



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.4.027>



Будзинская М.В.¹✉, Плюхова А.А.¹, Афанасьева М.А.¹, Сорокин П.А.²

¹ Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова, Москва, Россия

² Клиника микрохирургии глаза ОКДЦ ПАО «Газпром», Москва, Россия

Эффективность анти-VEGF терапии при многослойных отслойках ретинального пигментного эпителия

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – М.В. Будзинская, А.А. Плюхова; сбор материала – А.А. Плюхова, М.А. Афанасьева; обработка, написание текста – А.А. Плюхова, М.А. Афанасьева, П.А. Сорокин; редактирование – М.В. Будзинская.

Подана: 12.10.2023

Принята: 13.11.2023

Контакты: masha_65@mail.ru

Резюме

Обоснование. Отслойки ретинального пигментного эпителия выявляются в 80% случаев экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации. Влияние многослойных отслоек ретинального пигментного эпителия на зрительные функции является актуальным вопросом.

Цель. Изучить эффективность антиангиогенной терапии при многослойных отслойках ретинального пигментного эпителия у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации.

Материалы и методы. Было обследовано 30 пациентов (30 глаз) с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации. С помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) под отслойкой ретинального пигментного эпителия были выделены следующие слои: 1-й слой – пространство с негомогенным, гипорефлективным содержанием, которое лежит непосредственно под РПЭ, 2-й слой – гиперрефлективные веретенообразные полосы, а также 3-й слой (прехориоидальная расщелина) – гипорефлективное пространство над мембраной Бруха. Срок наблюдения составил 12 месяцев. Всем пациентам проводилось интравитреальное введение анти-VEGF препарата. Об эффективности лечения судили по степени уменьшения толщины выделенных слоев при помощи ОКТ.

Результаты. В результате проведенного исследования выявлено, что на фоне загрузочных инъекций наблюдается статистически значимое уменьшение высоты 1-го и 2-го слоев, а через 12 месяцев снижается толщина всех 3 слоев и улучшается острота зрения. Наличие 2-го слоя до начала лечения считается прогностическим фактором формирования субретинального фиброза и последующего ухудшения зрительных функций.

Заключение. Полученные нами данные могут говорить о том, что анти-VEGF терапия дает положительный эффект, подавляя активность заболевания и сохраняя остроту зрения.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, многослойная отслойка ретиального пигментного эпителия, анти-VEGF терапия

Budzinskaya M.¹ ✉, Plyukhova A.¹, Afanasyeva M.¹, Sorokin P.²

¹ M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

² Gazprom Eye Microsurgery Clinic, Moscow, Russia

Efficacy of Anti-VEGF Therapy for Multilayered Retinal Pigment Epithelium Detachments

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – M. Budzinskaya, A. Plyukhova; collection of material – A. Plyukhova, M. Afanasyeva; processing, text writing – A. Plyukhova, M. Afanasyeva, P. Sorokin; editing – M. Budzinskaya.

Submitted: 12.10.2023

Accepted: 13.11.2023

Contacts: masha_65@mail.ru

Abstract

Background. The retinal pigment epithelium detachments are detected in 80% of cases of the exudative form of age-related macular degeneration. The effect of multilayered retinal pigment epithelium detachments on visual acuity is a pressing issue.

Purpose. To evaluate the effectiveness of antiangiogenic therapy for multilayered retinal pigment epithelium detachments in patients with the exudative form of age-related macular degeneration.

Materials and methods. 30 patients (30 eyes) with an exudative form of age-related macular degeneration were examined. Using optical coherence tomography (OCT), the following layers were identified under the detachment of the retinal pigment epithelium: layer 1 – a space with inhomogeneous, hyporeflective contents that lies directly under the retinal pigment epithelium detachment, layer 2 – hyperreflective fusiform bands and layer 3 (prechoroidal cleft) – a hyporeflective space above Bruch's membrane. The follow-up period was 12 months. All patients underwent intravitreal administration of an anti-VEGF drug. The effectiveness of treatment was observed by the degree of reduction in the thickness of the selected layers using OCT.

Results. As a result of the study, it was revealed that against the background of loading injections, a statistically significant decrease in the height of layers 1 and 2 is observed, and after 12 months the thickness of all three layers decreases and visual acuity improves. The presence of the layer 2 before the start of treatment is considered a prognostic factor for the formation of subretinal fibrosis and subsequent deterioration of visual functions.

Conclusions. These conclusions may indicate that anti-VEGF therapy has a good effect in suppressing disease activity and maintaining visual acuity.

