

## ПРИМЕНЕНИЕ АНТИВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СИНДРОМЕ ФОГТА-КОЙАНАГИ-ХАРАДА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Рустамбекова Г.Р., Меджидова С.Р.\*

Национальный Центр Офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой, Баку, Азербайджан

DOI: 10.25881/20728255\_2022\_17\_4\_S1\_51

**Резюме.** Обоснование: Болезнь Фогта-Коянаги-Харады представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся гранулематозным панuveитом с экссудативной отслойкой сетчатки, утолщением хориоидеи, часто сочетающееся с неврологическими и кожными проявлениями. Одним из основных осложнений, значительно снижающих остроту зрения пациента, является развитие субретинальной неоваскулярной мембраны.

Цель: оценить эффективность интравитреального применения бевацизумаба при субретинальной неоваскулярной мембране, возникшей на фоне синдрома Фогта-Коянаги-Харады.

Материалы и методы: Представлен клинический случай развития субретинальной неоваскулярной мембраны на фоне болезни Фогта-Коянаги-Харады у 25-летней пациентки.

Результаты: После постановки диагноза «субретинальная неоваскулярная мембрана» пациентке с синдромом Фогта-Коянаги-Харады помимо системного противовоспалительного лечения была назначена местная антивазопролиферативная терапия. После 2-х интравитреальных инъекций бевацизумаба наблюдалось повышение остроты зрения, резорбция субретинальной жидкости и крови, кистозного макулярного отека, а также уменьшение размеров субретинальной неоваскулярной мембраны.

Заключение: Хронизация синдрома Фогта-Коянаги-Харады может привести к стойкой потере зрения, связанной с субретинальной неоваскулярной мембраной. У таких пациентов может потребоваться комбинированный подход к лечению. Интравитреальное применение бевацизумаба в комбинации с общим противовоспалительным лечением в нашем случае привело к регрессии субретинальной неоваскулярной мембраны и улучшению остроты зрения.

**Ключевые слова:** синдром Фогта-Коянаги-Харада; субретинальная неоваскулярная мембрана; антивазопролиферативная терапия.

Болезнь Фогта-Коянаги-Харады (ФКХ) представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся гранулематозным панuveитом с экссудативной отслойкой сетчатки, утолщением хориоидеи, часто сочетающееся с неврологическими и кожными проявлениями. Предполагается, что патогенез связан с аутоиммунным процессом с участием Т-лимфоцитов против неустановленного антигена (либо антигенов) меланоцитов [1]. Болезнь проходит следующие стадии: продромальную, увеитическую, хроническую и рецидивирующую. Одним из основных осложнений, значительно снижающей функциональные показатели органа зрения пациента, является развитие субретинальной неоваскулярной мембраны (СНВМ). СНВМ обнаруживается у 2–15% пациентов в хронической стадии ФКХ [2]. Мы представляем наш опыт лечения СНВМ связанной с синдромом ФКХ методом интравитреального введения бевацизумаба.

В Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой обратилась пациентка в возрасте 25-и лет с жалобами на головные боли, головокружение, шум в ушах в течение последних 3-х недель, покраснение,

### THE USE OF ANTI-AZOPROLIFERATIVE THERAPY IN VOGT-KOYANAGI-HARADA SYNDROME (CLINICAL CASE)

Rustambayova G.R., Madjidova S.R.\*

National Centre of Ophthalmology named after acad. Zariifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan

**Abstract.** Rationale: Vogt-Koyanagi-Harada disease is a multisystem disease characterized by granulomatous panuveitis with exudative retinal detachment, choroidal thickening, often associated with neurological and cutaneous manifestations. One of the main complications that significantly reduces the patient's visual acuity is the development of choroidal neovascular membranes.

Objective: to describe the use of intravitreal bevacizumab for choroidal neovascular membrane associated with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome.

Methods: A clinical case of 25-year-old female patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease complicated by the development of a subretinal neovascular membrane.

Results: After the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, the patient with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome was prescribed intravitreal injections of an anti-VEGF in addition to systemic anti-inflammatory therapy. After 2 intravitreal injections of bevacizumab, an increase in visual acuity, resorption of subretinal fluid and blood, cystic macular edema, and a decrease in the size of the subretinal neovascular membrane were observed.

Conclusion: Chronicization of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome can lead to permanent visual loss associated with subretinal neovascular membrane. In such patients, a combined approach to treatment may be required. Intravitreal use of bevacizumab in combination with general anti-inflammatory treatment in our case led to regression of a subretinal neovascular membrane and visual acuity improvement.

