattan J, Shi Y, et al. Functional and morphologic benefits in early detection of neovascular age-related macular degeneration using the preferential hyperacuity perimeter // *Retina.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1620-1626.



Сводная таблица эквивалентов показателей измерения остроты зрения пяти различных систем, применяемых отечественными и зарубежными офтальмологами

Таблица С. С. Головина и Д. А. Сивцева	Таблицы Снеллена		Десятичная система	Логарифмическая система
	20 футов	6 метров		
0.1	20/200	6/60	0.100	1.00
—	20/160	6/48	0.125	0.90
—	20/125	6/38	0.160	0.80
0.2	20/100	6/30	0.200	0.70
—	20/80	6/24	0.250	0.60
0.3	20/63	6/20	0.320	0.50
0.4	20/50	6/15	0.400	0.40
0.5	20/40	6/12	0.500	0.30
0.6	20/32	6/10	0.630	0.20
0.7	—	—	—	—
0.8	20/25	6/7.5	0.800	0.10
0.9	—	—	—	—
1.0	20/20	6/6	1.000	0.00
—	20/16	6/5	1.250	-0.10
1.5	20/12.5	6/3.75	1.600	-0.20
2.0	20/10	6/3	2.000	-0.30