

## **Результаты хирургического лечения сенильной макулодегенерации с использованием трансплантационной технологии Аллоплант**

Сенильная макулодегенерация (СМД) в последние 15-25 лет считается одним из наиболее распространенных офтальмологических заболеваний. Этому заболеванию отводится одно из центральных мест среди медико-социальных проблем мирового здравоохранения. Несмотря на широкую распространенность поражений сетчатки инволютивного характера, до настоящего времени отсутствуют эффективные консервативные или хирургические методы лечения, которые позволяли бы повысить зрительные функции или стабилизировать дегенеративный процесс. Ни один из предложенных методов лечения, включая и хирургические, не оказал значительного влияния на снижение слепоты, вызванной СМД (Chong N.H.V., Bird A.C., 1998).

Большинство исследователей считают, что основные причины развития СМД связаны с нарушением гемодинамики в капиллярах хориоидеи. В связи с тем, что 80-90% циркулирующей крови в глазу сосредоточено в хориоидее (Бунин А.Я., 1971; Day J. C соавт., 1971; Alm A., Bill A. 1973), основные методы лечения (консервативные, лазерные, альтернативные, хирургические) направлены на улучшение кровообращения в ней. Восстановление кровообращения в хориоидеи может предотвратить развитие СМД и даже обеспечить обратимость патологического процесса.

В основу разрабатываемой хирургической техники лечения СМД биоматериалами Аллоплант была взята операция ревазуляризации хориоидеи с помощью эписклерального сосудистого лоскута, предложенная Галимовой В.У. и Мулдашевым Э.Р. (1980, 1999). В зависимости от формы СМД используются различные виды биоматериалов Аллоплант, вводимых в супрахориоидальное пространство поверх эписклерального лоскута.

При «сухой» форме СМД в супрахориоидальное пространство вводится Аллоплант для ревазуляризации хориоидеи, а в субтеноново пространство вводится порошкообразная форма Аллопланта – стимулятор васкулогенеза. При «влажных» формах СМД кроме Аллопланта для ревазуляризации хориоидеи в супрахориоидальное пространство вводится Аллоплант для аутолимфосорбции, а в субтеноново пространство – порошкообразный Аллоплант – стимулятор фагоцитоза.

Разработано два типа аллотрансплантатов для аутолимфосорбции:

1. Мембранный Аллоплант для аутолимфосорбции
2. Аллоплант для спонч-аутолимфосорбции
3. Первый тип используется при I, II и иногда при III стадии СМД. При III и IV стадиях СМД нами чаще используется Аллоплант для спонч-аутолимфосорбции. Это явилось этапом разработки биоматериала Аллоплант для терминальных стадий СМД.

При его начальных стадиях СМД, а также как повторные этапы ревазуляризирующих операций чаще используется порошкообразная форма биоматериала Аллоплант для введения в субтеноново пространство в виде ретросклерального пломбирования.

**Результаты клинических исследований при наблюдении за больными в течение 8 лет**

В зависимости от примененного метода лечения все исследуемые глаза были распределены на три группы. Длительность наблюдения одних и тех же глаз больных была не менее 8 лет, что позволяет сделать вывод об эффективности методов лечения в зависимости от стадии заболевания.

В **I группу** были объединены больные, получающие консервативное, иногда в сочетании с лазеркоагуляцией, лечение, динамическое наблюдение в течение 8 лет. Всего 658 глаз.

Во **II группу** были объединены больные, которым проводилось хирургическое лечение по разработанной хирургической технологии Аллоплант. Динамическое наблюдение в течение 8 лет. Всего 629 глаз.

В **III группу** были объединены больные, у которых была диагностирована I стадия СМД. Эти больные не согласились на хирургическое лечение при высокой остроте зрения. Чаще всего у них на другом глазу не было ещё проявлений заболевания. В течение 8 лет им проводилось консервативное лечение. Затем, когда стало снижаться центральное зрение, они были оперированы по технологии Аллоплант и далее наблюдались и лечились по этой технологии в течение 8 лет. Всего 51 глаз.

Динамика остроты зрения I группы больных с I стадией заболевания в течение 8 лет представлена на рис. 1. Как видно из представленного рисунка, несмотря на проводимое ежегодное консервативное лечение в течение 8 лет, зрение больных с начальной стадией снижается более чем в 2 раза.

При статистической обработке наиболее значимо отмечается влияние фактора времени ( $F=26.7$ ,  $P \ll 0.001$ ).

В примечании указаны средние уровни остроты зрения, стандартная ошибка и доверительный интервал для средних значений.

По клинической картине и визуальным данным большинство глаз этих больных переходят во II стадию заболевания. Средняя острота зрения больных I стадии СМД при консервативном лечении в течение 8 лет снизилась с 0,76 до 0,32.

