

# ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ПИГМЕНТНОГО ЛИСТКА СЕТЧАТКИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ ХИРУРГИИ СУБМАКУЛЯРНЫХ КРОВОИЗИЛИЯНИЙ

Босов Э.Д.\*, Калинин М.Е., Карпов Г.О., Богданова В.А.

DOI: 10.25881/20728255\_2022\_17\_4\_S1\_25

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

**Резюме.** Обоснование: Возрастная макулярная дегенерация — заболевание, угрожающее полной потерей зрения у лиц пожилого возраста. Развитие хориоидальной неоваскуляризации в некоторых случаях приводит к выходу крови в субмакулярное пространство. В долгосрочной перспективе пациенты с субмакулярными кровоизлияниями имеют необратимую потерю зрения на фоне дегенеративно-атрофических изменений наружных слоев сетчатки.

Цель: определить изменения морфофункциональных параметров сетчатки у пациентов с субмакулярным кровоизлиянием на фоне возрастной макулярной дегенерации в зависимости от длительности изменения анатомических показателей пигментного листка.

Методы: В зависимости от выбора хирургического лечения пациенты разделены на две группы в зависимости от длительности течения возрастной макулярной дегенерации: 1-я группа (24 пациента/24 глаза) — субмакулярные кровоизлияния при впервые диагностированной возрастной макулярной дегенерации; 2-я группа (19 пациентов/19 глаз) — субмакулярные кровоизлияния с установленным диагнозом возрастной макулярной дегенерации более 12 мес. В обеих группах выполняли комбинированное лечение, включающее субретинальное введение раствора рекомбинантной проурокиназы и тампонаду гексафторэтаном с последующей антивазопролиферативной терапией.

Результаты: После витреоретинального вмешательства продемонстрировано уменьшение показателей центральной толщины сетчатки в 1-й и 2-й группе на 61% и 53% от исходных значений, а размеры отслойки пигментного эпителия сетчатки — на 70% и 60% соответственно. На фоне проводимой тактики лечения во всех случаях удалось достигнуть дислокации субмакулярного кровоизлияния в 89% случаев и значительно нивелировать геморрагическую отслойку пигментного листка независимо от площади и объема кровоизлияния. В период до 1 года в обеих группах продемонстрировано повышение остроты зрения, однако по окончании 12-месячного наблюдения в 1-й группе наблюдалась стабилизация зрительных функций, а во 2-й достоверное уменьшение зрительных функций до  $0,1 \pm 0,04$ .

Заключение: Комбинированное лечение пациентов с субмакулярными кровоизлияниями на фоне возрастной макулярной дегенерации, включающее субретинальное введение тканевого активатора плазминогена на фоне антивазопролиферативной терапии, позволяет улучшить морфофункциональные результаты сетчатки. Однако долгосрочные перспективы зависят от состояния пигментного эпителия сетчатки и длительности течения возрастной макулярной дегенерации.

**Ключевые слова:** субмакулярное кровоизлияние; тканевой активатор плазминогена; пигментный эпителий сетчатки; возрастная макулярная дегенерация.

## Введение

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — заболевание, угрожающее полной потерей зрения у лиц пожилого возраста [1]. Развитие хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) в некоторых случаях приводит к выходу крови в субмакулярное пространство [2]. ВМД выявляется в 90% всех случаев с субфовеальными геморрагиями [3]. В долгосрочной перспективе пациенты с субмакулярными кровоизлияниями (СМК) имеют низкие функциональные показатели от 0,05 до 0,01 [3; 4].

## INFLUENCE OF CHANGES IN THE RETINAL PIGMENT LAYER ON MORPHOFUNCTIONAL RESULTS AFTER SURGERY FOR SUBMACULAR HEMORRHAGES

Bosov E.D.\*, Kalinin M.E., Karpov G.O., Bogdanova V.A.

Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

**Abstract.** Background: Age-related macular degeneration is a disease that threatens the complete loss of vision in the elderly. The development of choroidal neovascularization in some cases leads to the release of blood into the submacular space. In the long term, patients with submacular hemorrhages have irreversible vision loss due to degenerative-atrophic changes in the outer layers of the retina.

