

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ МИКРОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ СУБМАКУЛЯРНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ

Босов Э.Д.¹, Файзрахманов Р.Р.¹, Богданова В.А.¹, Егорова А.И.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: violbogdanova@gmail.com

Аннотация. Возрастная макулярная дегенерация в современном мире является одной из лидирующих проблем, ведущих к слепоте. Это быстро прогрессирующее заболевание, которое характеризуется поражением центральной зоны сетчатки. Цель исследования - провести оценку морфологических и функциональных параметров сетчатки после хирургического лечения субмакулярных кровоизлияний на фоне антивазопролиферативной терапии у пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Исследование проводилось на базе Центра офтальмологии НМХЦ им. Пирогова (г. Москва). В него были включены 90 человек с активной формой возрастной макулярной дегенерации. Средний возраст пациентов составил $71,3 \pm 8,5$ лет, среди которых 50 женщин в возрасте от 61 до 82 лет и 40 мужчин от 74 до 78 лет. Обоснованием применения в данной работе стратегии «treat and extend» является возможность использования меньшего количества интравитреальных инъекций по сравнению с фиксированной схемой, дающей аналогичные результаты зрительных функций. Можно сделать вывод, что сохранение стекловидного тела во время малоинвазивного витреоретинального вмешательства позволяет придерживаться режима treat and extend без уменьшения межинъекционного интервала.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, витреоретинальная хирургия, субмакулярное кровоизлияние, сетчатка, слепота, терапия.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF ANTIANGIOGENIC THERAPY IN PATIENTS AFTER MICROINVASIVE SURGERY OF SUBMACULAR HEMORRHAGES

Bosov E.D.¹, Fayzrakhmanov R.R.¹, Bogdanova V.A.¹, Egorova A.I.¹

¹N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, e-mail: violbogdanova@gmail.com

Annotation. Age-related macular degeneration in the modern world is one of the leading problems leading to blindness. It is a rapidly progressive disease characterized by damage to the central area of the retina. The aim of the study was to evaluate the morphological and functional parameters of the retina after surgical treatment of submacular hemorrhages against the background of anti-vasoproliferative therapy in patients with a wet form of age-related macular degeneration. The study was conducted on the basis of the NMHC Ophthalmology Center. Pirogova (Moscow). It included 90 people with an active form of age-related macular degeneration. The average age of the patients was 71.3 ± 8.5 years, including 50 women aged 61 to 82 years and 40 men aged 74 to 78 years. The rationale for the use of the "treat and extend" strategy in this work is the possibility of using fewer intravitreal injections compared to a fixed scheme that gives similar results of visual functions. It can be concluded that the preservation of the vitreous body during minimally invasive vitreoretinal intervention allows you to adhere to the "treat and extend" mode without reducing the inter-injection interval.

Keywords: age-related macular degeneration, vitreoretinal surgery, submacular hemorrhage, retina, blindness, therapy.

В современном мире продолжает расти заболеваемость возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). По данным демографического анализа, количество больных неоваскулярной формой ВМД составляет более 200 миллионов человек, а к 2040 году количество больных неоваскулярной ВМД вырастет на 57% [1]. Данное заболевание в ряде случаев может иметь осложненное течение с развитием субмакулярного кровоизлияния (СМК) (рис. 1). При условии отсутствия своевременного хирургического лечения происходят непоправимые изменения центральных отделов сетчатки, из-за прямого воздействия сгустка

крови на фоторецепторные слои [2]. При проведении витреоретинального вмешательства в период до 14 суток в 90% случаев удается добиться дислокации СМК и повышения зрительных функций до 0.3-0.7 в отдаленном периоде (рис. 2) [3-5].