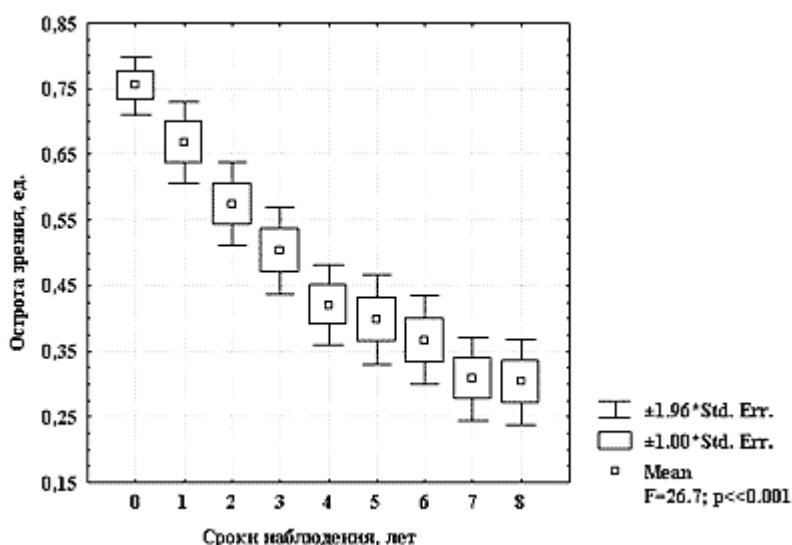


Рис. 1. Динамика остроты зрения при консервативном лечении I стадии СМД:

по оси абсцисс показаны временные срезы наблюдений (0 – первичное наблюдение; 1 – обращение и лечение через 1 год; 2 – обращение и лечение через 2 года; 3 – обращение и лечение через 3 года; 4 – обращение и лечение через 4 года; 5 – обращение и лечение через 5 лет; 6 – обращение и лечение через 6 лет; 7 – обращение и лечение через 7 лет; 8 – обращение и лечение через 8 лет ). По оси ординат обозначена острота зрения.

Динамика остроты зрения 1-й группы больных со II стадией заболевания в течение 8 лет представлена на рис. 2. В этой группе больных также значимо отмечается влияние фактора времени ( $F=14.1$ ,  $P<$

Больные со II стадией СМД за 8 лет теряют зрение в 3,5 раза и в 95% случаев переходят в III стадию и относятся уже к группе слабовидящих.

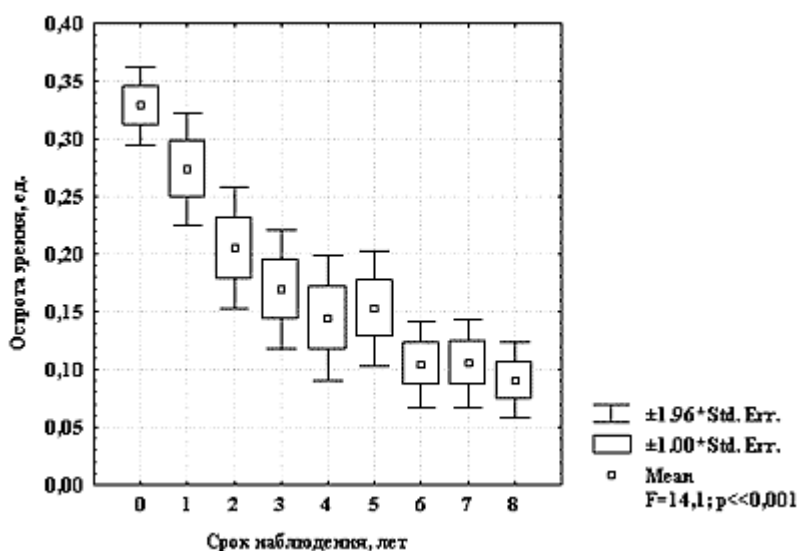


Рис. 2. Динамика остроты зрения при консервативном лечении II стадии СМД.

Динамика остроты зрения 1-й группы больных с III стадией заболевания в течение 8 лет представлена на рис. 3.

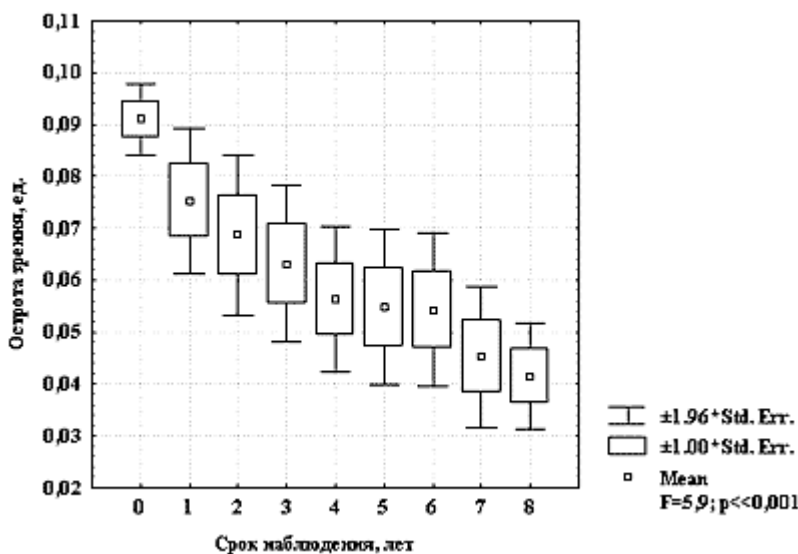


Рис. 3. Динамика остроты зрения при консервативном лечении III стадии СМД.