Aims: to determine changes in the morphological and functional parameters of the retina in patients with submacular hemorrhage against the background of age-related macular degeneration, depending on the duration of changes in the anatomical parameters of the pigment sheet.

Materials and methods: Depending on the choice of surgical treatment, patients were divided into two groups depending on the duration of the course of age-related macular degeneration: Group 1 (24 patients/24 eyes) — submacular hemorrhages with newly diagnosed age-related macular degeneration; group 2 (19 patients/19 eyes) — submacular hemorrhages with an established diagnosis of age-related macular degeneration for more than 12 months. In both groups, combined treatment was performed, including subretinal administration of a solution of recombinant prourokinase and tamponade with hexafluoroethane, followed by antivascular proliferative therapy.

Results: After vitreoretinal intervention, a decrease in the central retinal thickness in the 1st and 2nd groups was demonstrated by 61% and 53% of the initial values, and the size of the detachment of the retinal pigment epithelium — by 70% and 60%, respectively. Against the background of the ongoing treatment tactics, in all cases, it was possible to achieve dislocation of submacular hemorrhage in 89% of cases and significantly level the hemorrhagic detachment of the pigment sheet, regardless of the area and volume of hemorrhage. In the period up to 1 year in both groups, an increase in visual acuity was demonstrated, however, at the end of the 12-month follow-up, stabilization of visual functions was observed in group 1, and a significant decrease in visual functions to  $0.1 \pm 0.04$  was observed in group 2.

Conclusions: Combined treatment of patients with submacular hemorrhages associated with age-related macular degeneration, including subretinal administration of tissue plasminogen activator against the background of antivascular proliferative therapy, improves the morphofunctional results of the retina. However, long-term prospects depend on the state of the retinal pigment epithelium and the duration of the course of age-related macular degeneration.

**Keywords:** submacular hemorrhage; tissue plasminogen activator; retinal pigment epithelium; age-related macular degeneration.

Необратимая потеря зрения сопряжена со значительными дегенеративно-атрофическими изменениями наружных слоев сетчатки [5]. Повреждения фоторецепторного слоя сетчатки сопряжены с патоморфологическими изменениями пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), которые обуславливают низкие функциональные показатели после резорбции СМК [5]. Имеющиеся данные постулируют о наличии отслойки ПЭС в 25% случаев с наличием фиброваскулярной ткани среди пациентов с СМК на фоне ВМД [6; 7]. Среди пациентов с неоваску-

\* e-mail: bosov007@gmail.com

лярной ВМД, нарушение целостности ПЭС составляет 10–12,5% в ходе естественного течения и 2,8–24% на фоне антивазопролиферативной терапии [8]. В результате разрыва пигментного листка в 20–91% случаях при ВМД определяются сочетанные геморрагии над базальной мембраной и под фоторецепторными слоями сетчатки [9]. Согласно опубликованным данным субретинальное введение тканевого активатора плазминогена совместно с превмодислокацией достоверно приводит к перемещению сгустка из-под нейросенсорной части сетчатки и ПЭС [9–11].

### Цель

Определить изменения морфофункциональных параметров сетчатки у пациентов с субмакулярным кровоизлиянием на фоне возрастной макулярной дегенерации в зависимости от длительности изменения анатомических показателей пигментного листка.

### Методы

Исследование было включено 43 пациента (43 глаза) с СМК на фоне ВМД. Критериями включения являлись неоваскулярная ВМД, осложненная СМК выходящим за пределы сосудистых аркад с вовлечением фовеолярной ямки, продолжительностью симптомов не более 4 недель. Всем пациентам проводилось лечение, включающее витреоретинальную дислокацию СМК и интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза. В качестве витреоретинального вмешательства выполнялась двухпортовая 27 G хирургия с контролируемым субретинальным введением раствора рекомбинантной проурокиназы через канюлю 38 G и тампонадой гексафторэтаном на 20% от объема витреальной полости. После витреоретинального вмешательства всем пациентам была назначена антивазопролиферативная терапия в режиме «*treat and extend*». После лечения все пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности течения ВМД:

1-я группа (24 пациента/24 глаза) — СМК при впервые диагностированной ВМД.

