

*Леонова Е.С., врач-офтальмолог,  
Щёкотов Е.В., врач-офтальмолог,  
Междорожный реабилитационный центр микрохирургии глаза,  
Дорожная клиническая больница на ст. Нижний Новгород ОАО «РЖД»*

## ЛЕЧЕНИЕ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА СЕТЧАТКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОРАЗЛАГАЕМОГО ИМПЛАНТАТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕКСАМЕТАЗОНА

**Аннотация:** макулярный отек сетчатки – это симптом, проявляющийся снижением центральной остроты зрения, диагностируемый при тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей. Для лечения используют различные схемы, включающие симптоматическую, патогенетическую и этиотропную терапию. В качестве базовой терапии применяются две основные группы препаратов – ингибиторы ангиогенеза и кортикостероиды. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке появился новый препарат «Озурдекс» – имплантат для интравитреального введения, содержащий в составе депо-капсулы дексаметазон в форме биоразлагаемого полимера, дозированно выделяющего активное вещество в течение 6 месяцев. Комбинированное воздействие препарата заключается в способности одновременно подавлять воспаление и фактор роста эндотелия сосудов, предотвращая высвобождение простагландинов – медиаторов цистойдного макулярного отека. В целях демонстрации результатов применения нового лекарственного препарата для лечения посттромботической ретинопатии, сопровождающейся макулярным отеком, в статье приводятся клинические примеры, подтверждающие его высокую эффективность, клиническую безопасность и перспективность использования в повседневной офтальмологической практике.

**Ключевые слова:** посттромботическая ретинопатия, макулярный отек, пролонгированные кортикостероиды

Посттромботическую ретинопатию (ПТР) рассматривают не как отдельное заболевание, а как симптомокомплекс вторичных патологических изменений на глазном дне, возникающих примерно через 3 месяца после тромбоза центральной вены сетчатки или одной из ее ветвей (верхне- или нижневисочной, носовой или макулярной). Тромбоз всей центральной вены сетчатки встречается примерно в 1/3 случаев [7, 15]. При тромбозах центральной вены или ее ветвей повышается проницаемость стенки сосудов и происходит выход жидкости в околососудистое пространство с формированием отека. Отек центральной зоны сетчатки (макулы), отвечающей за центральное зрение, называется макулярным отеком (МО). Высокий риск ПТР и МО имеет место при атеросклерозе, гипертонии, сахарном диабете, аритмиях различной этиологии, активации хронической инфекции, системных аутоиммунных процессах, нарушениях в системе гемостаза [2]. Нередко тромб в центральной вене сетчатки может быть следствием воспаления, контузии глаза, опухолевого разрастания, глаукомы или хирургического вмешательства (2-7% случаев МО после экстракапсулярной экстракции катаракты) [18].

В зависимости от причины, патогенеза развития и клинических проявлений выделяют следующие виды МО сетчатки: фокальный (диабетический), диффузный и кистозный. В некоторых классификациях также выделяют МО при влажной форме возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [8]. Для ПТР более

характерны кистозный и диффузный МО, их патогенетический механизм связан с накоплением трансудата в результате нарушения целостности гематоофтальмического барьера. Трансудат просачивается из расширенных парафовеальных капилляров и в результате в сетчатке формируются микрополости (микрокисты), которые при длительном течении могут сливаться в крупные полости. [7]. МО при ВМД формируется у пациентов старшей возрастной группы, данная форма составляет около 10-20% всех случаев дегенерации макулы и заднего полюса. В основе патогенеза патологическое образование новых сосудов, которые через дефекты мембраны Бруха проникают под сетчатку и формируют субретинальную неоваскулярную мембрану (СНМ). Неполноценная стенка новообразованных сосудов пропускает жидкость и форменные элементы крови, что приводит к МО и кровоизлияниям и в итоге к безвозвратному снижению центральной остроты зрения. При раннем выявлении СНМ и своевременном лечении удается добиться стойкой ремиссии и даже улучшения зрения [12, 15, 18].