Обозначения на рисунке те же, что и на предыдущих. При этой стадии заболевания также значимо влияние фактора времени ( $F=5.9$ ,  $P<$

Динамика остроты зрения при консервативном лечении IV стадии СМД показана на рис. 4.

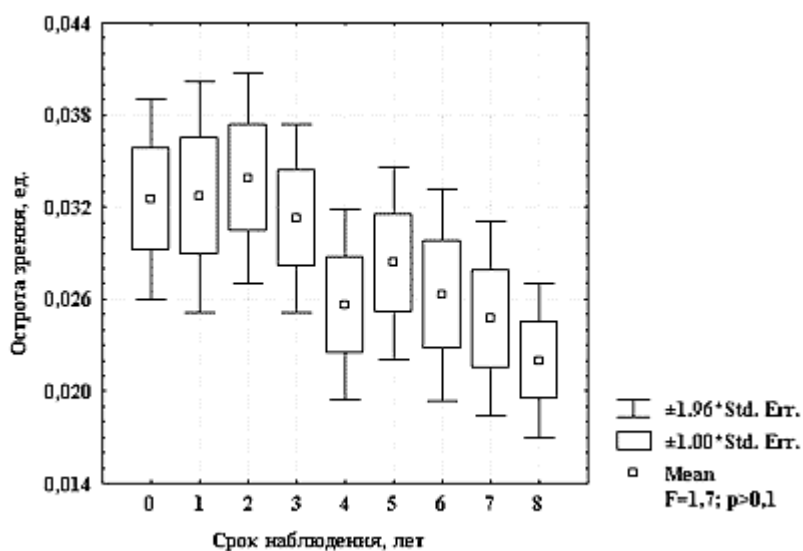


Рис. 4. Динамика остроты зрения при консервативном лечении IV стадии СМД.

Изменения остроты зрения в целом не значимо ( $F=1.7$ ,  $P > 0.1$ ). Оно колеблется в пределах 0,025–0,035, т.е. счет пальцев на расстоянии 1–1,5 метра. При комплексном обследовании у этих больных выявляется изменение центрального поля зрения.

Анализируя наблюдения за одними и теми же больными 1-й группы с СМД в течение 8 лет, регулярно получающими консервативное лечение, приходится констатировать, что большинство из них становятся практически слепыми. Это подтверждается статистическими исследованиями многих авторов. СМД чаще всего диагностируется в возрасте после 60 лет. Так, в США зарегистрировано 1,2 миллиона практически слепых на оба глаза от этого заболевания в возрасте старше 65 лет. Это косвенно подтверждает наличие происходящего возрастного дегенеративного процесса в хориоиде и сетчатке глаза при СМД.

Изучение литературы по дегенеративным процессам, происходящим в организме человека, в том числе и при СМД, убеждает нас, что происходящие дегенеративные изменения возможно остановить только лечением, улучшающим регенеративный процесс в тканях.

Клинические наблюдения за результатами лечения по разработанной и предлагаемой нами методике СМД биоматериалом Аллоплант объединены и представлены во 2-й группе из 629 глаз пациентов. Наблюдения за этими больными проводились в течение 8 лет (имеющиеся наблюдения до 17 лет не вошли в обрабатываемый материал).

Мы взяли временной фактор отдаленных наблюдений не менее 8 лет, так как большинство исследователей показали, что начало заболевания парного глаза или рецидивы при различных методах лечения наблюдаются в сроки до 5 лет, и за это время 70% больных становятся практически слепыми на оба глаза (Gass J.D.M., 1977; Soubrane J., Coseas G., 1979; Bressler S.B. с соавт., 1982). Таким образом, через 8 лет мы можем объективно оценить метод лечения с полной гарантией суждения о его эффективности.

Предлагаемая технология регенеративной хирургии биоматериалами Аллоплант проводилась при различных стадиях СМД и представлено во II группе больных. Эта группа состоит из 629 глаз пациентов, которые были оперированы при первичной госпитализации больных, и в дальнейшем им проводилось лечение по технологии Аллоплант в течение 8 лет. Всего им за эти годы было проведено 1894 операции. Динамика проводимых повторных операций будет показана ниже, при анализе результатов. Этой группе больных в те годы, когда не использовалась технология Аллоплант, проводилось общепринятое консервативное лечение в стационаре или в поликлинике.

Динамика остроты зрения 2-й группы больных с I стадией заболевания в течение 8 лет представлена на рис. 5.