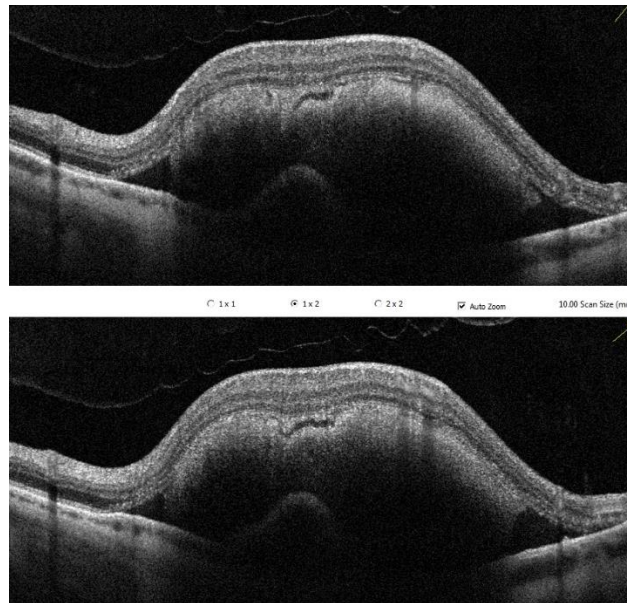


Рис. 1. Субмакулярное кровоизлияние до витреоретинального вмешательства

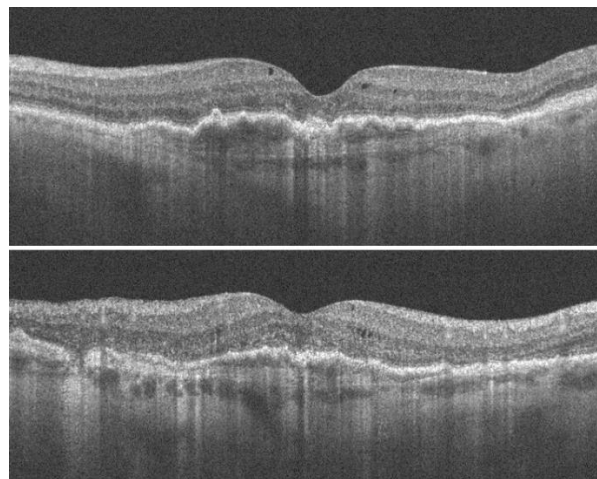


Рис. 2. Субмакулярное кровоизлияние после витреоретинального вмешательства

Важно отметить, что СМК является осложнением течения ВМД, поэтому субмакулярная хирургия не является патогенетическим лечением. Существующие на сегодняшний день техники витреоретинального вмешательства включают выполнение витреэктомии и субмакулярного введения фибринолитических препаратов и/или стерильного воздуха [3-5]. При выборе стратегии лечения необходимо опираться на комбинированную методику транслокации СМК и отсроченной антиангиогенной терапии [6; 7]. До конца не установлено, как выбор хирургической тактики повлияет на активность хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) и фармакокинетику анти-VEGF (vascular endothelial growth factor) препаратов. Важно, что отсутствие проведения витреэктомии потенциально

позволяет пролонгировать действие антивазопролиферативных молекул, что может стать преимуществом [8]. В глазу без стекловидного тела происходит сокращение периода полувыведения лекарственных форм и межинъекционного интервала [8]. Необходимость в высокоэффективной антиангиогенной терапии подтверждается уменьшением частоты рецидивов СМК на фоне улучшения морфофункциональных результатов [4].

Также остаются нерешенными вопросы выбора оптимального режима антиангиогенной терапии у пациентов, перенесших СМК. В существующих исследованиях не было установлено максимального интервала между интравитреальными инъекциями с учетом повышенного риска рецидива субфовеальных геморрагий [9]. Зарубежными авторами отмечено, что развитие повторного СМК происходит спонтанно в любой временной интервал даже на фоне стабильной клинической картины [10]. В связи с ранее описанными факторами безопасными являются проактивные режимы антиангиогенной терапии, включающие регулярные мониторинговые визиты [11]. Таким образом, остаются нерешенными вопросы о выборе наиболее эффективной стратегии лечения пациентов, перенесших хирургию по поводу СМК на фоне активной ВМД.

Цель исследования

Оценить морфофункциональные параметры сетчатки после антивазопролиферативной терапии у пациентов с активной формой ВМД после малоинвазивного хирургического лечения СМК.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование на базе Центра офтальмологии НМХЦ им. Пирогова (г. Москва) были включены 90 человек с активной формой ВМД. Средний возраст пациентов составил $71,3 \pm 8,5$ лет, среди которых 50 женщин в возрасте от 61 до 82 лет и 40 мужчин от 74 до 78 лет. Критерии невключения: наличие фиброваскулярных изменений сетчатки по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) или географической атрофии, максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ) $<0,1$. Период наблюдения составил 12 месяцев. Пациенты были разделены на две группы:

1-я группа - 50 пациентов (50 глаз) – пациенты, ранее перенесшие малоинвазивную хирургию по поводу СМК площадью более 5 диаметров диска зрительного нерва на фоне активной формы ВМД с полной транслокацией геморрагического компонента из зоны фовеа;

2-я группа - 40 пациентов (40 глаз) – пациенты без наличия СМК, которым ранее не выполнялась малоинвазивная хирургия и антивазопролиферативная терапия.