Keywords: age-related macular degeneration, retinal pigment epithelium detachment, anti-VEGF therapy



■ ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин снижения зрения у лиц старше 65 лет, по данным Всемирной организации здравоохранения. Отслойка ретинального пигментного эпителия (ОРПЭ) – это отделение базальной мембраны пигментного эпителия от внутреннего коллагенового слоя мембраны Бруха вследствие прорастания новообразованных сосудов, накопления друзеноидного материала, жидкости и/или крови. При ВМД встречаются различные формы ОРПЭ: друзеноидная, серозная (аваскулярная и васкуляризированная), фиброваскулярная и геморрагическая [1]. Термин «многослойная» ОРПЭ впервые был упомянут Spaide R. в 2014 г. По результатам исследования автор выделил основные компоненты, которые могут располагаться под ОРПЭ: белковые экссудаты, фиброцеллюлярная и фиброваскулярная пролиферация, которые могут занимать пространство под ОРПЭ полностью либо частично [2].

Rahimy E. и соавт. анализировали многослойные ОРПЭ при помощи оптической когерентной томографии (ОКТ), и по результатам исследования было описано 3 слоя под ОРПЭ. Первый слой лежит непосредственно под ретинальным пигментным эпителием в виде неоднородной, гипорефлективной, неравномерной сосудистой сети. Второй слой располагается чуть ниже и представляет собой однородные гиперрефлективные полосы в форме веретена. Кроме того, авторы выделили термин «прехориоидальная расщелина», которая представляет собой гипорефлективное пространство и характеризуется изгибом мембраны Бруха. Она располагается между мембраной Бруха и фиброваскулярным слоем. Считается, что прехориоидальная расщелина формируется в результате сокращения неоваскулярного комплекса под ОРПЭ с отделением фиброваскулярного слоя от мембраны Бруха и/или в результате скопления серозной жидкости при активности заболевания [3]. Прехориоидальная расщелина встречается в 8,1–22,3% случаев экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации.

Влияние прехориоидальной расщелины на остроту зрения, по данным различных исследований, является разноречивым. В одних исследованиях говорится, что наличие прехориоидальной расщелины влияет на ухудшение зрительных функций, а по данным других авторов, наоборот, острота зрения оставалась неизменной [3, 4]. Расхождение в результатах можно объяснить различной исходной клинической картиной, наличием или отсутствием субретинального фиброза и длительностью исследования. Считается, что прехориоидальная расщелина является сильным фактором риска формирования разрыва ретинального пигментного эпителия (РПЭ). При обследовании пациентов с различными типами макулярной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации разрыв РПЭ встречался в 23% случаев [5]. Исследование Kim J. и соавторов показало аналогичные результаты, несмотря на то, что обследуемую группу составили пациенты только с ретинальной ангиоматозной пролиферацией. Также было выявлено, что прехориоидальная расщелина в большинстве случаев возникает в течение 24 месяцев с момента постановки диагноза ВМД [6].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эффективности антиангиогенной терапии при многослойных отслойках ретинального пигментного эпителия у пациентов с экссудативной формой ВМД.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование включало 30 пациентов (30 глаз) с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации, среди них женщин – 20 (66,7%), мужчин – 10 (33,3%). Средний возраст составил $72,50 \pm 6,32$ года.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, которое включает визометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза. Также дополнительно были проведены: ОКТ макулярной области и ОКТ в режиме ангиографии (ОКТ-А) на приборе Spectralis HRA+ОСТ Heidelberg Engineering (Германия) в стандартном режиме, которая использовалась для постановки диагноза.

С применением ОКТ для морфометрического анализа пространство под ОРПЭ было разделено на 3 слоя: 1-й слой (30 глаз) – пространство с негомогенным, гипорефлективным содержимым, которое лежит непосредственно под РПЭ, 2-й слой (30 глаз) – гиперрефлективные веретенообразные полосы, 3-й слой (прехориоидальная расщелина, 17 глаз) – гипорефлективное пространство над мембраной Бруха. На выбранном скане измеряли максимальную высоту ОРПЭ и толщину слоев (1–3-го) в мкм (рис. 1).

Всем пациентам проводилось интравитреальное введение (ИВИ) 0,05 мл анти-VEGF препарата афлиберцепт в режиме treat & extend («лечи и продлевай»). ИВИ выполнялись по стандартной методике с 3 загрузочными инъекциями и последующим переходом на поддерживающую терапию, которая предполагает изменение межинъекционного интервала в зависимости от активности заболевания (интра-, субретинальная и/или жидкости под РПЭ). Срок наблюдения составил 12 месяцев.

