

УДК 617.735

Анализ клинических случаев анти-VEGF-терапии массивных субретинальных кровоизлияний, осложняющих влажную возрастную макулодистрофию

Е.В. Козина¹, А.Г. Заболотный^{1, 2}, А.В. Малафеев¹¹ Краснодарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России;² ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

РЕФЕРАТ

Цель. Анализ результатов клинических случаев применения Анти-VEGF-терапии (Ранибизумаб) в лечении влажной ВМД, осложненной массивными субретинальными кровоизлияниями различной величины.

Материал и методы. Ретроспективный анализ результатов лечения 18-ти пациентов с влажной ВМД, осложненной массивным субретинальным кровоизлиянием, получивших в качестве лечения три ежемесячные интравитреальные инъекции ранибизумаба. В первую группу (10 глаз) включены пациенты с кровоизлияниями площадью от 1,5 до 3-х диаметра диска (ДД), во вторую группу (8 глаз) – пациенты с субретинальным кровоизлиянием площадью до 1,5 ДД. Возраст пациентов варьировал от 65 до 83 лет.

Проводились визометрия, офтальмоскопия поврежденного и парного глаз, ежемесячная фоторегистрация глазного дна и ОКТ макулярной зоны сетчатки. Исследования проводились до начала лечения и через 1 мес. после каждой ИВВ ранибизумаба по стандартной технологии в условиях стерильной операционной.

Результаты. После 3-х ежемесячных ИВВ ранибизумаба у 8 пациентов второй группы офтальмоскопически наблюдалась полная резорбция субретинальной крови уже после 2-й ИВВ ранибизумаба. По данным ОКТ отмечалась нормализация анатомии макулярной зоны. Субъективно и по результатам визометрии пациенты отмечали постепенное улучшение остроты зрения в течение курса лечения, в ряде случаев до полного восстановления к исходу третьего месяца терапии. У

9 из 10 пациентов первой группы с субретинальными кровоизлияниями площадью более 1,5 ДД в процессе лечения на фоне резорбции субмакулярных сгустков обнаружился разрыв пигментного эпителия, проходящий через фовеальную зону. Полного прилегания и восстановления профиля фовеальной зоны не наблюдалось ни у одного пациента даже после полного курса Анти-VEGF-терапии. В одном глазу в постинъекционном периоде развился тотальный гемофтальм, потребовавший хирургического вмешательства – витрэктомии.

Острота зрения у пациентов первой группы в процессе Анти-VEGF-терапии в подавляющем большинстве случаев снизилась с 0,3 до 0,15. При этом субъективно все пациенты отмечали улучшение качества зрения – уменьшение размера и интенсивности затемнения центральной скотомы за счет резорбции субретинальной крови в центральной зоне сетчатки.

Выводы. Терапия интравитреальными инъекциями ранибизумаба пациентам с кровоизлияниями более 1,5 ДД показана и эффективна. Анти-VEGF-терапия приводит к улучшению качества жизни пациентов и облегчает их адаптацию к слабовидению за счет полной или частичной резорбции субретинальной крови и уменьшения площади и интенсивности центральной скотомы.

Ключевые слова: влажная возрастная макулодистрофия, субмакулярное кровоизлияние, Анти-VEGF-терапия, разрыв пигментного эпителия. ■

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Офтальмохирургия. – 2016. – № 3. – С. 28-32.

Для корреспонденции:

Заболотный Александр Григорьевич, канд. мед. наук, зав. науч. отделом Краснодарского филиала ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России; доцент кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
E-mail: nok@mail.ru

ABSTRACT

Analysis of clinical cases anti-VEGF treatment of massive subretinal hemorrhages complicating wet age-related macular degenerationE.V. Kozina¹, A.G. Zabolotniy^{1,2}, A.V. Malafeev¹¹ The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Krasnodar Branch, Krasnodar, Russia;² The Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Purpose. Analysis of clinical cases of anti-VEGF therapy (ranibizumab) in the treatment of wet age-related macular degeneration (AMD) complicated by massive subretinal hemorrhages of various sizes.

Material and methods. A retrospective analysis of the results of treatment was performed in 18 patients with wet AMD complicated by massive subretinal hemorrhages, who received as a treatment three monthly intravitreal ranibizumab injections. The first group (10 eyes) included patients with hemorrhages ranging from 1.5 to 3 disc diameters (DD), the second group (8 eyes) – patients with subretinal hemorrhage area of up to 1.5 DD. The age of patients varied from 65 to 83 years.