В обеих группах проводилось лечение антивазопролиферативными препаратами с тремя ежемесячными загрузочными инъекциями с последующим ведением в режиме treat and extend. В первой группе пациентов проводилась малоинвазивная хирургия СМК, которая

заключалась в проведении двухпортовой 27 G хирургии без витреоэктомии с контролируемым введением раствора рекомбинантной проурокиназы через канюлю 38 G субретинально с последующей тампонадой витреальной полости на 20% газовой смеси [12]. Выполнение первой загрузочной интравитреальной инъекции анти-VEGF препарата проводилось в период с 14-го по 30-й день после проведенного витреоретинального вмешательства.

Пациентам до и после хирургического вмешательства выполнялись базовые офтальмологические обследования, включающие визометрию с определением МКОЗ, биомикроскопию, непрямую офтальмоскопию. Морфологические параметры оценивались с помощью данных оптической когерентной томографии (ОКТ): центральная толщина сетчатки (ЦТС) - расстояние между базальной и внутренней пограничной мембраной сетчатки в зоне фовеа; элевация пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) – расстояние между базальной мембраной и внутренней поверхностью пигментного листка; целостность слоя ПЭС в пределах окружности диаметром 1500 мкм, соответствующей зоне фовеа; целостность эллипсоидной зоны фоторецепторов в зоне фовеа. Микропериметрия со стратегией тестирования 4–2 с из 68 стандартных паттернов применялась для исследования функциональных параметров. Оценка всех параметров проводилась до лечения и затем каждые 2 месяца на протяжении 1 года.

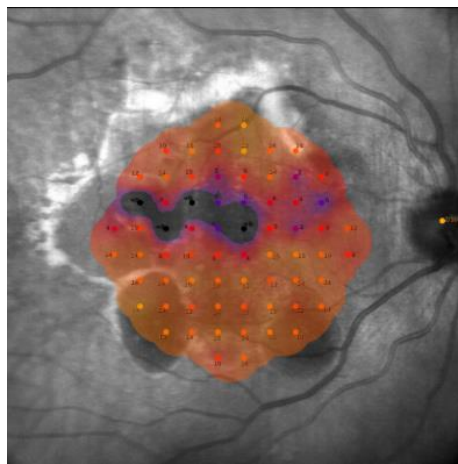


Рис. 3. Микропериметрия при субмакулярном кровоизлиянии

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы IBM SPSS Statistics 23. Для определения различий между полученными результатами в различные сроки наблюдения относительно исходных значений в каждой группе применялся Т–критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средние показатели МКОЗ до начала антиангиогенной терапии в 1-й и 2-й группах составили $0,37 \pm 0,15$ и $0,47 \pm 0,12$ соответственно. Последующая оценка остроты зрения

проводилась через 2 месяца после первой инъекции, была продемонстрирована прибавка зрительных функций до $0,47 \pm 0,17$ и $0,62 \pm 0,15$ в 1-й и 2-й группе соответственно. На 4-м месяце отмечалась депрессия функциональных показателей до $0,40 \pm 0,12$ в 1-й группе, что соответствует периоду увеличения межинъекционного интервала. При последующем контроле наблюдалось стабильное течение с незначительным снижением остроты зрения до $0,4 \pm 0,1$ к концу первого года наблюдения. При этом результаты 2-й группы демонстрировали постепенную прибавку МКОЗ до $0,68 \pm 0,13$ ($p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы) до 12 месяцев наблюдения без резкого снижения данного показателя (рис. 4).

При анализе данных, полученных при микропериметрии, в обеих группах продемонстрировано постепенное повышение данного показателя от исходных $17,6 \pm 4$ и $21,4 \pm 3,5$ до $19,1 \pm 3,2$ и $25,2 \pm 4,1$ ($p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы) в 1-й и 2-й группах соответственно к концу 12 месяцев.