**Keywords:** Vogt-Koyanagi-Harada syndrome; subretinal neovascular membrane; anti-vascular proliferative therapy

боль в глазах и значительное понижение зрения в течение последних 5-и дней. При обследовании максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) правого глаза составила 0,05, левого — 0,02. Внутриглазное давление (ВГД) правого глаза 4,8 мм.рт.ст., левого — 5,4 мм рт.ст. При биомикроскопии наблюдались клетки во влаге передней камеры (3 «+»), задние синехии, помутнение стекловидного тела (1 «+»). Офтальмоскопия глазного дна выявила двустороннюю экссудативную отслойку сетчатки, подтвержденную ультразвуковым В-сканированием, и отек диска зрительного нерва (ДЗН). На ультразвуковой сканограмме обоих глаз (Рис. 1) отмечались помутнение стекловидного тела средней интенсивности, экссудативная отслойка сетчатки и хориоидеи. Пациентке была проведена также флуоресцентная ангиография (ФАГ), позволяющая выявить типичные для синдрома ФКХ участки гипофлуоресценции на ранних стадиях ангиографии, сменяющиеся участками ликеджа и гиперфлуоресценции со скоплением флуоресцеина в субретинальном пространстве на поздних стадиях. Лабораторное исследование крови: показатели общего и биохимического анализов

\* e-mail: sabinamedjidova@gmail.com

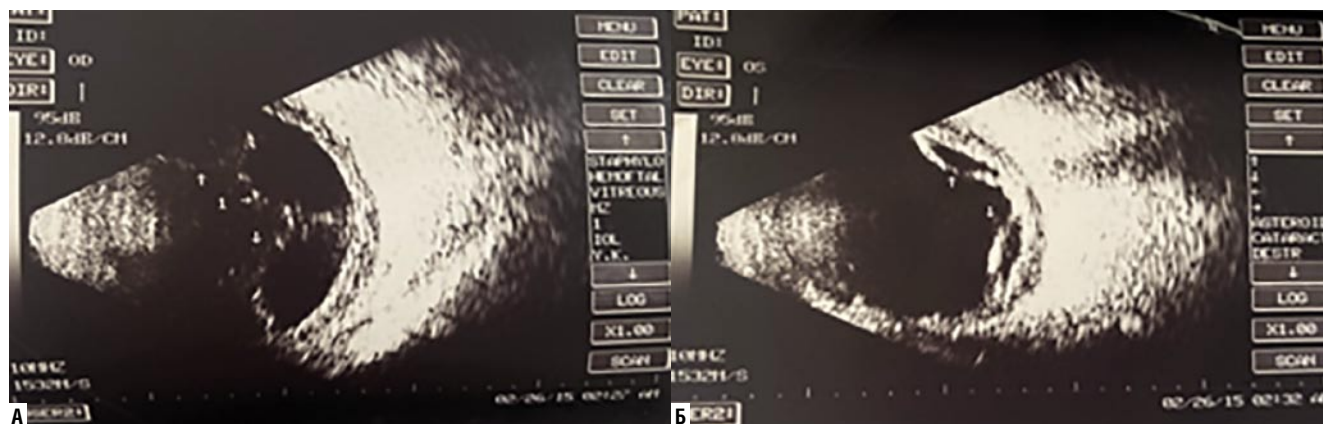


Рис. 1. Ультразвуковая В-сканограмма правого (А) и левого глаз (Б).