The study was conducted using visometry, ophthalmoscopy of the damaged eye and of the fellow eye, as well as a monthly photo-registration of fundus and the OCT of macular area. The examinations were carried out before the treatment and 1 month after each ranibizumab IVI conducted by the standard technology in a sterile operating room.

Results. After 3 monthly ranibizumab IVI in 8 patients of the second group the ophthalmoscopy showed a complete resorption of subretinal blood already after the 2nd ranibizumab IVI. According to the OCT a normalization of anatomy in the macular area was noted. Visometry results and patients subjectively reported a gradual improvement in visual acuity in the course of treatment, in some cases up to a full recovery by the end of the third month of therapy.

A pigment epithelial tear, passing through the foveal zone, was detected in the treatment process associated with resorption of submacular clumps in 9 of 10 patients of the first group with areas of subretinal hemorrhages more than 1.5 DD. A complete attachment and a recovery profile of the foveal zone were not observed in any patients even after the full course of anti-VEGF therapy. A total hemophthalmus developed in one eye in the post-injection period that required the vitrectomy surgery.

The visual acuity in patients of the first group decreased from 0.3 to 0.15 in the anti-VEGF therapy in the majority of cases. At the same time all patients reported a subjective improvement in the quality of vision – a reduction of the size and intensity of the central scotoma darkening due to a resorption of subretinal blood in the central area of the retina.

Conclusion. The therapy with intravitreal injections of ranibizumab is indicated and effective in patients with hemorrhages more than 1.5 DD. anti-VEGF therapy leads to an improvement in the life quality of patients and facilitates their adaptation to a visual impairment, due to a total or partial resorption of subretinal blood and a reduction in the area and intensity of the central scotoma.

Key words: *Wet age-related macular degeneration, submacular hemorrhage, anti-VEGF therapy, pigment epithelial tear.* ■

No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.– 2016.– No. 3.– P. 28-32.

Возрастная макулодистрофия (ВМД) – хроническое заболевание, приводящее к тяжелому необратимому снижению центрального зрения. В структуре глазной инвалидности в РФ, странах Европы, США, Юго-Восточной Азии ВМД занимает ведущее место [1]. При ВМД с повреждениями пигментного эпителия на фоне сливных друз и отслоек пигментного эпителия темпы прогрессирования снижения зрения невелики. В подавляющем большинстве случаев медленное течение заболевания обуславливает постепенность снижения остроты зрения, что позволяет пациентам адаптироваться к жизнедеятельности в условиях слабовиде-

ния без внезапной потери центрального зрения и возможности самообслуживания. В случаях, когда ВМД с повреждениями пигментного эпителия без активной хориоидальной неоваскуляризации осложняется возникновением массивных субретинальных кровоизлияний, пациенты сталкиваются с резкой потерей центрального зрения и сопутствующим этому значительным снижением качества жизни [3, 17, 19, 20]. Подобные кровоизлияния могут сопровождаться разрывом пигментного эпителия (РПЭ) [4, 6, 9, 11], развивающимся в результате тангенциальных тракций на границе отслоенного и неотслоенного эпителия. Разрывы пигментного эпителия разви-

ваются в 10% случаев при отслойках пигментного эпителия [2, 7]. Сопутствующее субретинальное кровоизлияние или анти-VEGF-терапия значительно повышают риск РПЭ [4, 8, 9, 13, 15]. РПЭ, захватывающее фoveальную зону, приводит к резкой потере остроты зрения (рис. 1). По доступным литературным данным анатомо-функциональные результаты эндовитреальной хирургии субретинальных кровоизлияний на фоне ВМД не соответствуют тяжести перенесенной операции и ресурсозатратности подобных оперативных вмешательств [10, 12, 14, 19].

Эффективность и безопасность интравитреального введения ингибиторов VEGF для лечения влаж-

ной ВМД с различными морфологическими формами экссудативного процесса в макуле достоверно подтверждены результатами зарубежных и отечественных исследований на большом клиническом материале [1, 5]. Однако результаты анти-VEGF-терапии влажной ВМД, осложненной массивным субретинальным кровоизлиянием, неоднозначны [3, 5, 16-18, 20]. Изменение остроты и качества зрения на фоне лечения зависит от исходной площади и высоты субмакулярного кровоизлияния. Вопрос о целесообразности анти-VEGF-терапии у этой группы больных остается открытым.

ЦЕЛЬ

Анализ результатов клинических случаев применения анти-VEGF-терапии (Ранибизумаб) в лечении влажной ВМД, осложненной массивными субретинальными кровоизлияниями различной величины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения 18-ти пациентов с влажной ВМД, осложненной массивным субретинальным кровоизлиянием, получивших в качестве лечения три ежемесячные интравитреальные инъекции ранибизумаба. Пролеченные пациенты разделены на 2 группы. В первую группу (10 глаз) включены пациенты с кровоизлияниями площадью от 1,5 до 3-х диаметра диска (ДД), во вторую группу (8 глаз) – пациенты с субретинальным кровоизлиянием площадью до 1,5 ДД.