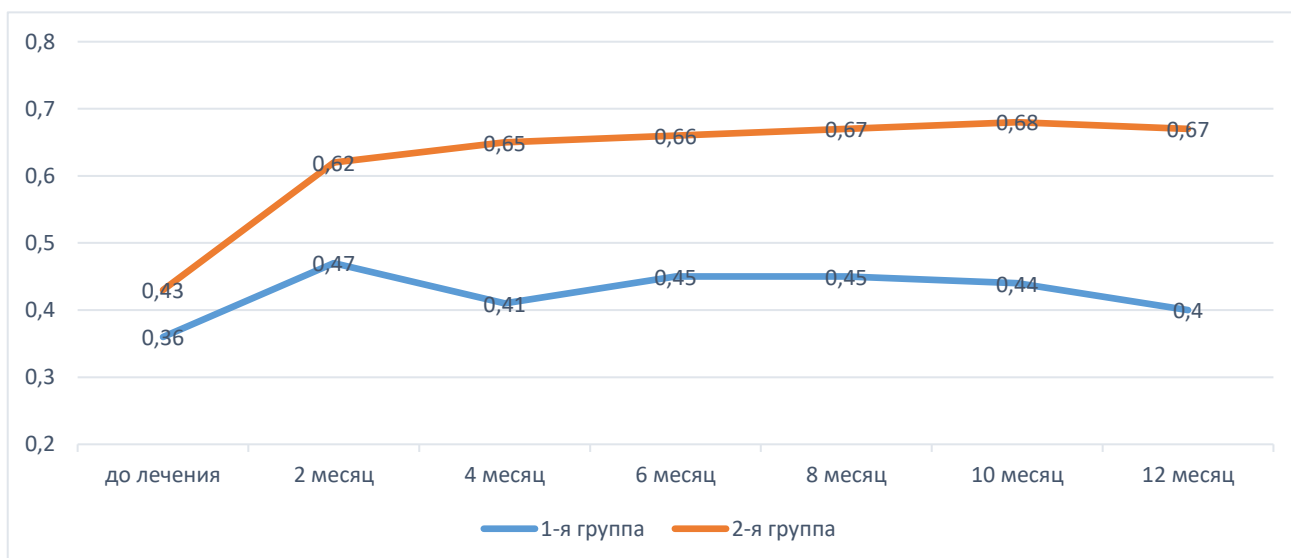


Рис. 4. Сравнительная динамика остроты зрения в течение 12 месяцев наблюдения локусов. При сравнении во 2-й группе наличие зон из 3 и более локусов только у 4% пациентов, а в большинстве случаев наблюдались только выпадения единичных участков

При анализе данных ОКТ отмечалось изменение ЦТС в обеих группах при исходном значении: в 1-й - $623,1 \pm 128,5$ мкм, а во 2-й - $579,3 \pm 113,9$ мкм. Продолжающаяся рецессия толщины центрального отдела сетчатки достигла показателей $298 \pm 73,9$ в 1-й группе и $271 \pm 69,7$ мкм ($p > 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы) на 6-м месяце и затем имело стабильное течение на весь период наблюдения в обеих группах. По окончании 1 года изменения ЦТС достигли значений $294 \pm 74,7$ в 1-й группе и $269 \pm 69,1$ мкм ($p > 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы) в 1-й и 2-й группе соответственно. У двух пациентов во 2-й группе и одного в 1-й была выявлена резистентность к вводимому анти-VEGF препарату без значительного изменения ЦТС.

Было также проанализировано среднее количество интравитреальных инъекций за год, которое составило в 1 группе 6,4 а во второй 5,7. При этом в 1-й группе отмечалось 2 случая рецидива СМК у пациентов с превышением рекомендованных 14 суток начатой антиангиогенной терапии после витреоретинального вмешательства.

При обработке данных об изменении интервалов между интравитреальными инъекциями было установлено, что пациенты 1-й группы оставались на режиме q8 в 30% случаев, а в 53% и в 17% удалость увеличить промежуток до q12 и q16 соответственно. Согласно полученным результатам, во 2-й группе интервалы соответствовали: q8 – 20%; q12 – 32%; q16 – 48% случаев. На сегодняшний день имеется ряд научных работ, подтверждающих достижение наилучших морфофункциональных результатов после макулярной хирургии с полной элиминацией геморрагического компонента [3; 4]. Однако в публикациях не было проанализировано влияние витреоретинального вмешательства на дальнейшее течение ВМД при сохраненном стекловидном теле [12].

В данном исследовании выбор стратегии treat and extend обоснован меньшим количеством интравитреальных инъекций по сравнению с фиксированной, дающей аналогичные результаты зрительных функций, а также лучшей прибавкой МКОЗ в сравнении с режимом pro re nata [11; 13]. Кроме того, наши данные подтверждают предположение о влиянии на остроту зрения прогрессирования атрофических изменений пигментного эпителия сетчатки [9; 14].