В целом патогенез ПТР достаточно сложен и полностью не изучен до настоящего времени, ввиду чего схемы ее лечения весьма разнонаправлены и включают патогенетическую, этиотропную и симптоматическую терапию. В различные периоды развития тромбоза вен сетчатки применяются: системные противоотечные, гипотензивные, фибринолитические препараты, антикоагулянты, ангиопротекторы, препараты, улучшающие мик-

роциркуляцию, кортикостероиды, витамины, антисклеротические препараты [8, 14]. В поздние сроки (через 3-4 месяца) по результатам флюоресцентной ангиографии присоединяют лазерную коагуляцию сетчатки по зонам ишемии. Данная процедура показана при избыточном образовании новых сосудов, коагуляция которых понижает отечность и ликвидирует зоны ишемии, централизует кровоток, предотвращает пропитывание жидкостью тканей под сетчатой оболочкой. Центр макулы при данной процедуре не затрагивается [2, 13].

По современным представлениям развитие ПТР и МО связано с хроническим субклиническим воспалением, характеризующимся лейкостазом, повышенной экспрессией молекул адгезии и продукцией цитокинов, увеличивающих проницаемость капилляров сетчатки. В стекловидном теле выявлено наличие таких медиаторов воспаления как IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1 и VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста) [6, 9, 10]. В связи с этим, при лечении непосредственно МО, как ведущей причины снижения центральной остроты зрения, используются две основные группы препаратов: ингибиторы ангиогенеза и кортикостероиды. Первые воздействуют исключительно на VEGF-фактор, вторые – подавляют выработку практически всех цитокинов, в том числе и VEGF [14, 15]. Аргументом в пользу применения ингибиторов ангиогенеза является неоваскуляризация, которая в случае ее развития в переднем отделе глаза образует препятствие для оттока внутриглазной влаги, что приводит к вторичной офтальмогипертензии и глаукоме [8, 11].

Вторая группа – кортикостероиды – хорошо работают при выраженных МО и ишемии. В этой связи долгое время практиковалось интравитреальное введение триамцинолона (Кеналога) при тромбозах центральной вены сетчатки, сопровождающихся МО. Зачастую развитие заболевания требовало неоднократного введения препарата, что достаточно часто приводило к вторичной стероидной глаукоме, трудно поддающейся лечению, и к ятрогенной катаракте [13]. Поэтому с появлением на российском фармрынке ингибиторов ангиогенеза предпочтение стало отдаваться именно им, не имеющим выше перечисленных недостатков [10]. Однако, высокая стоимость препарата и необходимость повторных инъекций заставляла пациентов, несмотря на положительный эффект, прерывать лечение. Как показали исследования, финансовые возможности практически всегда определяют низкую комплаентность пациентов и эффективность рекомендованной схемы лечения [5, 17].

### Современные возможности лечения посттромботического макулярного отёка

С появлением на отечественном фармрынке препарата Озурдекс (Ozurdex, Allergan Inc., США), ряд проблем лечения ПТР и МО удалось решить. Озурдекс – имплантат в форме стержня (пластиковая аппликатор-ручка) в дозировке 0,7 мг, это депо-капсула, содержащая препарат для введения интравитреально. Интравитреальные инстилляции должны выполняться только квалифицированным офтальмологом с достаточным опытом проведения процедур подобного рода. Основное активное вещество – дексаметазон (микронизированный) – 0,700 мг, вспомогательные вещества – сополимер гликолевой и молочной кислот. Дексаметазон – сильнодействующий глюкокортикостероид, способный подавлять воспаление, снижать выраженность отека, проницаемость капилляров, отложение фибрина и миграцию фагоцитов в место воспаления. Кроме того, препарат подавляет фактор роста эндотелия сосудов, предотвращает высвобождение простагландинов, часть которых является медиаторами цистоидного макулярного отека [1, 14]. По воздействию имплантат представляет собой биоразлагаемый полимер (распадается до диоксида углерода и воды), дозированно выделяющий активное вещество в течение 6 месяцев, затем может быть показана повторная процедура. По данным ряда последних отечественных и зарубежных исследований эффективность терапии Озурдексом возрастает при сочетанном применении с лазерной коагуляцией сетчатки [3, 9, 16].