Все пациенты были обследованы с применением стандартных офтальмологических методов поврежденного и парного глаз. Кроме того, всем пациентам проводилась ежемесячная фоторегистрация глазного дна и ОКТ макулярной зоны сетчатки на аппарате SOCT CIRRUS HD (Carl Zeiss) с разрешающей способностью 5 мкм.

Возраст пациентов варьировал от 65 до 83 лет. Исследования проводились до начала лечения и через 1 мес. после каждой инъекции ранибизумаба. ИВВ ранибизумаба прово-

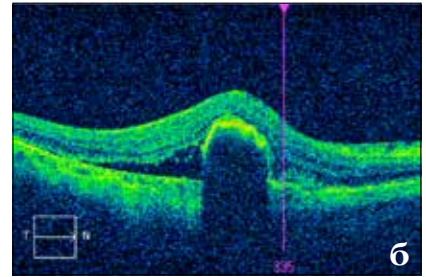
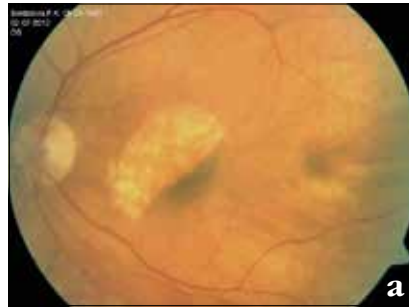


Рис 1. Разрыв пигментного эпителия (РПЭ) в макулярной зоне (а – фото, б – ОКТ)

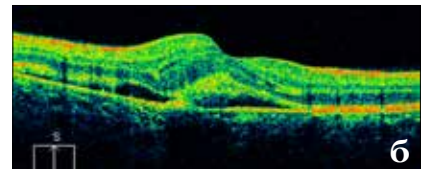


Рис 2. Субмакулярное кровоизлияние диаметром 1 ДД до лечения (а – фото, б – ОКТ)

Таблица 1

Динамика морфологических изменений сетчатки у больных I и II групп после анти-VEGF-терапии

Морфологические изменения в макулярной зоне	Группа I (10 глаз)	Группа II (8 глаз)
	количество глаз (%)	
Уменьшение высоты субретинального кровоизлияния по данным ОКТ	10 глаз (100)	8 глаз (100)
Наличие гемофтальма после ИВВ	1 глаз (10%)	-
Обнаружение разрыва пигментного эпителия в процессе лечения	9 глаз (90%)	-
Полная резорбция субретинальной крови	-	8 глаз (100)
Частичная организация субретинальной крови	10 глаз (100)	-

дились по стандартной технологии в условиях стерильной операционной.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После 3-х ежемесячных ИВВ ранибизумаба у 8 пациентов второй группы (рис. 2) отмечалась выраженная положительная динамика в анатомических (табл. 1) и функцио-

нальных (табл. 2) показателях. Офтальмоскопически наблюдалась полная резорбция субретинальной крови уже после 2-й ИВВ ранибизумаба (рис. 3а). По данным ОКТ, отмечалась нормализация анатомии макулярной зоны – прилегание нейроэпителия, резорбция интравитреального отека, восстановление профиля фовеальной зоны (рис. 3б). Субъективно пациенты отмечали постепен-

Таблица 2

Динамика изменений остроты зрения у больных I и II групп после анти-VEGF-терапии

Период обследования	Группа I (10 глаз)	Группа II (8 глаз)
	средняя острота зрения с коррекцией	
До лечения	0,3	0,4
После лечения	0,15	0,7

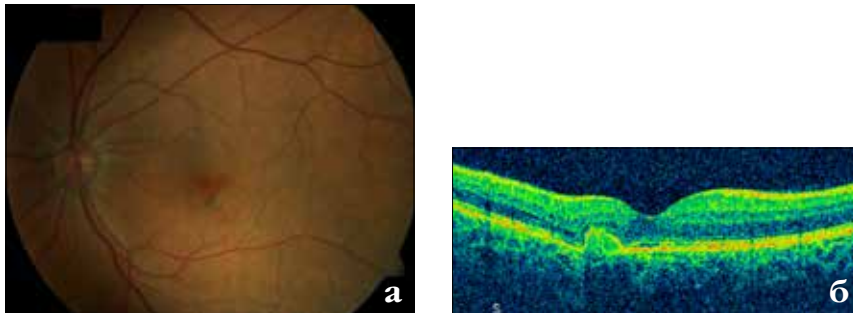


Рис. 3. Субмакулярное кровоизлияние диаметром 1 ДД после 2-х ИВВ Ранибизумаба (а - фото, б - ОКТ)