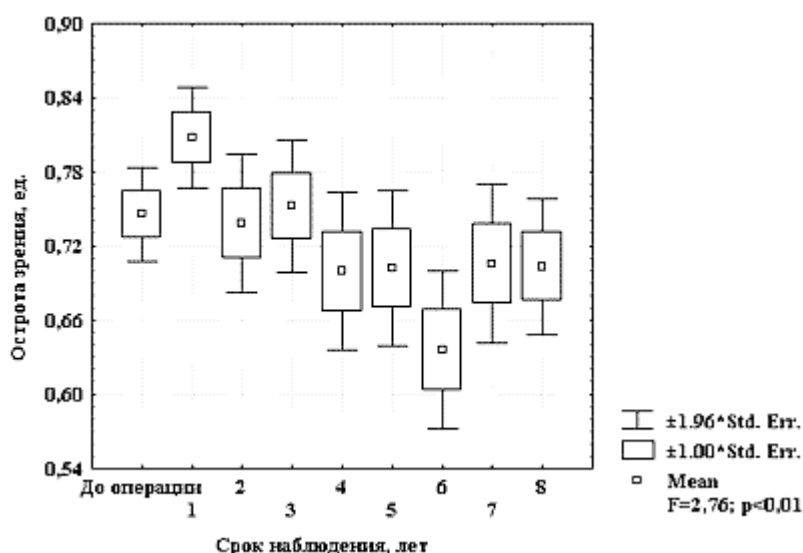


Рис. 5. Динамика остроты зрения при лечении по технологии Аллоплант I стадии СМД.

Как видно из рисунка, оперативное вмешательство при I стадии СМД повышает остроту зрения в среднем с 0,75 до 0,81 и позволяет стабилизировать заболевание и зрительные функции у 95% больных в течение 8 лет. Повышение центрального зрения после операции в течение 1 года имеет статистически значимое различие ( $p < 0,01$ ).

Повышение остроты зрения в послеоперационном периоде наблюдается у 68% оперированных и у 32% зрительные функции не изменяются. Ухудшение остроты зрения не было отмечено ни в одном случае.

При анализе результатов лечения по технологии Аллоплант больных со II стадией СМД обращает на себя внимание то, что оперативное вмешательство

дает более значительный подъем остроты зрения (с 0,28 до 0,38), чем при оперативном лечении больных с I стадией заболевания (рис.6).

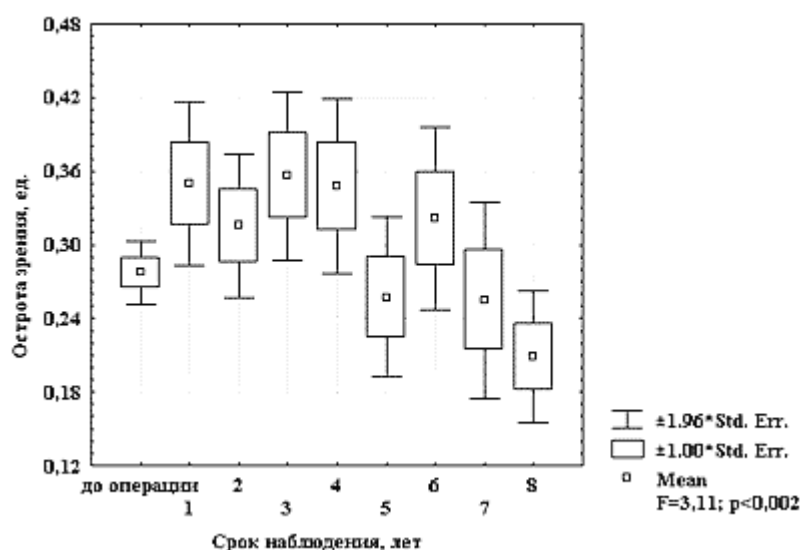


Рис. 6. Динамика остроты зрения при лечении по технологии Аллоплант II стадии СМД.

В течение года острота зрения несколько снижается и остается на уровне 0,35, что выше исходного на 25%. Это четко фиксируют сами больные, когда говорят, что зрение в течение первых 6 месяцев повышается, а затем стабилизируется.

Подъем остроты зрения сразу в послеоперационном периоде объясняется уменьшением отека сетчатки, рассасыванием кровоизлияний или частичного гемофтальма.

Повышение остроты зрения в послеоперационном периоде отмечается у 63% больных и у 37% – не изменяется. Ухудшения зрительных функций после оперативного вмешательства в этой стадии заболевания также не было отмечено. Наблюдения за больными в течение 8 лет показали, что разработанная технология Аллоплант стабилизирует заболевание во II стадии СМД у 85% больных, не давая развития неоваскулярному синдрому. У 15% зрение продолжает снижаться, но темпы падения зрения более медленные при сравнении с больными, получавшими только консервативное лечение.

Динамика остроты зрения во 2-й группе больных с III стадией заболевания в течение 8 лет представлена на рисунке 7.

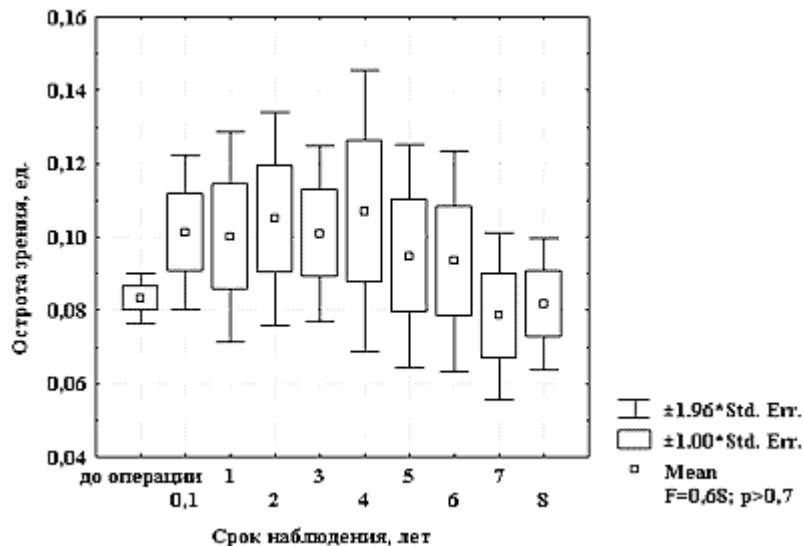


Рис. 7. Динамика остроты зрения при лечении по технологии Аллоплант III стадии СМД.