Эффективность и клиническую безопасность монотерапии Озурдексом для лечения ПТР и МО в остром и отсроченном периоде течения заболевания подтверждают ниже приведенные клинические примеры.

*Клинический пример 1.* Пациент М., 55 лет, обратился в Междорожный центр офтальмологии ДКБ на ст. Н. Новгород с жалобами на безболезненное снижение зрения, искажение прямых линий в поле зрения правого глаза. Жалобы появились около 2-х недель до обращения, зрение снижалось постепенно. По результатам офтальмоскопии диагностирован тромбоз верхневисочной ветви центральной вены сетчатки. Острота зрения на момент обращения 0,6 без коррекции, внутриглазное давление в норме. В диагностических целях пациенту проведена оптическая когерентная томография (Optical Coherence Tomography – OCT) макулярной области в режиме Macular ThicknessMap аппаратом Zeiss STRATUS OCT. По результатам OCT подтверждено наличие диффузного кистозного МО (рис. 1).

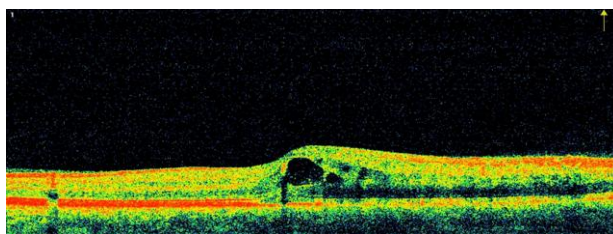


Рис. 1. OCT макулярной области сетчатки пациента М. до лечения препаратом Озурдекс. В ретинальной ткани кистозный макулярный отек

Выполнено интравитреальное введение Озурдекса. В течение 2-х месяцев после процедуры МО был полностью купирован, острота зрения повы-

силась до 1,0, внутриглазное давление в норме. На контрольной OCT макулярный отёк не определяется (рис. 2).

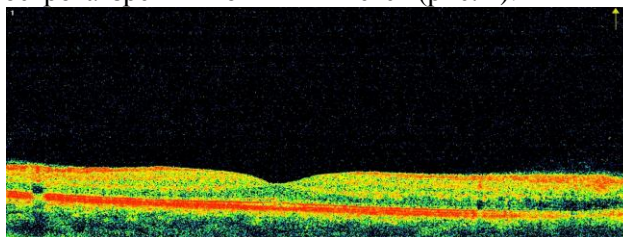


Рис. 2. OCT макулярной области сетчатки пациента М. через 2 мес. после лечения препаратом Озурдекс. Признаков макулярного отека нет

*Клинический пример 2.* Пациентка Ж., 54 лет, обратилась с жалобами на безболезненное снижение зрения, искажение прямых линий в поле зрения левого глаза. Жалобы появились за 1 месяц до обращения, зрение снижалось постепенно. В анамнезе оперативное лечение катаракты 3 года назад с высокой послеоперационной остротой зрения. У пациентки диагностирована посттравматическая ретинопатия, артефакция левого глаза. Острота зрения на момент обращения 0,2 без коррекции, внутриглазное давление в норме. По результатам

OCT подтверждено наличие диффузного МО (рис. 3).

Выполнено интравитреальное введение Озурдекса. В послеоперационном периоде в течение месяца МО купирован, острота зрения повысилась до 0,9, внутриглазное давление в норме. На контрольной OCT через 1,5 мес. после лечения: значительный регресс МО с восстановлением контура фовеальной ямки с сохранением единичных мелких кистозных образований во внутреннем ядерном слое (рис. 4).

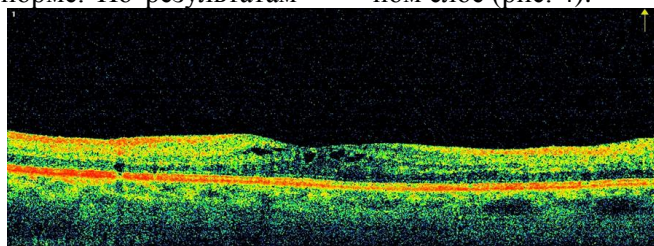


Рис. 3. (Рис. 1) OCT макулярной области сетчатки пациентки Ж. до лечения Озурдекс. В ретинальной ткани диффузный кистозный МО.