Рис. 4. Субмакулярное кровоизлияние диаметром 5 ДД до лечения (а - фото, б - ОКТ)

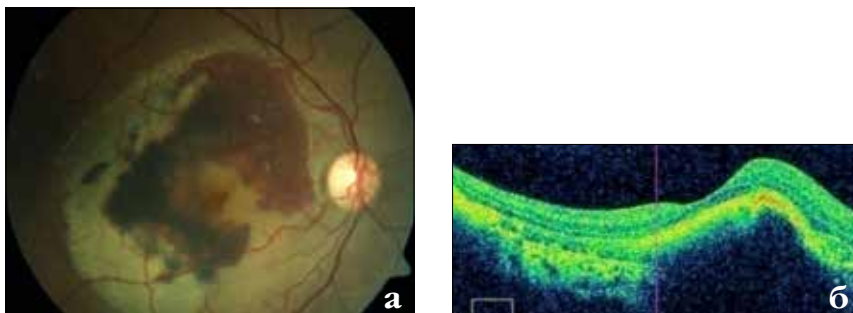


Рис. 5. Субмакулярное кровоизлияние диаметром 5 ДД после 1-й ИВВ Ранибизумаба (а - фото, б - ОКТ)

ное улучшение остроты зрения в течение курса лечения, в ряде случаев до полного восстановления к исходу третьего месяца терапии. Визометрия с коррекцией подтверждала по-

вышение остроты зрения (табл. 2).

У 10 пациентов первой группы с субретинальными кровоизлияниями

ми в макуле более 1,5 ДД (рис. 4) наблюдалось уменьшение высоты отслойки нейро- и пигментного эпителия по данным ОКТ. У 9 из 10 пациентов в процессе лечения на фоне резорбции субмакулярных сгустков обнаружился разрыв пигментного эпителия, проходящий через фовеальную зону (рис. 5б, 6б, 7б). Однако полного прилегания и восстановления профиля фовеальной зоны не наблюдалось ни у одного пациента даже после полного курса анти-VEGF-терапии. У всех пациентов из этой группы наблюдалось только частичная резорбция субретинальной крови. Во всех случаях, даже после полного купирования экссудативного процесса в макуле, сохранялись организованные сгустки крови под сетчаткой (рис. 5а, 6а, 7а). В одном глазу в постинъекционном периоде развился тотальный гемофтальм, потребовавший хирургического вмешательства – витрэктомии.

При проведении визометрии исходная острота зрения пациентов первой группы достигала 0,3, однако субъективно пациентами ощущалась резкая «потеря зрения» с появлением черного пятна по центру и внезапным снижением качества жизни, способности к самостоятельному обслуживанию. Исследование остроты зрения пациентов с массивными субретинальными кровоизлияниями в процессе анти-VEGF-терапии выявило его снижение в подавляющем большинстве случаев до 0,15. При этом субъективно все пациенты отмечали значительное улучшение качества зрения – уменьшение размера и интенсивности затемнения центральной скотомы, за счет резорбции субретинальной крови в центральной зоне сетчатки, и улучшения парацентральных зрительных функций. Подобные положительные изменения позволили пациентам легче адаптироваться к новому низкому качеству зрения и не потерять способность к самообслуживанию.

ВЫВОДЫ

Стандартная анти-VEGF-терапия ежемесячными интравитреальными инъекциями ранибизумаба, выполняемая пациентам с влажной ВМД, осложненной массивными субма-

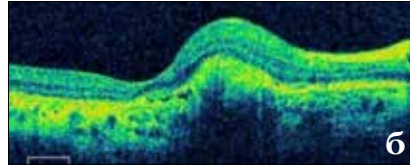


Рис. 6. Субмакулярное кровоизлияние диаметром 5 ДД после 2-х ИВВ Ранибизумаба (а – фото, б – ОКТ)

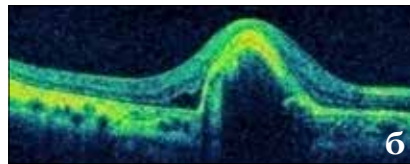


Рис. 7. Субмакулярное кровоизлияние диаметром 5ДД после 3-х ИВВ Ранибизумаба (а – фото, б – ОКТ)

кулярными кровоизлияниями, приводит к существенному улучшению остроты зрения и анатомическому восстановлению макулярной зоны только в случаях с диаметром кровоизлияний не более 1,5 ДД.

