

УДК: 617.735-007.23.

Файзрахманов Р.Р., Босов Э.Д., Бабаева Д.Б.

ЗАВИСИМОСТЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИИ СУБМАКУЛЯРНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ ОТ ИЗМЕНЕНИЙ ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

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.

Материал и методы

В зависимости от выбора хирургического лечения пациенты разделены на две группы в зависимости от длительности течения возрастной макулярной дегенерации: I группа (24 пациента/24 глаза) – субмакулярные кровоизлияния при впервые диагностированной возрастной макулярной дегенерации; II 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 груп-

пе 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

Fayzrəhmanov R.R., Bosov E.D., Babayeva D.B.

TOR QIŞANIN PİQMENT EPİTELİNDƏKİ DƏYİŞİKLİKLƏRİN CƏRRAHİ SUBMOLEKULYAR QANSIZMALARIN MORFOFUNKSIONAL NƏTİCƏLƏRİNDƏN ASILILIĞI

XÜLASƏ

Məqsəd – piqment təbəqəsinin anatomik parametrlərinin dəyişmə müddətindən asılı olaraq yaşa bağlı makula degenerasiyası fonunda submakulyar

qansızması olan xəstələrdə tor qişanın morfoloji və funksional parametrlərində dəyişiklikləri müəyyən etmək.

Material və metodlar

Cərrahi müalicənin seçimindən asılı olaraq xəstələr yaşa bağlı makulyar degenerasiyanın gedişatının müddətindən asılı olaraq iki qrupa bölünmüşdür: I qrup (24 xəstə/24 göz) – ilk dəfə diaqnoz qoyulmuş yaşa bağlı makula degenerasiyası zamanı submakulyar qansızmalar; II qrup (19 xəstə/19 göz) – 12 aydan çox yaşa bağlı makula degenerasiya diaqnozu təyin edilmiş submakulyar qansızmalar. Hər iki qrupda rekombinant prourokinaz məhlulunun subretinal yeridilməsi və heksafloroetan ilə tamponadanın tətbiqi, ardınca antivazoproliferativ terapiya daxil olmaqla kombinəedilmiş müalicə aparılmışdır.

Nəticə

Vitreoretinal müdaxilədən sonra I və II qruplarda tor qişanın mərkəzi qalınlığında ilkin göstəricilərin 61% və 53%, tor qişanın piqment epitelinin qopmasının ölçüsündə isə müvafiq olaraq 70% və 60% azalma nümayiş etdirilmişdir. Davam edən müalicə taktikasının fonunda, bütün hallarda, 89%

hallarda submakulyar qansızmanın dislokasiyasına nail olmaq və qansızmanın sahəsindən və həcmindən asılı olmayaraq, piqment təbəqəsinin hemorragik qopmasını əhəmiyyətli dərəcədə düzəltmək mümkün olmuşdur. Hər iki qrupda 1 ilə qədər olan dövrdə görmə itiliyində artım qeyd edilmişdir, lakin 12 aylıq müşahidənin sonunda I qrupda görmə funksiyalarının sabitləşməsi, II qrupda isə $0,1 \pm 0,04$ -ə qədər görmə funksiyalarının əhəmiyyətli dərəcədə azalması müşahidə edilmişdir.

Yekun

Antivazoproliferativ terapiya və toxuma plazminogen aktivatorunun subretinal yeridilməsi daxil olmaqla kombinəedilmiş müalicə yaşla bağlı makula degenerasiyası fonunda submakulyar qansızması olan xəstələrdə tətbiqi retinanın morfofunksional nəticələrini yaxşılaşdırmağa imkan verir. Bununla belə, uzunmüddətli perspektivlər tor qişanın piqment epitelinin vəziyyətindən və yaşa bağlı makula degenerasiyasının gedişatından asılıdır.

Açar sözlər: *submakulyar qansızma, toxuma plazminogen aktivatoru, tor qişanın piqment epiteli, yaşa bağlı makula degenerasiyası*

Fayzrakhmanov R.R., Bosov E.D., Babaeva D.B.

DEPENDENCE OF MORPHOFUNCTIONAL RESULTS OF SURGERY FOR SUBMACULAR HEMORRHAGE AND CHANGES IN RETINA PIGMENT EPITHELIUM

SUMMARY

Purpose – 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 I (24 patients/24 eyes) – submacular hemorrhages with newly diagnosed age-related macular degeneration; group II (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 antivazoproliferative therapy.