2-я группа (19 пациентов/19 глаз) — СМК при ВМД с установленным диагнозом более 12 мес.

Стандартное офтальмологическое обследование выполняли до лечения, через 2 недели, через 6 и 12 месяцев после витреоретинального вмешательства. Всем пациентам на контрольных осмотрах проводили визометрию с определением МКОЗ, биомикроскопию, непрямую офтальмоскопию, ОКТ, фоторегистрацию глазного дна. Для реализации поставленной цели исследовали морфологические изменения по следующим параметрам ОКТ: центральная толщина сетчатки (ЦТС) — расстояние между базальной и внутренней пограничной мембраной сетчатки в центре фовеа; высота отслойки ПЭС — расстояние между базальной мембраной и листком пигментных клеток в наивысшей точке; целостность ПЭС в соответствии с выраженной диссоциацией клеток или дефектами слоя.

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

По окончании наблюдения на 12 месяце пациентам 1-й группы были выполнены в среднем  $3,2 \pm 1,1$ , а во 2-й  $4,5 \pm 0,7$  инъекций анти-VEGF препаратов после нагрузочной терапии. Все случаи, включенные в исследование, имели артификачные глаза.

По данным визометрии пациенты обеих групп до лечения имели сопоставимые показатели:  $0,05 \pm 0,01$  и  $0,04 \pm 0,01$  в 1-й и в 2-й соответственно. Зафиксированные показатели МКОЗ на контрольных обследованиях демонстрируют наилучшую прибавку через 2 недели до  $0,18 \pm 0,05$  в 1-й и  $0,15 \pm 0,03$  во 2-й группах с постепенным повышением и выходом на плато к 6 месяцу до  $0,3 \pm 0,1$  и  $0,2 \pm 0,05$  соответственно. По окончании 12-месячного периода наблюдения в 1-й группе продемонстрирована стабильная МКОЗ на прежних уровнях, а во 2-й достоверное уменьшение зрительных функций до  $0,1 \pm 0,04$  ( $p < 0,05$  по сравнению с 1-й группой).

До лечения центральная толщина сетчатки не отличалась между двумя группами и составила  $826,2 \pm 168,9$  в 1-й и  $778,7 \pm 151,9$  во 2-й группе. На протяжении всего периода наблюдения отмечалась депрессия данного показателя в 1-й и 2-й группе соответственно: через 2 недели  $323,6 \pm 54,1$  и  $363,4 \pm 71,6$ ; через 6 месяцев  $271,1 \pm 31,3$  и  $345,8 \pm 68,1$ ;  $231,3 \pm 22,4$  и  $305,2 \pm 57,6$  через год от начала лечения.

Перед витреоретинальным вмешательством средняя высота отслойки ПЭС составила  $167,2 \pm 79,9$  мкм в 1-й группе и  $184,4 \pm 85,1$  во 2-й, а при контрольном осмотре через 2 недели после хирургии отмечено максимальное снижение показателя до значений  $49,7 \pm 12,2$  и  $72,9 \pm 17,2$  мкм соответственно. На последующих этапах наблюдения в обеих группах продемонстрировано динамическое снижение отслойки пигментного листка до  $42,4 \pm 9,7$  в 1-й и  $69,4 \pm 13,1$  во 2-й группе — через полгода, а через 12 месяцев — до  $38,8 \pm 6,2$  и  $63,9 \pm 11,6$  соответственно. В 65% случаев отслойка ПЭС сопровождалась наличием суб- и интратретинальной жидкости без статистических отличий между группами пациентов.