Об эффективности лечения судили по степени уменьшения толщины выделенных слоев при помощи ОКТ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью стандартной программы IBM SPSS Statistics. Были вычислены средние величины

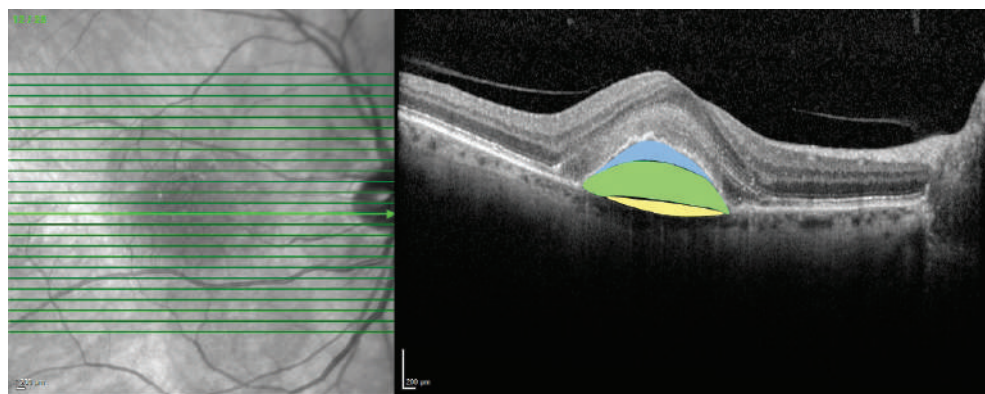


Рис. 1. Оптическая когерентная томограмма пациента с многослойной отслойкой ретиального пигментного эпителия: желтым цветом отмечен 1-й слой, синим цветом – 2-й слой, зеленым цветом – 3-й слой

Fig. 1. Optical coherence tomogram of a patient with multilayered detachment of the retinal pigment epithelium: layer 1 is marked in yellow, layer 2 in blue, layer 3 in green



признаков и их стандартное отклонение, которые считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении 12 месяцев всем пациентам было выполнено 7,12 интравитреальной инъекции. До начала терапии острота зрения составила $0,41 \pm 0,17$, толщина центральной зоны сетчатки – $403,3 \pm 115,9$ мкм и высота ОРПЭ – $325,89 \pm 175,69$ мкм. Данные о толщине всех 3 слоев указаны в таблице. Прехориоидальная расщелина встречалась в 56,7% случаев, и высота данного слоя была статистически ниже ($p = 0,04$). Достоверной разницы между толщиной 1-го и 2-го слоя обнаружено не было ($p = 0,74$).

На фоне загрузочных инъекций наблюдается статистически значимое уменьшение высоты 1-го и 2-го слоя, что, в свою очередь, привело к снижению высоты РПЭ, при этом статистической разницы в высоте 3-го слоя найдено не было. Отмечается незначительное повышение остроты зрения до $0,49 \pm 0,26$, но данные результаты являются статистически незначимыми ($p = 0,07$).

Через 12 месяцев отмечается статистически значимое уменьшение толщины всех 3 слоев по сравнению с данными от начала лечения, достоверное повышение остроты зрения ($0,56 \pm 0,26$, $p = 0,001$) и снижение высоты ОРПЭ ($242,26 \pm 135,13$ мкм, $p = 0,005$). Прехориоидальная расщелина регрессировала у 3 пациентов (17,6%).

Эти данные сопоставимы с результатами исследования, проведенного Ohayon A. с соавторами, которые выявили, что на фоне однократной интравитреальной инъекции ранибизумаба наблюдается положительный эффект от терапии и уменьшение всех 3 слоев. Наименьшие изменения фиксировались в слое с гиперрефлективным содержанием, что, возможно, было связано с тем, что данный слой состоит из фиброзной ткани. Другие исследователи предположили, что многослойная ОРПЭ состоит из фиброцеллюлярной ткани и фибринозного экссудата, который может оседать на поверхности мембраны Бруха, что, в свою очередь, может послужит каркасом для врастания кровеносных сосудов и соединительной ткани [7].