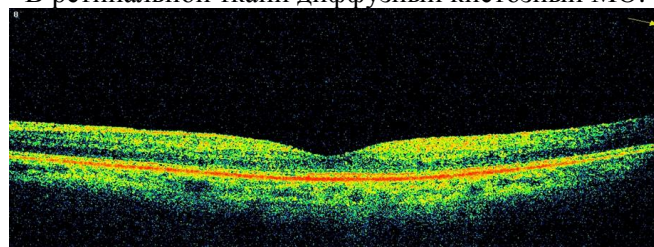


Рис. 4. (Рис. 2) OCT макулярной области сетчатки пациентки Ж. через 1,5 мес. после лечения препаратом Озурдекс. Признаки значительного регресса МО.

### Заключение и обсуждение

Таким образом, выше приведенные клинические примеры подтверждают результаты ранее проведенных специальных клинических испытаний препарата Озурдекс, содержащих доказательные данные о его высокой клинической эффективности, безопасности и хорошей переносимости в лечении ПТР и МО [1,4,16]. При выработке тактики ведения пациентов подобного профиля также следует иметь в виду возможность комбинированного лечения, сочетающего имплантацию Озурдекса с лазеркоагуляцией сетчатки, что особенно эффективно на ранних сроках заболевания [3]

Широкое применение в последние 3 года Озурдекса в практике Междорожного центра офтальмологии Дорожной клинической больницы ОАО «РЖД» (Нижний Новгород) позволило решить целый ряд сложных лечебных вопросов при

ведении пациентов не только с посттромботическим МО, но и с влажной формой ВМД и увеитом. В этой связи важно подчеркнуть, что в последней редакции аннотации к препарату Озурдекс в числе показаний к применению перечислены: МО вследствие окклюзии центральной вены сетчатки и её ветвей, а также диабетический МО и воспаление заднего отрезка глаза, представляющего собой неинфекционный увеит.

В заключении можно добавить, что возможность применения инновационного препарата Озурдекс при лечении пациентов – работников ОАО "РЖД" является преимуществом системы медицинского страхования работников Компании, обеспечивающей доступность для застрахованных высокотехнологичной офтальмологической помощи.

### Литература

1. Джалавян Я.В., Сёмочкина Л.В., Каменских Т.Г. и др. Эффективность интравитреального введения Озурдекса у пациентов с резистентным макулярным отеком при посттромботической ретинопатии // Саратовский научно-мед. журнал. 2016. Т. 12. №2. С. 230 – 231.
2. Крылова А.А., Запускалов И.В., Кривошеина О.И. Этиология и патогенез тромбоза ретинальных вен: современное состояние проблемы // Бюлл. сибирской медицины. 2015. №2. С. 82 – 90.
3. Кулагина А.В., Бадажков Е.Г., Гусаревич О.Г. Анализ клинической эффективности интравитреального имплантата «Озурдекс» в сочетании с лазеркоагуляцией сетчатки у пациентов с ретинальными венозными окклюзиями // Офтальмологические ведомости. 2015. Т. 8. №1. С. 79 – 88.
4. Куроедов А.В., Городничий В.В., Кондракова И.В. и др. Эффективность применения интравитреального имплантата дексаметазона (Озурдекс) у пациентов с постокклюзионным фовеолярным отеком // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015. №2. С. 64 – 69.
5. Социальный статус пациентов, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Ф.А. Севрюков, И.А. Камаев, О.Ю. Малинина, М.Н. Гриб и др. // Общественное здоровье и здравоохранение. 2011. №1. С. 53 – 56.
6. Результаты применения гиалурононовой кислоты после трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты / Д.А. Сорокин, Ф.А. Севрюков, Д.В. Семенычев, И.В. Карпунин и др. // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10. №3. С. 19 – 24.
7. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Окклюзии вен сетчатки (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение). СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. 111 с.
8. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Роль воспаления в патогенезе посттравматического макулярного отека. Современные направления медикаментозного лечения // Офтальмологические ведомости. 2012. Т. V. №4. С. 35 – 44.
9. Шелковникова Т.В., Тахчиди Х.П., Вавин Г.В. и др. Комплексное лечение макулярного отека у пациентов с окклюзией вен сетчатки и нарушениями в системе гемостаза // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018. №4. С. 203 – 208. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-203-208
10. Щуко А.Г., Злобин И.В., Юрьева Т.Н. и др. Дисбаланс внутриглазных цитокинов при окклюзии вен сетчатки и его взаимосвязь с эффективностью антиангиогенной терапии // Вестн. офтальмологии. 2015. №2. С. 50 – 56.
11. Brown D.M., Heier J.S., Clark W.L. et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study // Am. J. Ophthalmol. 2012. (12)00682-4. P. 93 – 94 doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.026
12. Cugati S., Wang J.J., Knudtson M.D., et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality // Ophthalmology. 2007. Vol. 3. P. 520 – 524.
13. Cekic O., Chang S., Tseng J.J. et al. Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion // Retina. 2005. Vol. 25. P. 846 – 850.

14. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A. et al. Management of Retinal Vein Occlusion - Consensus Document // *Ophthalmol.* 2011. Vol. 226. P. 4 – 28.
15. Glueck C.J., Hutchins R.K., Jurantee J. et al. Thrombophilia and retinal vein occlusion // *Clin. Ophthalmol.* 2012. Vol. 6. P. 1377 – 1384.
16. Haller J.A., Bandello F., Belfort R. et al. For the OZURDEX GENEVA\* Study Group Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion // *Ophthalmology.* 2010. Vol. 117 (6). P. 1134 – 1146.
17. Laouri M., Chen E, Looman M., et al. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature // *Eye (Lond).* 2011. Vol. 25 (8). P. 981 – 988.
18. Mcintosh R.L., Rogers S.L., Lim L. et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // *Ophthalmology.* 2010. Vol. 117 (6). P. 1113 – 1123.

### References

1. Dzhalyan YA.V., Syomochkina L.V., Kamenskih T.G. i dr. Effektivnost' intravitreal'nogo vvedeniya Ozurdeksa u pacientov s rezistentnym makulyarnym otkom pri posttromboticheskoj retinopatii // *Saratovskij nauchno-med. zhurnal.* 2016. T. 12. №2. S. 230 – 231.
2. Krylova A.A., Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. Etiologiya i patogenez tromboza retinal'nyh ven: sovremennoe sostoyanie problemy // *Byull. sibirskoj mediciny.* 2015. №2. S. 82 – 90.
3. Kulagina A.V., Badazhkov E.G., Gusarevich O.G. Analiz klinicheskoy effektivnosti intravitreal'nogo implantata «Ozurdeks» v sochetanii s lazerkoagulyaciej setchatki u pacientov s retinal'nymi venoznymi okklyuziyami // *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2015. T. 8. №1. S. 79 – 88.
4. Kuroedov A.V., Gorodnichij V.V., Kondrakova I.V. i dr. Effektivnost' primeneniya intravitreal'nogo implantata deksametazona (Ozurdeks) u pacientov s postokklyuzionnym foveolyarnym otkom // *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2015. №2. S. 64 – 69.
5. Social'nyj status pacientov, stradayushchih dobrokachestvennoj giperplaziej predstatel'noj zhelezy / F.A. Sevryukov, I.A. Kamaev, O.YU. Malinina, M.N. Grib i dr. // *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravoohranenie.* 2011. №1. S. 53 – 56.
6. Rezul'taty primeneniya gialuronovoj kisloty posle transuretral'nyh endoskopicheskikh operacij po povodu dobrokachestvennoj giperplazii prostaty / D.A. Sorokin, F.A. Sevryukov, D.V. Semenychev, I.V. Karpuhin i dr. // *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* 2015. T. 10. №3. S. 19 – 24.
7. Tul'ceva S.N., Astahov YU.S. Okklyuzii ven setchatki (etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie). SPb.: Izd-vo N-L, 2010. 111 s.
8. Tul'ceva S.N., Astahov YU.S. Rol' vospaleniya v patogeneze posttraumaticheskogo makulyarnogo oteka. Sovremennye napravleniya medikamentoznogo lecheniya // *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2012. T. V. №4. S. 35 – 44.
9. SHelkovnikova T.V., Tahchidi H.P., Vavin G.V. i dr. Kompleksnoe lechenie makulyarnogo oteka u pacientov s okklyuziej ven setchatki i narusheniyami v sisteme gemostaza // *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2018. №4. S. 203 – 208. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-4-203-208