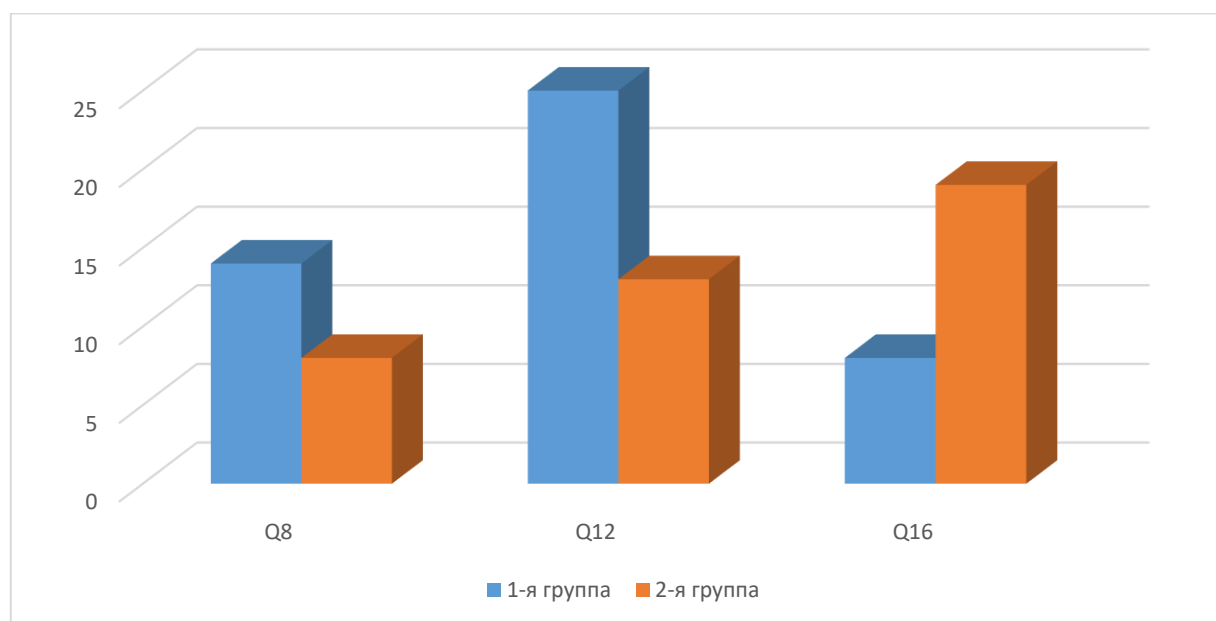


Рис. 5. Сравнение достигнутого интервала между интравитреальными инъекциями на 12-м месяце

В проведенном исследовании был выполнен сравнительный анализ результатов антивазопролиферативной терапии у пациентов после успешной транслокации СМК на фоне активной ВМД. Ряд авторов в своих исследованиях достигали наилучших морфологических и

функциональных результатов после макулярной хирургии с полным удалением геморрагического компонента. Используемая в ранних исследованиях малоинвазивная техника не предусматривает удаление ХНВ, что требует продолжения антиангиогенной терапии. При этом за время исследования не было выявлено значимых изменений со стороны витреомакулярного профиля.

У 1-й группы пациентов не потребовалось значительного сокращения интервалов между плановыми инъекциями. Однако меньшее количество пациентов достигают максимального интервала, а почти треть всех пациентов вынуждены получать интравитреальные введения каждые 2 месяца. По этой же причине пациентам в среднем потребовалось на 0,7 инъекции в год больше по сравнению со 2-й группой. Также отмечено снижение МКОЗ в 1-й группе на 4-м месяце, что соответствует периоду увеличения межинъекционного периода, который, вероятно, превышает сроки активации ХНВ. Исходя из этого, оптимальным является постепенное расширение интервалов не более чем на 2 недели.

Также при обработке данных пациенты 1-й группы продемонстрировали статистически значимо более низкие показатели МКОЗ. Ранее упомянутые деструктивные воздействия крови на фоторецепторы, вероятно, играют ключевую роль в ограничении дальнейшего роста зрительных функций. Немаловажно, что пациенты обеих групп имели схожие показатели ЦТС, однако этот показатель не коррелировал с конечной МКОЗ.

Хочется отметить, что успешная хирургия без витреоэктомии по поводу СМК позволяет придерживаться стандартизированной стратегии лечения больных с активной формой ВМД.