Выраженные экссудативно-геморрагические проявления на глазном дне и особенно наличие неоваскулярной мембраны говорят всем офтальмологам, что заболевание переходит в терминальную стадию. Используемые методы лечения в этот период (лазеркоагуляция, ретинотомия, удаление неоваскулярных мембран, телетерапия и другие) по данным большинства исследователей, считаются малоэффективными. Даже при успешном хирургическом или другом виде лечения в течение 6-18 месяцев более чем у половины больных возникают рецидивы, и заболевание прогрессирует. Лечение этой стадии СМД по технологии Аллоплант повышает зрительные функции у 57% больных и позволяет у 77% больных сохранить начальное более высокое остаточное зрение в пределах 0,08-0,09 в течение 8 лет.

Учитывая, что при лечении этой стадии заболевания по технологии Аллоплант каждый глаз был оперирован в среднем 3,5 раза, мы имеем разнообразие ответов зрительной системы. Это заметно по резкому увеличению индивидуальных дисперсий остроты зрения. В то же время общее влияние незначимо ( $F=0.68$ ;  $p>0.7$ ). Острота зрения остается на том же уровне, что и до начала лечения по технологии Аллоплант.

В послеоперационном периоде только у 7% больных продолжали снижаться зрительные функции, но несколько медленнее, чем до лечения по технологии Аллоплант.

Повышение и сохранение в течение довольно длительного периода относительно высокого зрения для этой стадии СМД складывается из регресса центральной скотомы как результат уменьшения отечного синдрома и приостановления прогрессирования образования неоваскулярной мембраны. Это видно при офтальмоскопии и на флюоресцентной ангиографии – уменьшение гиперфлюоресцентных зон.

При «сухой» форме СМД атрофическая зона не расширяется. Динамика остроты зрения 2-й группы больных с IV стадией заболевания в течение 8 лет представлена на рис. 8.

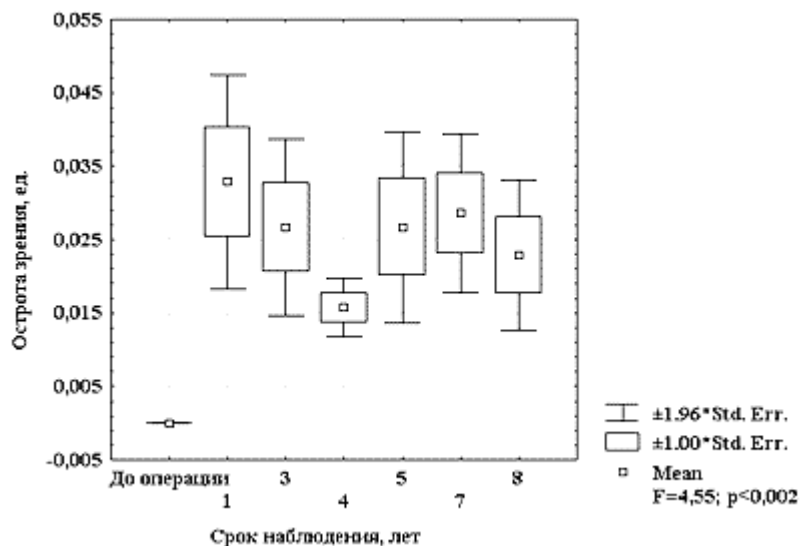


Рис. 8. Динамика остроты зрения при лечении по технологии Аллоплант IV стадии СМД.

На рисунке видно, что при лечении терминальной стадии СМД по технологии Аллоплант значительно повысить остроту зрения невозможно. Больные остаются практически слепыми. В то же время острота зрения повышается у 43% в 2 раза.

Это имеет особенно большое значение при ситуации, когда у больных это единственный видящий глаз. Ухудшения зрительных функций не было. У больных этой группы было проведено в среднем по 4 операции на глазу в течение 8 лет. Улучшение и стабилизация процесса были получены у 91% больных.

До операции уровень остроты зрения был предельно низок, что видно по отсутствию индивидуальных дисперсий. После начала лечения по технологии Аллоплант, что хорошо видно на рисунке, средний уровень остроты зрения резко увеличился, причем у разных пациентов на разную величину (этому соответствует появление межиндивидуальных дисперсий).

Отмеченный подъем в остроте зрения статистически значим ( $F=4,55$ ;  $p$

Исходя из полученных результатов, можно заключить, что даже этой, казалось бы полностью безнадежной категории больных, технология Аллоплант дает какую-то надежду на возвращение остаточного зрения.