Терапия интравитреальными инъекциями ранибизумаба пациентам с кровоизлияниями более 1,5 ДД показана, но менее эффективна. Несмотря на то, что на фоне лечения ранибизумабом показатели остроты зрения могут снижаться за счет формирования разрыва пигментного эпителия и отсутствия полного рассасывания сгустков крови в макулярной зоне, анти-VEGF-терапия приводит к улучшению качества жизни пациентов и облегчает их адаптацию к слабovidению за счет полной или частичной резорбции субретинальной крови и уменьшения площади и интенсивности центральной скотомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возрастная макулярная дегенерация. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 14 с.
2. Хайнрих Х., Кельнер У., Ферстер М. Атлас по ангиографии глазно-

го дна / Под общ. ред. Ю.С. Астахова, А.Б. Лисочкиной. – М., 2008. – 56 с.

3. Avery R.L., Fekrat S., Hawkins B.S., Bressler N.M. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration // *Retina*. – 1996. – Vol. 16. – 183-189.
4. Azar G., Mauget-Fajsse M., Nyouma J. et al. Occurrence of macular hematoma after ranibizumab treatment for age-related macular degeneration // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 163-167.
5. Chang M.A., Do D.V., Bressler S.B. et al. Prospective one-year study of ranibizumab for predominantly hemorrhagic choroidal neovascular lesions in age-related macular degeneration // *Retina*. – 2010. – Vol. 30. – 1171-1176.
6. Clemens C.R., Eter N. Retinal Pigment Epithelium Tears: Risk Factors, Mechanism and Therapeutic Monitoring // *Ophthalmologica*. – 2016. – Vol. 235, № 1. – P. 1-9.
7. Driscoll S., Garg S.J. Managing Submacular Hemorrhage // *Review Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 1. – P. 6.
8. Durkin S.R., Farmer L.D., Kulasekara S., Gilotra J. Change in vision after retinal pigment epithelium tear following the use of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 254, № 1. – P. 1-6.

9. Empeslidis T., Vardarinos A., Konidakis V. et al. Incidence of Retinal Pigment Epithelial Tears and Associated Risk Factors After Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Intravitreal Anti-VEGF Injections // *Open Ophthalmol. J.* 2014. – Vol. 31, № 8. – P. 101-104.

10. Fine H.F., Iranmanesh R., Del Priore L.V. et al. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration // *Retina*. – 2010. – Vol. 30, № 10. – P. 1588-1594.

11. Hochman M.A., Christopher M.S., Zarbin M.A. Pathophysiology and management of subretinal hemorrhage // *Surv. Ophthalmol. J.* – 1997. – Vol. 42, Is. 3. – P. 195-213.

12. Juan de E.Jr., Machermer R. Vitreous surgery for hemorrhagic and fibrous complications of age-related macular degeneration // *Am. J. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 105. – P. 25-29.

13. Leon P.E., Saviano S., Zanei A. et al. Spontaneous or secondary to intravitreal injections of anti-angiogenic agents retinal pigment epithelial tears in age-related macular degeneration // *Int. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 18, № 7. – P. 681-685.

14. Romunde van S.H., Polito A., Bertazzi L. et al. Long-Term Results of Full Macular Translocation for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration // *Ophthalmology*. – 2015. – Vol. 122, № 7. – P. 1366-1374.

15. Sarraf D., Joseph A., Rabimy E. et al. Retinal pigment epithelial tears in the era of intravitreal pharmacotherapy: risk factors, pathogenesis, prognosis and treatment (an American Ophthalmological Society thesis) // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* – 2014. – Vol. 112. – P. 142-159.

16. Shienbaum G., Garcia Filbo C.A., Flynn H.W.Jr. et al. Management of Submacular Hemorrhage Secondary to Neovascular Age-Related Macular Degeneration With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monotherapy // *Am. J. Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 155. – P. 1009-1013.

17. Shin J.Y., Choi M., Chung B., Byeon S.H. Pigment epithelial tears after ranibizumab injection in polypoidal choroidal vasculopathy and typical age-related macular degeneration // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – Vol. 253, № 12. – P. 2151-2160.

18. Shultz R.W., Bakri S.J. Treatment for submacular hemorrhage associated with neovascular age-related macular degeneration // *Semin. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 361-371.

19. Skaf A.R., Mahmoud T. Surgical treatment of age-related macular degeneration // *Semin. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 181-191.

20. Steel D.H., Sandhu S.S. Submacular haemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration // *Br. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 95, № 8. – P. 1051-1057.

Поступила 17.06.2016