Results

After vitreoretinal intervention, a decrease in the central retinal thickness in the I and II 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 I, and a significant decrease in visual functions to 0.1 ± 0.04 was observed in group II.

Conclusion

Combined treatment of patients with submacular hemorrhages associated with age-related macular degeneration, including subretinal administration of

tissue plasminogen activator against the background of antivasoproliferative 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.

Key words: *submacular hemorrhage, tissue plasminogen activator, retinal pigment epithelium, age-related macular degeneration*

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 гемorragиями [3]. В долгосрочной перспективе пациенты с субмакулярными кровоизлияниями (СМК) имеют низкие функциональные показатели от 0,05 до 0,01 [3,4]. 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 неоваскулярной 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 гемorragии над базальной мембраной и под фоторецепторными слоями сетчатки [9]. Согласно опубликованным данным субретинальное введение тканевого активатора плазминогена совместно с превмодисклокацией 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.

Материалы и методы

В 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:

I группа (24 пациента/24 глаза) – СМК при впервые диагностированной ВМД.

II 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 и их обсуждение

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

По данным визометрии пациенты обеих групп до лечения имели сопоставимые показатели: $0,05 \pm 0,01$ и $0,04 \pm 0,01$ в I и во II соответственно (таб. 1). Зафиксированные показатели МКОЗ на контрольных обследованиях демонстрируют наилучшую прибавку через 2 недели до $0,18 \pm 0,05$ в I и $0,15 \pm 0,03$ во II 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 I группе продемонстрирована стабильная МКОЗ на прежних уровнях, а во II достоверное уменьшение зрительных функций до $0,1 \pm 0,04$ ($p < 0,05$ по сравнению с I группой) (таб. 1).

До лечения центральная толщина сетчатки не отличалась между двумя группами и составила $826,2 \pm 168,9$ в I и $778,7 \pm 151,9$ во II группе. На протяжении всего периода наблюдения отме-

чалась 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 (таб. 1).

Перед витреоретинальным вмешательством средняя высота отслойки ПЭС составила $167,2 \pm 79,9$ мкм в I группе и $184,4 \pm 85,1$ во II, 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 (таб. 1). На последующих этапах наблюдения в обеих группах продемонстрировано динамическое снижение отслойки пигментного листка до $42,4 \pm 9,7$ в I и $69,4 \pm 13,1$ во II 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 фудус-фото и ОКТ, наличие разрыва ПЭС удалось распознать в 58% ($n=25$) всех случаев, из которых 14 глаз в I группе и 11 – во II. По окончании наблюдения все разрывы были блокированы. В I группе в большинстве случаев наблюдалась миграция пигментных клеток в места дефекта пигментного листка. Во II группе преобладали процессы закрытия за счет фиброзного компонента. После разрешения кровоизлияния наличие выраженной фиброваскулярной ткани под ПЭС преобладали во II группе в 13 случаях (74%), а в I обнаружены в 4 (17%) глазах.

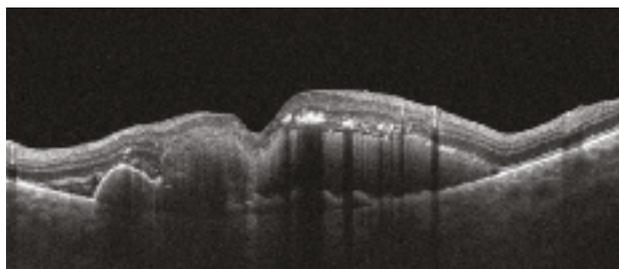
Отслойка сетчатки, индуцированная субретинальным введением фибринолитика, полностью нивелируется в среднем через 12 часов с достижением полного прилегания. Дислокацию сгустка из зоны фовеа удалось добиться в 38 случаях в период 2-5 день после витреоретинального вмешательства.

