

## ОСОБЕННОСТИ АНТИВАЗОПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ СУБМАКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ С СОХРАНЕНИЕМ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА

Босов Э.Д., Богданова В.А., Сараева С.Н.\*

ФГБУ Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Москва

DOI: 10.25881/20728255\_2024\_19\_4\_S1\_103

**Резюме.** Обоснование: 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: провести оценку морфологических и функциональных параметров сетчатки после хирургического лечения субмакулярных кровоизлияний на фоне антивазопролиферативной терапии у пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации.

Материалы и методы: 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.

Заключение: 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.

### Обоснование

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].

Важно отметить, что СМК является осложнением течения ВМД, поэтому субмакулярная хирургия не является патогенетическим лечением. Существующие на сегодняшний день техники витреоретинального вмешательства включают выполнение витреоектомии и субмакулярного введения фибринолитических препаратов и/или стерильного воздуха [3–5]. При выборе стратегии лечения необходимо опираться на комбини-

### FEATURES OF ANTIVASOPROLIFERATIVE THERAPY AFTER SUBMACULAR SURGERY WITH VITREOUS PRESERVATION

Bosov E.D., Bogdanova V.A., Saraeva S.N.\*

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow

**Abstract.** Rationale: 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.

Objective: 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.

Methods: The study was conducted on the basis of the Ophthalmology Center NMHC named by Pirogov (Moscow). It included 90 participants with an active form of age-related macular degeneration. The average age of the patients was  $71.3 \pm 8.5$  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.

Conclusion: 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.

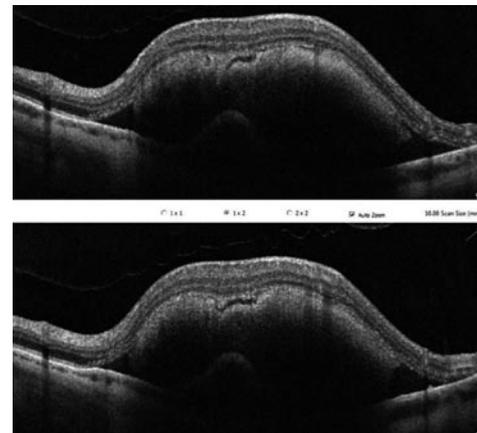


Рис. 1. Субмакулярное кровоизлияние до витреоретинального вмешательства.

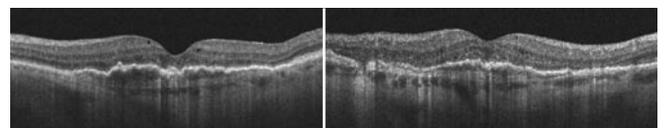


Рис. 2. Субмакулярное кровоизлияние после витреоретинального вмешательства.

\* e-mail: saraevasn@gmail.com

рованную 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 витреоектомии 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 витреоектомии с контролируемым введением раствора рекомбинантной проурокиназы через канюлю 38 G субретинально с последующей тампонадой витреальной полости на 20% газозвушной смесью [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.

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  $p < 0,05$ .

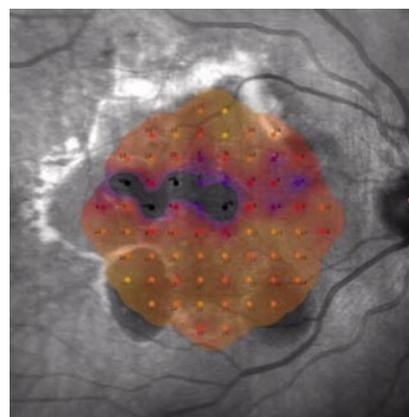
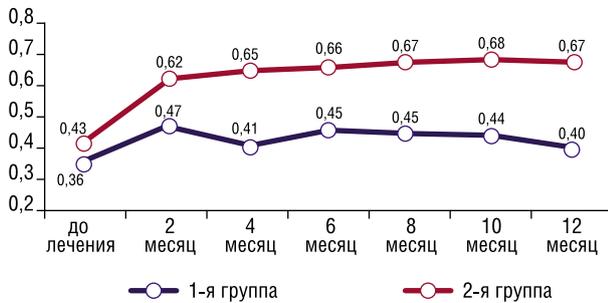
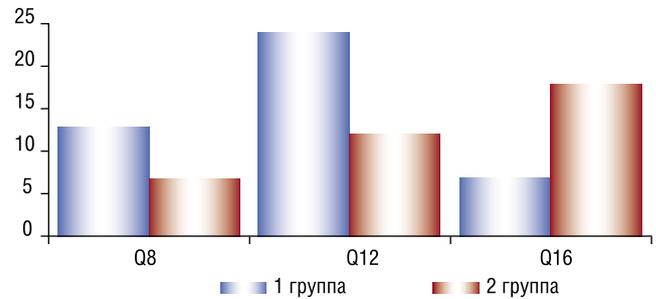


Рис. 3. Микропериметрия при субмакулярном кровоизлиянии.