При анализе данных, полученных с фундус-фото и ОКТ, наличие разрыва ПЭС удалось распознать в 58% ( $n = 25$ ) всех случаев, из которых 14 глаз в 1-й группе и 11 во 2-й. По окончании наблюдения все разрывы были блокированы. В 1-й группе в большинстве случаев наблюдалась миграция пигментных клеток в места дефекта пигментного листка. Во 2-й группе преобладали процессы закрытия за счет фиброзного компонента. После разрешения кровоизлияния наличие выраженной фиброза-

скулярной ткани под ПЭС преобладали во 2-й группе в 13 случаях (74%), а в 1-й обнаружены в 4 (17%) глазах.

Отслойка сетчатки, индуцированная субретинальным введением фибринолитика, полностью нивелируется в среднем через 12 часов с достижением полного прилегания. Дислокацию сгустка из зоны фовеа удалось добиться в 38 случаях в период 2–5 день после витреоретинального вмешательства.

### Заключение

Отслойка ПЭС является частым признаком у пациентов с неоваскулярной формой ВМД. В нашем исследовании частота выявления элевации пигментного листка в зоне фовеа составила 78%, а в 22% — наличие массивного сгустка не позволило визуализировать нижележащие отделы. В обеих группах отмечена высокая частота наличия геморрагического компонента под пигментным лепестком — 75% в 1-й и 84% во 2-й. Согласно полученным данным, после витреоретинального вмешательства продемонстрировано уменьшение показателей ЦТС в 1-й и 2-й группе на 61% и 53%, а размеры отслойки ПЭС — на 70% и 60% соответственно. На фоне проводимой тактики лечения во всех случаях удалось достигнуть дислокации СМК в 89% случаев и значительно нивелировать геморрагическую отслойку ПЭС независимо от площади и объема кровоизлияния. Также оценка анатомических показателей демонстрирует высокую частоту нарушения целостности ПЭС у пациентов с СМК. Наличие разрывов пигментного листка не позволяет добиться хороших зрительных функций даже после успешного комбинированного лечения. Также отмечено, что пациенты, у которых на ранних стадиях выявлена ВМД имеют наилучшие анатомо-функциональные прогнозы в долгосрочной перспективе. Полученные данные подтверждают депрессию зрительных функций среди пациентов с макулярными рубцово-атрофическими изменениями ПЭС при длительно существующей ВМД. Оценка МКОЗ во 1-й группе продемонстрировала лучшую прибавку по сравнению со 2-й группой, что также коррелирует с выраженными изменениями рубцового характера на месте ХНВ. Второй этап комбинированного лечения, включающий антивазопролиферативную терапию, продемонстрировал дальнейшую динамическую депрессию высоты ПЭС на фоне уменьшения активности ХНВ в обеих группах. Назначение проактивных режимов ингибиторов ангиогенеза после дислокации СМК затормозило формирование фиброзных рубцов. По истечению 12 месяцев наблюдения отмечено повышение МКОЗ у пациентов 1-й группы, при этом во 2-й удалось стабилизировать остроту зрения с тенденцией к ее снижению. Профилактический мониторинг патоморфологических изменений пигментного листка на фоне ВМД позволит на ранних этапах выявлять предикторы СМК.

В свете изложенного комбинированное лечение пациентов с СМК на фоне ВМД, включающее субретинальное введение тканевого активатора плазминогена

на фоне антивазопролиферативной терапии, позволяет улучшить морфофункциональные результаты сетчатки. Однако долгосрочные перспективы зависят от состояния ПЭС и длительности течения ВМД.