Заключение

Сохранение стекловидного тела во время витреоретинального вмешательства позволяет придерживаться режима treat and extend без уменьшения межинъекционного интервала. Это напрямую влияет на положительный комплаенс между пациентом и врачом и повышает приверженность к терапии. Соблюдение принципов проактивного ведения антиангиогенной терапии и регулярного мониторинга позволяет добиться улучшения морфофункциональных результатов после витреоретинального вмешательства. Несмотря на различия между группами, пациенты после макулярной хирургии могут получать лечение в стандартном режиме без значимых осложнений.

Список литературы

1. Wong W.L., Su X., Li X., Cheung C.M., Klein R., Cheng C.Y., Wong T.Y. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic

review and meta-analysis // *Lancet Glob Health*. 2014. Vol. 2(2). P. e106- e116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.

2. Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М., Босов Э.Д., Суханова А.В., Миронов А.В. Патоморфология субмакулярного кровоизлияния (обзор) // *Саратовский научно-медицинский журнал* 2021. Т. 17 (1). С. 28-32.

3. Овчинникова А.Д., Миронов А.В., Дулгиеру Т.О. Хирургическое лечение массивных субмакулярных кровоизлияний при влажной форме возрастной макулодистрофии с автоматизированной субретинальной инъекцией // *Офтальмохирургия*. 2020. № 4. С. 43–49.

4. Файзрахманов Р.Р., Босов Э.Д., Шишкин М.М., Суханова А.В. Изменение морфофункциональных показателей сетчатки при хирургии субмакулярных кровоизлияний // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021. Т. 17, № 2. С. 388-392.

5. Stanescu-Segall D., Balta F., Jackson T.L. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature // *Surv Ophthalmol*. 2016. Vol. 61(1). P. 18-32. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.04.004.

6. Kim J.H., Kim C.G., Lee D.W. Intravitreal aflibercept for submacular hemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020. Vol. 258(1). P. 107-116. DOI: 10.1007/s00417-019-04474-0.

7. Охоцимская Т.Д., Зайцева О.В. Афлиберцепт в результате последствий сетчатки. Обзор научных исследований // *Российский офтальмологический журнал*. 2017. № 10 (2). С. 103-111. DOI: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111.

8. Haritoglou C., Boneva S., Schultheiss M., Sebag J., Binder S. Vitreoretinale Chirurgie bei altersabhängiger Makuladegeneration // *Die Ophthalmologie*. 2023. Vol. 120(10). P. 1004-1013. DOI: 10.1007/s00347-023-01933-2.

9. Treumer F., Wienand S., Purtskhvanidze K., Roeder J., Hillenkamp J. The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of rtPA and anti-VEGF // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017. Vol. 255(6). P. 1115-1123. DOI: 10.1007/s00417-017-3620-2.

10. Matsunaga D.R., Su D., Sioufi K., Obeid A., Wibbelsman T., Ho A.C., Regillo C.D. The Timing of Large Submacular Hemorrhage Secondary to Age-Related Macular Degeneration Relative to Anti-VEGF Therapy // *Ophthalmol. Retina*. 2021. Vol. 5(4). P. 342-347. DOI: 10.1016/j.oret.2020.07.028.

11. Okada M., Kandasamy R., Chong E.W., McGuinness M., Guymer R.H. The Treat-and-Extend Injection Regimen Versus Alternate Dosing Strategies in Age-related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-analysis // *Am. J. Ophthalmol*. 2018. Vol. 192. P. 184-197. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.05.026.

12. Edington M., Connolly J., Chong N.V. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in vitrectomized versus non-vitrectomized eyes // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017. Vol. 13(12). P. 1217-1224. DOI: 10.1080/17425255.2017.1404987.
13. Файзрахманов Р.Р., Босов Э.Д., Карпов Г.О., Богданова В.А. Способ малоинвазивной коррекции субмакулярных кровоизлияний // Патент № 2788357 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61F 9/007. № 2022111518: заявл. 27.04.2022: опубл. 17.01.2023 / заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.
14. Файзрахманов Р.Р., Босов Э.Д., Богданова В.А., Ваганова Е.Е., Сехина О.Л. Морфофункциональные особенности пигментного эпителия сетчатки в норме и при возрастной макулярной дегенерации // *Офтальмохирургия.* 2023. № 3. С. 106-111. DOI: 10.25276/0235-4160-2023-3-106-111.