Наличие 2-го слоя до начала лечения считается прогностическим фактором формирования субретинального фиброза и последующего ухудшения зрительных функций. Kim I. и соавт. провели исследование, где сравнивали 2 группы пациентов с многослойными ОРПЭ: в первой присутствовали все 3 слоя под ОРПЭ, а в другой не было 2-го слоя, который авторы обозначили как гиперрефлективный, веретенообразный сосудистый комплекс под РПЭ. По их данным, в 1-й группе, несмотря на проводимое лечение, наблюдалось ухудшение зрения с течением времени, а во 2-й – повышение МКОЗ на фоне антиангиогенной терапии. Было выявлено, что 2-й слой постепенно увеличивается в обеих группах (во 2-й группе, если сформировывался). Остальные слои к 12-му месяцу исследования значительно уменьшились [8].

Толщина слоев ($M \pm m$) до (I), через 3 (II) и через 12 (III) месяцев после начала исследования
Layer thickness ($M \pm m$, μm) before (I), 3 (II) and 12 (III) months after the start of the study

Слой	I	II	p	III	p
Слой 1	$186,86 \pm 93,43$	$136,62 \pm 79,07$	$< 0,05$	$137,00 \pm 72,90$	0,006
Слой 2	$193,92 \pm 94,72$	$164,89 \pm 87,22$	0,001	$157,52 \pm 95,42$	0,004
Слой 3	$53,06 \pm 17,18$	$49,15 \pm 16,72$	0,075	$32,46 \pm 12,87$	0,019

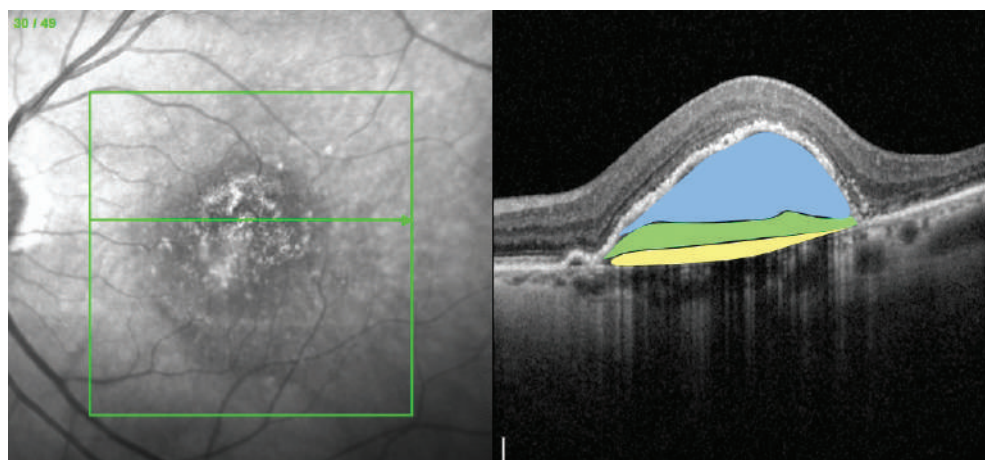


Рис. 2. Оптическая когерентная томограмма пациента Г. до начала терапии
Fig. 2. Optical coherence tomogram of patient G. before treatment

В качестве примера на рис. 2–4 представлены данные ОКТ с наличием отслойки ретиального пигментного эпителия и субретинальной жидкости. Острота зрения до лечения составила 0,5. На фоне 3 загрузочных ИВИ по данным ОКТ отмечается уменьшение высоты всех 3 слоев под отслойкой ретиального пигментного эпителия, а острота зрения составила 0,7. Через 12 месяцев после начала терапии было проведено 7 ИВИ, на фоне чего отмечалось небольшое снижение высоты всех 3 слоев под пигментным эпителием, а острота зрения осталась на том же уровне и составила 0,7.