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

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sharma A, Kumar N, Singh S, Regillo CD, Freund KB. Management of Fluid in Neovascular Age-related Macular Degeneration: To Mop it, to Dab it, or to Leave it? *Retina*. 2020;Aug;40(8):1451–1455. doi: 10.1097/IAE.00000000-00002870.
- Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG. Characteristics of submacular hemorrhages in age-related macular degeneration. *Optom. Vis. Sci.* 2017;94:556–563.
- Bopp S. Subretinale Blutungen. Spontanverlauf und Stadieneinteilung [Subretinal hemorrhage. Natural course and staging]. *Ophthalmologie*. 2012 Jul;109(7):635–43. German. doi: 10.1007/s00347-012-2563-6.
- Файзрахманов Р.Р., Босов Э.Д., Шишкин М.М., Воропаев В.Ю., Суханова А.В., Чехонин Е.С., Миронов А.В. Современные аспекты терапии субмакулярных кровоизлияний на фоне макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(2):87–93. [Fajzrahmanov RR, Bosov ED, Shishkin MM, Voropaev VYu, Sukhanova AV, Chekhonin ES, Mironov AV. Modern aspects of the treatment of submacular hemorrhages secondary to macular degeneration. *Vestnik Oftalmologii*. 2022;138(2):87–93. (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma202213802187.
- Файзрахманов, Р. Р. Влияние эндотампонады на функциональный результат после витрэктомии по поводу регматогенной отслойки сетчатки / Р. Р. Файзрахманов, А. В. Суханова // Современные технологии в офтальмологии. — 2022. — № 1(41). — С. 137–143. [Fajzrahmanov, R. R. Vlijanie jendotamponady na funkcional'nyj rezul'tat posle vitrektomii po povodu regmatogennoj otsojki setchatki / R. R. Fajzrahmanov, A. V. Suhanova // Sovremennye tehnologii v oftal'mologii. — 2022. — № 1(41). — S. 137–143. doi: 10.25276/2312-4911-2022-1-137-143. (In Russ.).] doi: 10.25276/2312-4911-2022-1-137-143.
- Li M, Dolz-Marco R, Messinger JD, Ferrara D, Freund KB, Curcio CA. Neurodegeneration, gliosis, and resolution of haemorrhage in neovascular age-related macular degeneration, a clinicopathologic correlation. *Eye (Lond)*. 2021;35(2):548–558. doi:10.1038/s41433-020-0896-y.
- 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 Jun;255(6):1115–1123. doi: 10.1007/s00417-017-3620-2.
- Изменение морфофункциональных показателей сетчатки при хирургии субмакулярных кровоизлияний / Э. Д. Босов, Р. Р. Файзрахманов, Г. О. Карпов, М. М. Шишкин, А. В. Суханова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2021. — Т. 17. — № 2. — С. 388–392. [Izmenenie morfofunkcional'nyh pokazatelej setchatki pri hirurgii submakuljarnyh krovoizlijanij / R. R. Fajzrahmanov, Je. D. Bosov, M. M. Shishkin, A. V. Suhanova // Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. — 2021. — T. 17. — № 2. — S. 388–392. (In Russ.).]
- Sastre Ibáñez M, Martínez Rubio C, Molina Pallette R, et al. Retinal pigment epithelial tears. *J Fr Ophtalmol*. 2019;42(1):63–72. doi: 10.1016/j.jfo.2018.04.017.
- Морфофункциональная результативность оперативного лечения субретинальных геморрагий / Э. Д. Босов, Р. Р. Файзрахманов, Г. О. Карпов [и др.] // Современные технологии в офтальмологии. — 2022. — № 1(41). — С. 23–27. [Morfofunkcional'naja rezul'tativnost' operativnogo lechenija subretinal'nyh gemorragij / Je. D. Bosov, R. R. Fajzrahmanov, G. O. Karpov [i dr.] // Sovremennye tehnologii v oftal'mologii. — 2022. — № 1(41). — S. 23–27. (In Russ.).] doi: 10.25276/2312-4911-2022-1-23-27.
- Влияние хирургического лечения субмакулярных кровоизлияний на морфофункциональные результаты / Э. Д. Босов, Р. Р. Файзрахманов, Г. О. Карпов [и др.] // Отражение. — 2022. — № 1(13). — С. 27–31. doi: 10.25276/2686-6986-2022-1-27-31. [Vlijanie hirurgicheskogo lechenija submakuljarnyh krovoizlijanij na morfofunkcional'nye rezul'taty / Je. D. Bosov, R. R. Fajzrahmanov, G. O. Karpov [i dr.] // Otrazhenie. — 2022. — № 1(13). — S. 27–31. (In Russ.).] doi:10.25276/2686-6986-2022-1-27-31.