10. SHCHuko A.G., Zlobin I.V., YU'reva T.N. i dr. Disbalans vnutriglaznyh citokinov pri okklyuzii ven setchatki i ego vzaimosvyaz' s effektivnost'yu antiangiogennoj terapii // *Vestn. oftal'mologii.* 2015. №2. S. 50 – 56.
11. Brown D.M., Heier J.S., Clark W.L. et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study // *Am. J. Ophthalmol.* 2012. (12)00682-4. P. 93 – 94 doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.026
12. Cugati S., Wang J.J., Knudtson M.D., et al. Retinal vein occlusion and vascular mortality // *Ophthalmology.* 2007. Vol. 3. P. 520 – 524.
13. Cekic O., Chang S., Tseng J.J. et al. Intravitreal triamcinolone treatment for macular edema associated with central retinal vein occlusion and hemiretinal vein occlusion // *Retina.* 2005. Vol. 25. P. 846 – 850.
14. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A. et al. Management of Retinal Vein Occlusion - Consensus Document // *Ophthalmol.* 2011. Vol. 226. P. 4 – 28.
15. Glueck C.J., Hutchins R.K., Jurantee J. et al. Thrombophilia and retinal vein occlusion // *Clin. Ophthalmol.* 2012. Vol. 6. P. 1377 – 1384.
16. Haller J.A., Bandello F., Belfort R. et al. For the OZURDEX GENEVA\* Study Group Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion // *Ophthalmology.* 2010. Vol. 117 (6). P. 1134 – 1146.

17. Laouri M., Chen E, Looman M., et al. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature // *Eye (Lond)*. 2011. Vol. 25 (8). P. 981 – 988.

18. Mcintosh R.L., Rogers S.L., Lim L. et al. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117 (6). P. 1113 – 1123.

*Leonova E.S., Ophthalmologist,  
Shchyokotov E.V., Ophthalmologist,  
Inter-road rehabilitation center of eye microsurgery  
Road Clinical Hospital at Nizhny Novgorod station JSC "Russian Railways"*

#### **TREATMENT OF POSTTHROMBOSIS MACULAR RETINAL EDEMA WITH THE USE OF BIODEGRADABLE IMPLANTS OF PROLONGED DEXAMETHASONE**

**Abstract:** macular retinal edema is a symptom manifested by a decrease in central visual acuity, diagnosed in the case of thrombosis of the main retinal vein and its branches. For treatment, various schemes are used, including symptomatic, pathogenetic and etiotropic therapy. As a basic therapy, two main groups of drugs are used – angiogenesis inhibitors and corticosteroids. Currently, the domestic pharmaceutical market has a new drug "Ozurdex" – implant for intravitreal administration, containing in the depot capsule dexamethasone in the form of biodegradable polymer, which allocates the active substance dosed for 6 months. The combined effect of the drug is the ability to suppress simultaneously inflammation and vascular endothelial growth factor, preventing the release of prostaglandins, which are mediators of cystoid macular edema. In order to demonstrate the results of the use of a new drug for the treatment of postthrombosis retinopathy accompanied by macular edema, the article presents clinical examples confirming its high efficiency, clinical safety and prospects for use in everyday ophthalmic practice.

**Keywords:** postthrombosis retinopathy, macular edema, prolonged corticosteroids