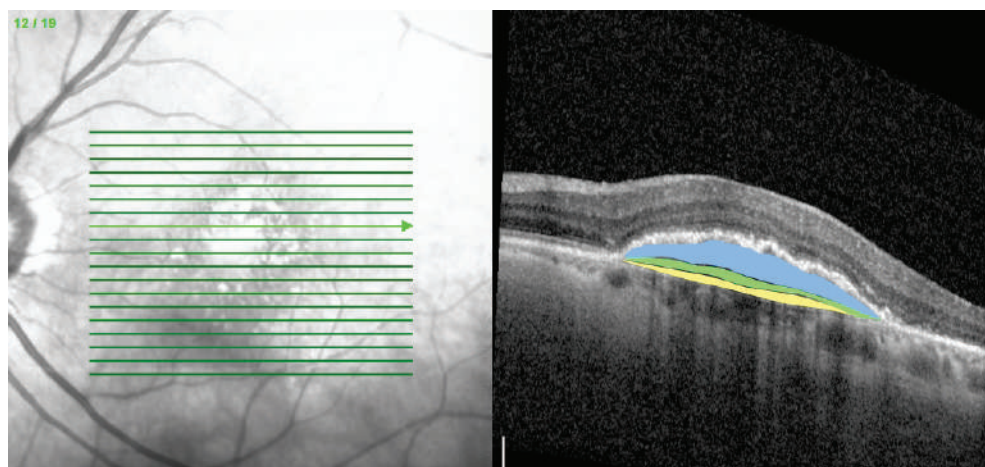


Рис. 3. Оптическая когерентная томограмма пациента Г. через 3 месяца после начала терапии
Fig. 3. Optical coherence tomogram of patient G. after 3 months of the therapy

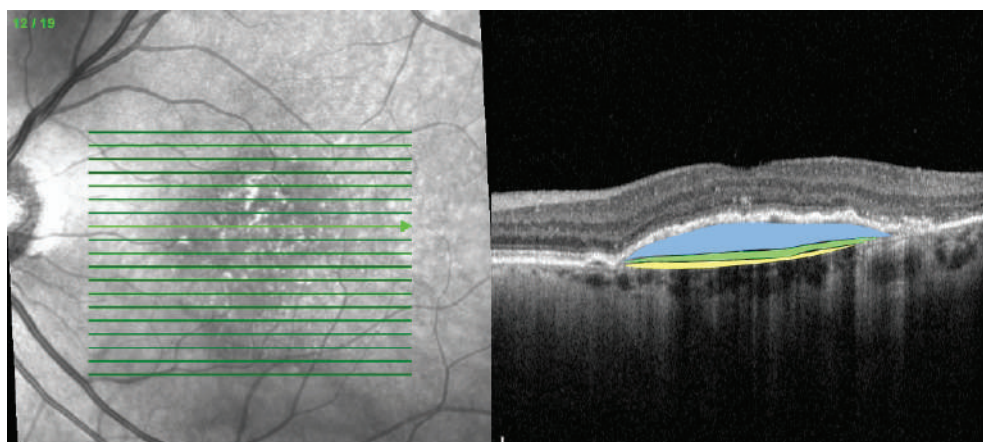


Рис. 4. Оптическая когерентная томограмма пациента Г. через 12 месяцев после начала терапии
Fig. 4. Optical coherence tomogram of patient G. after 12 months of the therapy

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне интравитреальных инъекций анти-VEGF препарата наблюдается стабилизация остроты зрения, что может говорить о том, что антиангиогенная терапия при многослойных ОРПЭ подавляет активность заболевания и последующее рубцевание ограничивается пространством под ретинальным пигментным эпителием, не нарушая его целостности и функции фоторецепторов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Singh S.R., Lupidi M., Mishra S.B., Paez-Escamilla M., Querques G., Chhablani J. Unique optical coherence tomographic features in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(4):451–457. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.01.001
2. Spaide R.F. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(4):644–652. doi: 10.1016/j.jajo.2008.10.005
3. Rahimy E., Freund K.B., Larsen M., Spaide R.F., Costa R.A., Hoang Q., et al. Multilayered pigment epithelial detachment in neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2014;34(7):1289–1295. doi: 10.1097/IAE.0000000000000130
4. Kim J.M., Kang S.W., Son D.Y., Bae K. Risk factors and clinical significance of prechorioidal cleft in neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2017;37(11):2047–2055. doi: 10.1097/IAE.00000000000001435
5. Mukai R., Sato T., Kishi S. A hyporeflective space between hyperreflective materials in pigment epithelial detachment and Bruch's membrane in neovascular age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:159. doi: 10.1186/1471-2415-14-159
6. Kim J.H., Chang Y.S., Kim J.W., Kim C.G., Lee D.W. Prechorioidal cleft in type 3 neovascularization: incidence, timing, and its association with visual outcome. *J Ophthalmol.* 2018;e2578349. doi: 10.1155/2018/2578349
7. Ohayon A., De Rosa I., Semoun O., Jung C., Colantuono D., El Ameen A., et al. Subretinal pigment epithelium fibrotic tissue morphological changes after a single anti-vascular endothelial growth factor injection in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(8):1085–1088. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314923
8. Kim I., Ryu G., Sagong M. Morphological features and prognostic significance of multilayered pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2022;106 (8):1073–1078. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-318616