Таблица 1

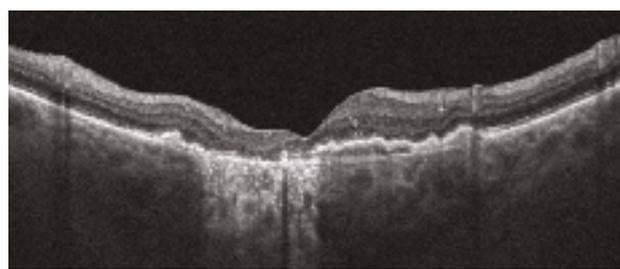
Результаты динамики морфофункциональных показателей

Параметры	до лечения		14 дней		6 месяцев		12 месяцев	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
МКОЗ	$0,05 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,04^*$
ЦТС, мкм	$826,2 \pm 168,9$	$778,7 \pm 151,9$	$323,6 \pm 54,1$	$363,4 \pm 71,6$	$271,1 \pm 31,3$	$345,8 \pm 68,1$	$231,3 \pm 22,4$	$305,2 \pm 57$
Элевация ПЭС, мкм	$167,2 \pm 79,9$	$184,4 \pm 85,1$	$49,7 \pm 12,2$	$72,9 \pm 17,2$	$42,4 \pm 9,7$	$69,4 \pm 13,1$	$38,8 \pm 6,2$	$63,9 \pm 11,6^*$

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с I группой



До лечения



Через 12 месяцев

Рис.1. Сравнение данных ОКТ пациента во 2-й группе с выраженными атрофическими изменениями ПЭС

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 I и 84% во II. Согласно полученным данным, после витреоретинального вмешательства продемонстрировано уменьшение показателей ЦТС в I и II 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 (рис. 1).

Оценка МКОЗ во I группе продемонстрировала лучшую прибавку по сравнению со II 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 I группы, при этом во II 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.

Заключение

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.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Sharma, A. Management of Fluid in Neovascular Age-related Macular Degeneration: To Mop it, to Dab it, or to Leave it? / A.Sharma, N.Kumar, S.Singh [et al.] // Retina, – 2020. Aug; 40(8), – p.1451-1455.

2. Kim, J.H. Characteristics of submacular hemorrhages in age-related macular degeneration / J.H.Kim, Y.S.Chang, J.W.Kim [et al.] // *Optom. Vis. Sci.*, – 2017. 94, – p.556-563.
3. Bopp, S. Subretinale Blutungen. Spontanverlauf und Stadieneinteilung [Subretinal hemorrhage. Natural course and staging] // *Ophthalmologie*, – 2012. Jul; 109(7), – p.635-643.
4. Файзрахманов, Р.Р. Современные аспекты терапии субмакулярных кровоизлияний на фоне макулярной дегенерации / Р.Р.Файзрахманов, Э.Д.Босов, М.М.Шишкин [и др.] // *Вестник офтальмологии*, – 2022. 138(2), – с.87-93. doi: 10.17116/oftalma202213802187.
5. 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. doi: 10.25276/2312-4911-2022-1-137-143.
6. Li, M. Neurodegeneration, gliosis, and resolution of haemorrhage in neovascular age-related macular degeneration, a clinicopathologic correlation / M.Li, R.Dolz-Marco, J.D.Messinger [et al.] // *Eye (Lond.)*, – 2021. 35(2), – p.548-558. doi:10.1038/s41433-020-0896-y.
7. Treumer, F. The role of pigment epithelial detachment in AMD with submacular hemorrhage treated with vitrectomy and subretinal co-application of rtPA and anti-VEGF / F.Treumer, S.Wienand, K.Purtskhvanidze [et al.] // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, – 2017. Jun; 255(6), – p.1115-1123. doi: 10.1007/s00417-017-3620-2.
8. Файзрахманов, Р.Р. Изменение морфофункциональных показателей сетчатки при хирургии субмакулярных кровоизлияний / Р.Р.Файзрахманов, Э.Д.Босов, М.М.Шишкин [et al.] // *Саратовский научно-медицинский журнал*, – 2021. 17, №2, – с.388-392.
9. Sastre Ibáñez, M. Retinal pigment epithelial tears / M.Sastre Ibáñez, C.Martínez Rubio, R.Molina Pallete [et al.] // *J. Fr. Ophtalmol.*, – 2019. 42(1), – p.63-72. doi: 10.1016/j.jfo.2018.04.017.
10. Босов, Э.Д. 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. doi: 10.25276/2312-4911-2022-1-23-27.
11. Босов, Э.Д. 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.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Файзрахманов Р.Р.;

Сбор и обработка материала: Босов Э.Д., Бабаева Д.Б.;

Статистическая обработка данных: Босов Э.Д.;

Написание текста: Босов Э.Д.;

Редактирование: Файзрахманов Р.Р., Бабаева Д.Б.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**Для корреспонденции:**

Босов Эдуард Дмитриевич – врач-офтальмолог, лаборант кафедры глазных болезней ИУВ

«НМХЦ им. Н.И. Пирогова»

E-mail: bosov007@gmail.com