Результаты клинических исследований при наблюдении за больными в течение 16 лет

Оценить результаты лечения СМД всегда сложно. Это не экстракция катаракты или отслойка сетчатки, когда результат ясен через 1-2-4 недели. Исходя из данных литературы и наших исследований, говорить об эффективности лечения этого заболевания можно только, имея результаты наблюдений 5 и более лет.



Для анализа отдаленных результатов регенеративного хирургического лечения СМД с применением биоматериала Аллоплант мы также представляем репрезентативную группу пациентов, которые наблюдались и проходили ежегодное лечение у нас в клинике в течение 16 лет. Этим больным мы объединили в III комбинированную группу, включающую 89 глаз. Больные этой группы начали лечение при начальной стадии СМД. Среднее значение остроты зрения составило 0,67. Из них 51 глаз после 8-летнего ежегодного консервативного лечения был прооперирован по технологии Аллоплант, и далее в течение 8 лет больные лечились по этой технологии (хирургическая Аллоплант-группа). Другая часть репрезентативной группы (38 глаз – консервативная группа) продолжала наблюдаться в течение следующих 8 лет, получая ежегодное консервативное лечение. Острота зрения со статистическим анализом one-way ANOVA и post-hoc сравнительной характеристикой с использованием теста LSD представлена на рис. 9.

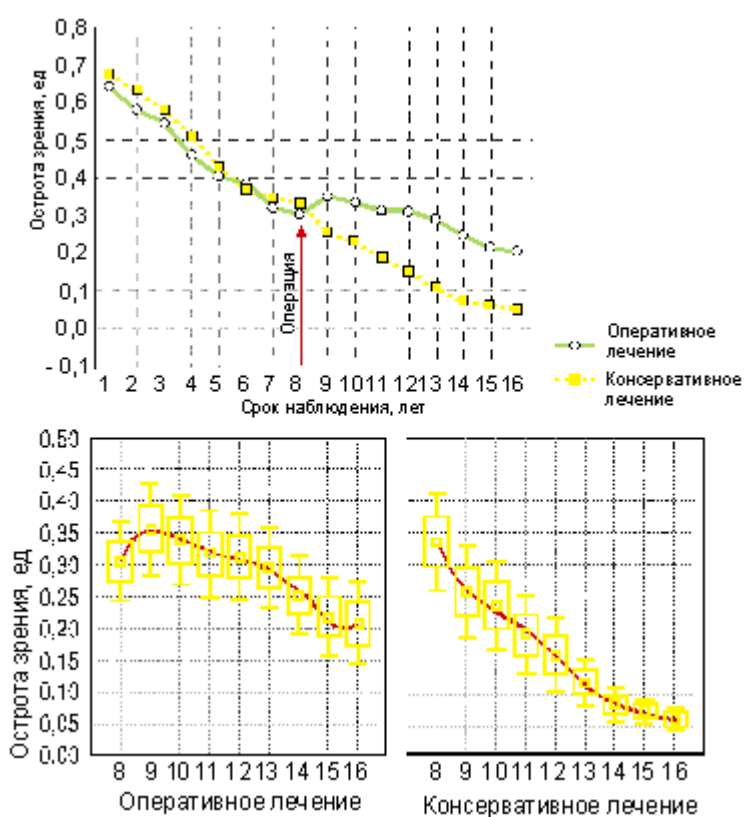


Рис. 9. Динамика

остроты зрения в 3-й группе.

Анализируя показатели остроты зрения больных репрезентативной группы (89 глаз), проходивших наблюдение в течение 16 лет, мы пришли к выводу, что консервативное лечение не останавливает процесс дегенерации сетчатки и острота зрения продолжает снижаться. Среднее значение остроты зрения снизилось с 0,67 до 0,31 в течение первых 8 лет из-за прогрессирования СМД.

Динамика снижения остроты зрения пациентов при консервативном лечении оставалась аналогичной как в первые 8 лет, так и в последующие 8 лет (статистически значимые:  $F=6,39$ ;  $p$

В хирургической группе Аллоплант среднее значение остроты зрения увеличилось с 0,3 до 0,35 в течение первого года после операции, но

постепенно снизилось до начального предоперационного показателя (0,3) в последующие 5 лет. Острота зрения снизилась с 0,3 до 0,22 в течение последующих 3 лет. Динамика снижения остроты зрения была статистически значимой ( $F=2,19$ ;  $p=0,028$ ). Тем не менее, сравнение хирургической и контрольной групп показало, что среднее значение остроты зрения в последующие годы (9–16 лет) были статистически различными: 9-й год –  $p=0,028$ ; 10–13-й годы – 0,0001; 14-й год – 0,0002; 15-й год – 0,0015 и 16-й год – 0,0016. Окончательная средняя величина остроты зрения через 16 лет составляла 0,05 для контрольной группы, в то время как для пролеченной по технологии Аллоплант – 0,22.

Различия между контрольной и хирургической группами статистически значимые.

Таким образом, хирургическое лечение СМД с применением биоматериала Аллоплант стабилизирует зрительные функции и значительно замедляет прогрессирование заболевания.