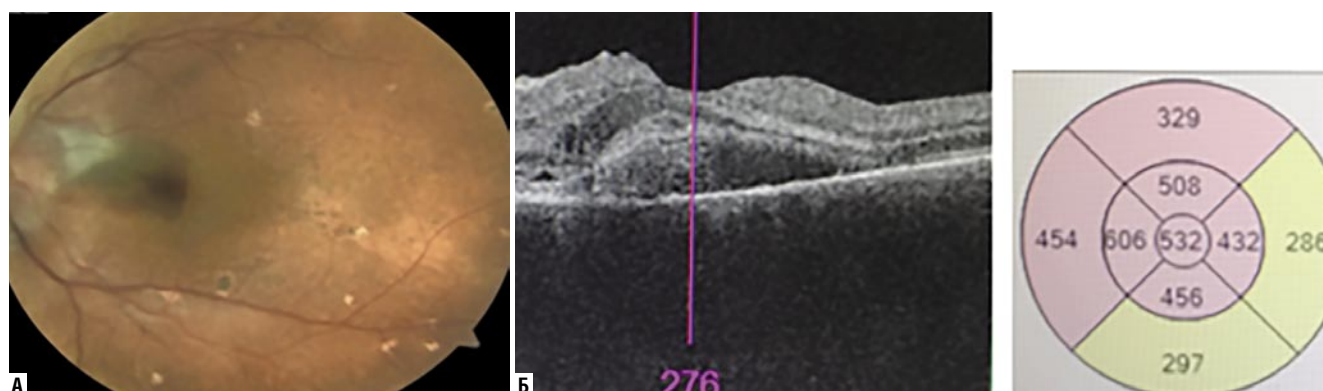


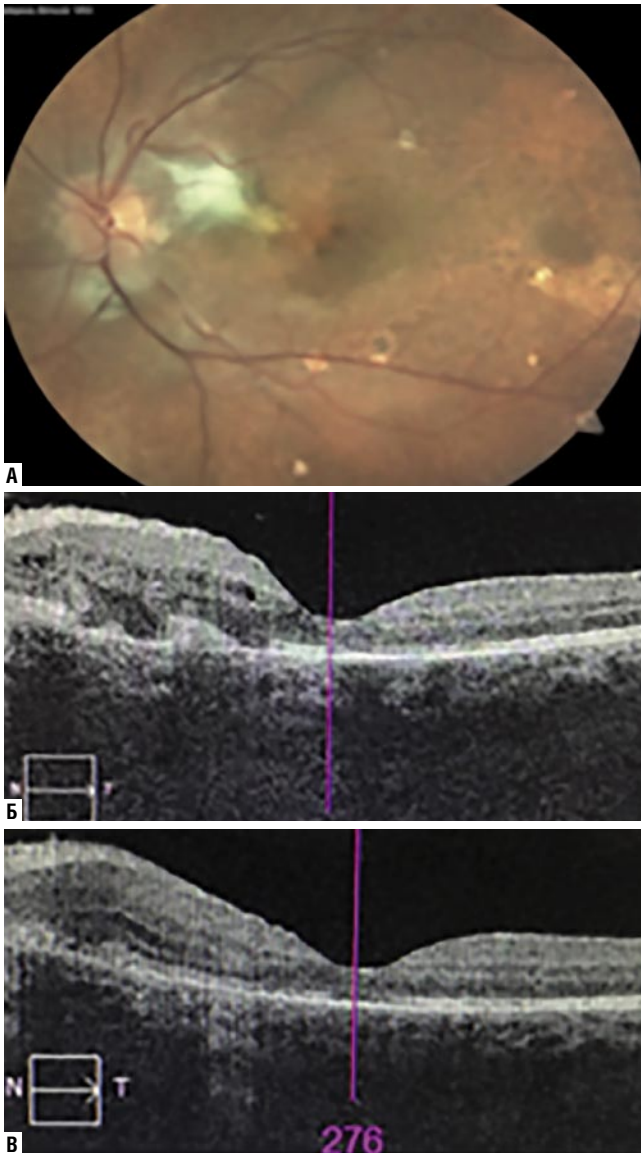
Рис. 2. А — глазное дно пациентки после 1 года перерыва в противовоспалительном лечении. Наблюдается наличие субретинальной неоваскулярной мембраны с субретинальным кровоизлиянием в макулярной области. Б — ОКТ: наблюдается наличие субретинального гиперрефлективного участка, интра- и субретинальная жидкость.

были в норме, результаты серологического обследования на сифилис, синдром приобретенного иммунодефицита человека, гепатит В, гепатит С, герпес первого и второго типа, цитомегаловирус были негативны. Рентгенологическое обследование легких не выявило патологии.

На основе характерных жалоб, анамнеза, данных объективного и инструментальных исследований пациентке был поставлен диагноз: «Двусторонний увеит, экссудативная отслойка сетчатки и хориоидеи, синдром Фогта-Коянаги-Харады». Было назначено общее и местное противовоспалительное лечение: пульс-терапия стероидами (1000 мг внутривенно) в течение 3-х дней с последующим применением стероидов перорально в дозировке 1 мг/кг в сутки с постепенным снижением применяемой дозы. С первых дней терапии отмечалось уменьшение признаков воспаления, наблюдалась резорбция субретинальной жидкости. Уже через 14 дней данной терапии МКОЗ правого глаза повысилась до 0,3, левого — до 0,1. ВГД правого глаза 13 мм рт.ст., левого — 16 мм рт.ст. Через 3 месяца МКОЗ правого глаза составила 0,6, левого — 0,5. В связи с риском появления системных побочных эффектов стероидов было принято решение постепенной их отмены с переключением на иммуносупрессор «Азатиоприн» в дозе 100 мг в сутки.

Пациентка далее наблюдалась в течение 6-и месяцев, состояние глаз оставалось стабильным. Однако, затем пациентка не являлась на контрольные осмотры в течение года, что было обусловлено ее беременностью и рождением ребенка. В период беременности и кормления (на протяжении последних 11 месяцев) пациентка перестала применять назначенные препараты. Спустя год пациентка вернулась с рецидивом воспаления и значительным снижением зрения. МКОЗ правого глаза составила 0,1, левого — 0,02. При обследовании на левом глазу была обнаружена СНВМ с субретинальным кровоизлиянием (Рис. 2 А). Проведение оптической когерентной томографии (ОКТ) подтвердило наличие субретинальной мембраны с кистозным макулярным отеком (КМО) и субретинальной жидкостью (Рис. 2 Б).