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



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

## Результаты и 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.

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 превышени-

ем 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; 14]. Кроме того, наши данные подтверждают предположение о влиянии на остроту зрения прогрессирования атрофических изменений пигментного эпителия сетчатки [9; 15].

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 вве-

дения 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 витреоректомии 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.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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;2(2):e106-e116. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1).
- 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. [Fajzrahmanov R.R., Shishkin M.M., Bosov E.D., Suhanova A.V., Mironov A.V. Patomorfologiya submakulyarnogo krovoizliyaniya (obzor) // Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. 2021;17 (1): 28-32.] (In Russ.)
- Овчинникова А.Д., Миронов А.В., Дулгьеру Т.О. Хирургическое лечение массивных субмакулярных кровоизлияний при влажной форме возрастной макулодистрофии с автоматизированной субретинальной инъекцией. *Офтальмохирургия*. 2020;4:43-49. [Ovchinnikova A.D., Mironov A.V., Dulgieru T.O. Hirurgicheskoe lechenie massivnyh submakulyarnykh krovoizliyanij pri vlazhnoj forme vozrastnoj makulodistrofii s avtomatizirovannoj subretinal'noj in'ekciej. *Oftal'mohirurgiya*. 2020;4: 43-49.] (In Russ.) <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-4-43-49>
- 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;17(2):388-392. [Fajzrahmanov R.R., Bosov E.D., Shishkin M.M., Suhanova A.V. Izmenenie morfofunkcional'nyh pokazatelej setchatki pri hirurgii submakulyarnykh krovoizliyanij // Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. 2021;17(2):388-392.] (In Russ.) <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-87-93>
- Stanescu-Segall D., Balta F., Jackson T.L. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(1):18-32. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.04.004>
- 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;258(1): 107-116. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04474-0>
- Охоцимская Т.Д., Зайцева О.В. Аfliберцепт в результате последствий сетчатки. Обзор научных исследований. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(2): 103-111. [Okhotsimskaya T.D., Zaitseva O.V. Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A review of clinical studies. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017;10(2):103-111.] (In Russ.) <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111>
- Haritoglou C., Boneva S., Schultheiss M., Sebag J., Binder S. Vitreoretinale Chirurgie bei altersabhängiger Makuladegeneration. *Die Ophthalmologie*. 2023;120(10): 1004-1013. <https://doi.org/10.1007/s00347-023-01933-2>
- 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;255(6): 1115-1123. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3620-2>
- 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;5(4): 342-347. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.07.028>
- 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;192: 184-197. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.05.026>
- 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;13(12): 1217-1224. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1404987>
- Файзрахманов Р.Р., Босов Э.Д., Карпов Г.О., Богданова В.А. Способ малоинвазивной коррекции субмакулярных кровоизлияний // Патент No 2788357 С1 Российская Федерация. МПК А61В 17/00, А61F 9/007. No 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.
- Босов Э.Д., Файзрахманов Р.Р., Карпов Г.О., Калинин М.Е., Миронов А.В. Морфофункциональная результативность оперативного лечения субретинальных геморрагий. Современные технологии в офтальмологии. 2022;1(41): 23-27. [Bosov E.D., Fajzrahmanov R.R., Karpov G.O., Kalinin M.E., Mironov A.V. Morfofunkcional'naya rezul'tativnost' operativnogo lecheniya subretinal'nyh gemorragij. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2022;1(-41): 23-27.] (In Russ.) <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2022-1-23-27>
- 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;3:106-111. [Fajzrahmanov R.R., Bosov E.D., Bogdanova V.A., Vaganova E.E., Sekhina O.L. Morfofunkcional'nye osobennosti pigmentnogo epiteliya setchatki v norme i pri vozrastnoj makulyarnoj degeneracii. *Oftal'mohirurgiya*. 2023;3:106-111.] (In Russ.) <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2023-3-106-111>