Это также наглядно просматривается при сравнительном анализе лечения I стадии заболевания.

И чем раньше больной соглашается на лечение по технологии Аллоплант, тем больше у него шансов на успех. Хотя есть случаи, когда наши многократные операции не дали желаемого результата. Сравнительная динамика остроты зрения всех стадий СМД при консервативном лечении и по технологии Аллоплант представлена на рис. 10, 11, 12 и 13.

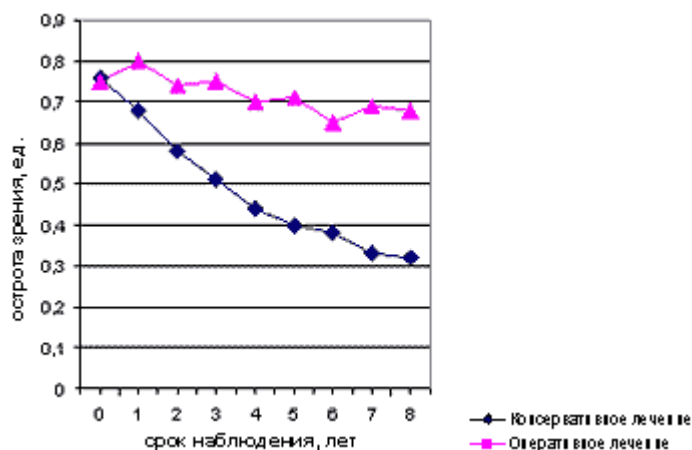


Рис. 10. Динамика остроты зрения при лечении I стадии СМД.



Рис. 11. Динамика остроты зрения при лечении II стадии СМД.

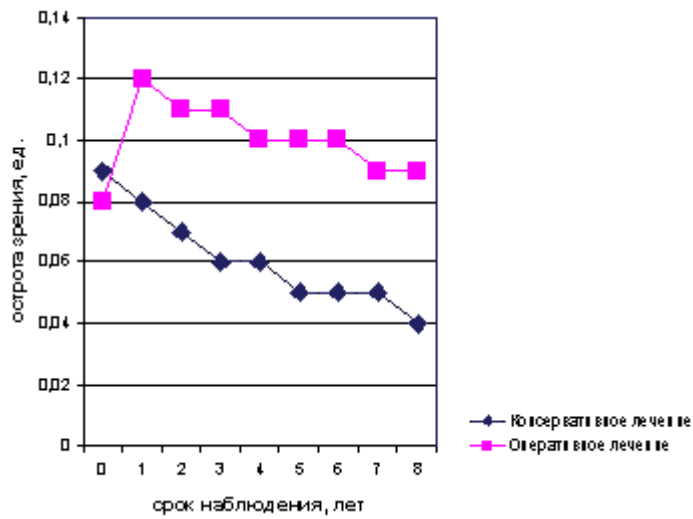


Рис. 12. Динамика остроты зрения при лечении III стадии СМД.

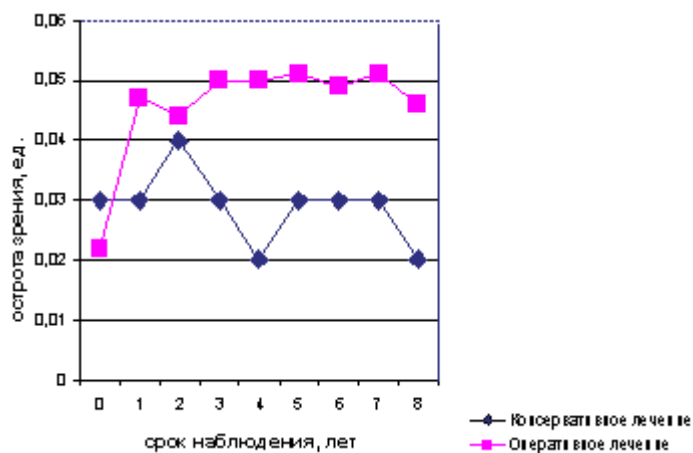


Рис. 13. Динамика остроты зрения при лечении IV стадии СМД.

Схема хирургического лечения сенильной макулярной дегенерации биоматериалами Аллоплант

Проведенные наблюдения за пролеченными больными в течение 20 лет

позволили нам разработать схему хирургического лечения СМД биоматериалом Аллоплант.

Тип операции и периодичность оперативных вмешательств зависят от стадии заболевания, динамики падения зрительных функций, картины глазного дна. Если клиническая картина заболевания укладывается в I стадию, то, какое оперативное вмешательство предложить больному, зависит от размеров друз. При мелкодисперсных друзах предлагается экстраокулярная операция с порошкообразным биоматериалом Аллоплант. Дальнейшее лечение зависит от появления отечности сетчатки, увеличения размера друз, их приближения к фовеолярной области. Если эти явления нарастают, больному предлагается интраокулярная операция, чаще аутолимфореваскуляризация хориоидеи. При «географической атрофии» пигментного эпителия проводится операция реваскуляризации хориоидеи.