Лечение азатиоприном и стероидами было возобновлено. Пациентке была проведена антивазопролиферативная терапия с двукратным интравитреальным введением бевацизумаба с интервалом в 6 недель. МКОЗ правого глаза повысилась до 0,6, левого глаза — до 0,3. Офтальмоскопически наблюдалось уменьшение в размерах субретинальной неоваскулярной мембраны и рассасывание крови (Рис. 3 А). На ОКТ наблюдалось рассасывание интра- и субретинальной жидкости (Рис. 3 Б, В).



**Рис. 3.** А — глазное дно пациентки после 2-х интравитреальных инъекций бевацизумаба. Наблюдается наличие субретинального фиброза, рассасывание крови. Б — ОКТ пациентки после первой инъекции. В — ОКТ — после второй инъекции бевацизумаба. Наблюдается наличие субретинального гиперрефлективного участка (фиброза) назально от фовеи, а также резорбция интра- и субретинальной жидкости.

### Обсуждение

СНВМ является одним из осложнений хронического заднего увеита и встречается в 2–15% случаев у пациентов с синдромом ФКХ [2]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), кроме того, что играет ключевую роль в запуске формирования новообразованных сосудов с повышенной проницаемостью, является также одним из основных медиаторов воспаления [3]. Антивазопролиферативные препараты являются рациональным и патогенетически оправданным средством лечения СНВМ. В литературе есть данные об эффективности применения анти-VEGF препаратов при идиопатической хориоидальной неова-

скуляризации, а также СНВМ, возникающих при высокой миопии, увеитах, ангиоидных полосах, центральной серозной хориоретинопатии и точечной внутренней хориоидопатии [4–6]. Интравитреальное применение бевацизумаба приводит к значительному регрессу СНВМ и улучшению зрения при различных воспалительных заболеваниях глаз [6]. В частности, Wu и его коллеги [7] успешно вылечили 2 случая СНВМ при ФКХ с помощью интравитреальных инъекций бевацизумаба. Некоторые дополнительные варианты лечения СНВМ, связанных с ФКХ, включают фотодинамическую терапию, лазерную фотокоагуляцию и комбинированную терапию с инъекциями анти-VEGF и стероидов. Например, Nowilaty et al. [8] в проведенном исследовании субфовеолярной СНВМ у 6 пациентов на фоне синдрома ФКХ указывают на безопасность и эффективность применения фотодинамической терапии с вертепорфином.

У нашей пациентки интравитреальное введение бевацизумаба привело к регрессии СНВМ, а также к улучшению и стабилизации остроты зрения. Несмотря на то, что воспаление при ФКХ можно купировать с помощью иммуномодуляторов и противовоспалительных препаратов (кортикостероиды, азатиоприн), хроническое течение этого заболевания может привести к необратимой потере зрения из-за развития вторичных осложнений, в том числе и СНВМ. Пациентам с синдромом ФКХ, осложненным образованием СНВМ, можно рекомендовать применение интравитреальной антивазопролиферативной терапии на фоне системного лечения стероидами и иммуносупрессорами.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Maezawa N, Yano A, Taniguchi M et al. The role of cytotoxic T lymphocytes in the pathogenesis of Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Ophthalmologica*. 1982;185(3):179-186. doi: 10.1159/000309240.
2. Lertsumitkul S, Whitcup SM, Nussenblatt RB et al. Subretinal fibrosis and choroidal neovascularization in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999 Dec;237(12):1039-45. doi: 10.1007/s004170050342.
3. Grossniklaus HE., Ling JX., Wallace TM et al. Macrophage and retinal pigment epithelium expression of angiogenic cytokines in choroidal neovascularization. *Molecular Vision*. 2002;8:119-126.
4. Chan WM, Lai TYY, Liu DTL et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctate inner choroidopathy, or of idiopathic origin. *Am J Ophthalmol*. 2007 Jun;143(6):977-983. doi: 10.1016/j.ajo.2007.02.039. Epub 2007 Apr 24.
5. Arias L, Planas N, Prades S et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularisation secondary to pathological myopia: 6-month results. *Br J Ophthalmol*. 2008 Aug;92(8):1035-9. doi: 10.1136/bjo.2007.130260.
6. Tran THC, Fardeau C, Terrada C et al. Intravitreal bevacizumab for refractory choroidal neovascularization (CNV) secondary to uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(12):1685-1692.
7. Wu L., Evans T., Saraiva M. et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53:57-60.
8. Nowilaty S.R., Bouhaimed M. et al. Photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularisation in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 2006 Aug; 90(8): 982–986. doi: 10.1136/bjo.2006.091538.