Повторные операции проводятся при снижении зрительных функций. Больные предупреждаются о необходимости проведения повторных операций. Показанием для реоперации является снижение центрального зрения. При I стадии СМД наибольшее число реопераций приходится на 3–6-й годы после первичного оперативного вмешательства (т.е. на этот срок процесс стабилизируется).

При II - III стадиях СМД повторные операции чаще приходится проводить в первые 2–3 года, т.е. стабилизация длится более короткий период, но повторные операции увеличивают период стабилизации зрительных функций до 3-5 лет. При наличии II стадии СМД целесообразно первоначально проводить интраокулярное вмешательство и в течение первых двух лет сделать экстраокулярную операцию.

При терминальных стадиях в первые 2–3 года нужно провести интраокулярные операции в 2 секторах глазного яблока (нижне-наружном и нижне-внутреннем). Через 6-8 месяцев после интраокулярной операции провести экстраокулярное введение биоматериала Аллоплант. Такой комплекс оперативных вмешательств останавливает прогрессирование СМД и сохраняет остаточное зрение.

Этим объясняется то, что частота операций за 8-летний период при I стадии СМД составляла 2,1 операций/глаз, при II стадии - 2,8 операций/глаз, при III стадии - 3,5 операций/глаз, при IV стадии - 4 операций/глаз. Таким образом, процент интраокулярных заболеваний при СМД возрастает пропорционально тяжести процесса.

### **Заключение**

Итак, наблюдение 89 глаз в течение 16 лет показало, что тем больным, которые начали лечение по технологии Аллоплант, удалось сохранить остроту зрения почти на исходном уровне и даже повысить ее в первые пять лет. Консервативная группа больных показала явную тенденцию к прогрессивному падению зрения.

Анализ наблюдений больных, поступивших в клинику с начальной стадией СМД, показал, что при оперативном лечении по технологии Аллоплант (127

глаз) в течение 8 лет средняя острота зрения снизилась с 0,75 до 0,68 (падение статистически недостоверно) и больные остались в I стадии заболевания, в то время как при консервативном лечении (1-я группа) средняя острота зрения (216 глаз) снизилась за те же 8 лет от уровня 0,76 до 0,32, то есть более чем в два раза, и больные перешли в следующую, II стадию заболевания.

При II стадии СМД после лечения по технологии Аллоплант (241 глаз) за 8 лет острота зрения изменилась с 0,28 до 0,19, а в группе с консервативным лечением (185 глаз) средняя острота зрения снизилась с 0,33 до 0,09.

У больных III стадии СМД (184 глаза) после лечения по технологии Аллоплант в течение 8 лет средняя острота зрения сохранялась почти на прежнем уровне (0,08 и 0,09), а в группе с консервативным лечением (172 глаза) снизилась с 0,09 до 0,04.

В терминальной, IV стадии СМД (77 глаз) после лечения по технологии Аллоплант в течение 8 лет наблюдалось повышение остроты зрения с 0,022 до 0,046, что очень важно для больных с остаточным зрением. В группе с консервативным лечением (85 глаз) отмечался уровень остроты зрения близкий к исходному (0,03 и 0,02), т.е. почти в два раза ниже, чем у пролеченных по технологии Аллоплант.

Сравнительный анализ отдаленных результатов операций, произведенных по технологии Аллоплант при СМД, позволил нам прийти к заключению, что хирургическое вмешательство с использованием биоматериалов Аллоплант позволяет стабилизировать зрительные функции, а в ряде случаев даже несколько повысить их.

Надо отметить, что одной операции с комбинированным использованием Аллоплантов для ревазуляризации хориоидеи, аутолимфосорбции и стимулятора фагоцитоза недостаточно для полного удержания зрительных функций от прогрессивного снижения. Необходимо через определенные промежутки времени проводить дополнительные операции, чаще экстраокулярное введение суспензии порошкообразного Аллопланта – стимулятора фагоцитоза. Так, при регенеративно-хирургическом лечении больных с I стадией СМД за 8 лет было произведено в среднем на одном глазу 2,1 операции, при II стадии – 2,8, III – 3,5 и IV – 4,0.

Основываясь на результатах многолетних наблюдений, мы считаем, что нужно ориентироваться по признаку снижения остроты зрения: как только больной начинает ощущать снижение остроты зрения (обусловленное именно прогрессирующим СМД), целесообразна операция. Чаще всего достаточно экстраокулярного введения биоматериала Аллоплант. Особенно это характерно для начальных стадий заболевания. Более гарантированную стабилизацию зрения можно обеспечить, проводя вышеуказанное малотравматичное вмешательство каждые 1-2 года. При более выраженных изменениях проводится интраокулярная операция в другом секторе глазного яблока. Повторное интраокулярное вмешательство (ревазуляризация или аутолимфосорбция) в том же секторе может повторяться через 2–2,5 года. Таким образом, клинические результаты проведенного нами комплекса исследований по лечению СМД, позволяют заключить, что регенеративно-хирургический подход является эффективным и перспективным в лечении

этого тяжелого заболевания.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что регенеративно-хирургический подход, в отличие от других методов лечения СМД, обеспечивает комплексный биологический эффект, позволяющий в достаточной степени нивелировать патологические изменения в хорио-ретиальном комплексе и стабилизировать зрительные функции.