

ВОЗДЕЙСТВИЕ БЛОКАТОРА НЕОАНГИОГЕНЕЗА НА МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Р.М. Зайнуллин,

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней АН РБ», г. Уфа

Зайнуллин Ринат Мухаметович – e-mail: rinatmedical@mail.ru

Дата поступления
05.02.2018

Цель. Провести анализ состояния функционального статуса и микроструктуры сетчатки у 34 пациентов с макулярным отеком на фоне сахарного диабета при терапии блокатором неоангиогенеза. **Материал и методы.** Обследованы 34 пациента (37 глаз) с диабетическим макулярным отеком. До и после лечения было проведено комплексное офтальмологическое обследование всех пациентов, а также swept-source ОКТ и микропериметрия. Всем пациентам проводилась терапия блокатором неоангиогенеза – ранибизумаб в дозе 0,5 мг в условиях операционной. Результат оценивали после трех интравитреальных инъекций с интервалом 1 месяц. **Результаты.** В ходе проведенного лечения наблюдалось повышение остроты зрения у 85,29% пациентов в 2,15 раза ($p=0,021$). Показатели световой чувствительности у пациентов с ДМО на фоне терапии повысились в 1,61 раза ($p=0,032$), что позволяет говорить об улучшении функционального статуса центральной зоны сетчатки. Анализ структуры сетчатки показал снижение толщины сетчатки на фоне терапии в 1,35 раза ($p=0,038$) и восстановление ретинального интерфейса. Наблюдалось сохранение остаточного отека в 14,7% случаев у пациентов с эпиретинальной мембраной на поверхности сетчатки. Проведенная антиангиогенная терапия способствовала достоверному снижению средней толщины наружного плексиформного и внутреннего ядерного слоя, однако наблюдалось сохранение частичного отека во внутренних сегментах фоторецепторов и наружном ядерном слое. На фоне проведенной терапии отмечали восстановление сниженных параметров световой чувствительности в зоне отека сетчатки и статистически значимое повышение остроты зрения. **Заключение.** Терапия блокатором неоангиогенеза способствовала восстановлению профиля макулярной зоны и уменьшению зоны ретинального отека.

Ключевые слова: макулярный отек, сахарный диабет, ранибизумаб.

Purpose. Conduct an analysis of the functional status and microstructure of the retina in 34 patients with diabetic macular edema on the background of neoangiogenesis inhibitor-based therapy was performed. **Methods.** We examined 34 patients (37 eyes) with diabetic macular. Before and after treatment, a comprehensive ophthalmological examination of all patients was conducted, as well as swept-source OCT and microperimetry. All patients underwent therapy with a blocker of neoangiogenesis – ranibizumab at a dose of 0,5 mg in the operating room. The result was evaluated after three intravitreal injections at an interval of 1 month. **Results.** During the treatment, visual acuity was increased 2.15 times in 85,29% of patients ($p=0,021$). The parameters of retinal sensitivity in patients with diabetic macular edema on the background of therapy increased 1,61 times ($p=0,032$), providing the improvement of functional status of the central zone of the retina. The retinal structure analysis showed a decrease in the thickness of the retina on the background of therapy in 1,35 times ($p=0,038$). Recovery of the retinal interface was observed. If the patient had an epiretinal membrane on the surface of the retina, preservation of residual edema was observed in 14,7% of cases. When comparing the data of optical coherence tomography and microperimetry, a more pronounced decrease in the retinal sensitivity in the zone of the retinal edema was revealed. Anti-angiogenesis therapy provides an increase in the functional activity of the retina, which confirms the significance of the method as a performance indicator of the ongoing treatment of macular edema. **Conclusion.** Neoangiogenesis inhibitor-based therapy significantly increased the structural and functional state of the central retina in patients with macular edema on the background of diabetes mellitus.

Key words: macular edema, diabetes mellitus, ranibizumab.

Введение

Ведущей причиной низкого зрения у лиц с сахарным диабетом является диабетический макулярный отек (ДМО). Им страдают 93 миллиона человек во всем мире, из них 28 миллионов имеют низкое зрение [1, 2]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа риск возникновения отека макулы выше по сравнению с первым типом. Частота развития ДМО повышается с прогрессированием диабетической ретинопатии. Так, при пролиферативной стадии этого заболевания отек сетчатки наблюдается в 70% случаев [3–5]. Основную роль в этиологии ДМО отводят патологическим изменениям во внутреннем гематоретинальном барьере [6], вследствие чего происходит гиперпродукция фактора роста новообразованных сосудов, который способствует развитию от-

ека сетчатки при сахарном диабете [7]. Несмотря на то, что лазерное лечение ДМО принято в качестве стандарта, многие пациенты не могут восстановить потерянное зрение, и данная процедура не всегда является достаточно эффективной и безопасной [4].

С появлением новых препаратов для интравитреального введения, таких как блокаторы фактора роста новообразованных сосудов, предлагаются новые стратегии для лечения этого сложного заболевания [2]. Одним из разрешенных к применению в офтальмологии препаратов данной группы является ранибизумаб. Некоторые исследования продемонстрировали, что интравитреальные инъекции данного препарата улучшают остроту зрения и нормализуют структуру

сетчатки у больных с ДМО по сравнению с группой плацебо [8]. В настоящее время для оценки микроструктурных параметров сетчатки стали применять оптическую когерентную томографию (ОКТ) широкого разрешения по технологии swept-source, позволяющую производить до 100 тыс. А-сканов в секунду с разрешением 2–3 мкм [9].

Активности сетчатки можно оценить с помощью высокоинформативного метода исследования – микропериметрии, позволяющей с высокой достоверностью определять показатели световой чувствительности макулярной зоны в любой её конкретной точке. Данный метод открывает новые возможности для мониторинга ДМО в динамике лечения [10].

Исследование остроты зрения, световой чувствительности и микроструктурных изменений сетчатки позволит выявить взаимосвязь ретинальных изменений и проконтролировать эффективность лечения у пациентов с ДМО.

Цель исследования: провести анализ состояния остроты зрения, световой чувствительности и микроструктурных изменений сетчатки на фоне терапии блокатором неоангиогенеза у пациентов с макулярным отеком на фоне сахарного диабета.

Материал и методы

Обследованы 34 пациента (37 глаз) с ДМО, диагностированным по данным swept-source ОКТ. Средний возраст пациентов составил $62,4 \pm 7,5$ года. В группе обследуемых было 19 женщин и 15 мужчин. Длительность заболевания СД составляла в среднем $10 \pm 3,4$ года. У всех пациентов отек макулярной зоны был выявлен первично. До и после лечения было проведено комплексное офтальмологическое обследование всех пациентов, а также:

- ОКТ макулярной области сетчатки на томографе Triton plus (Topcon, Япония). При подсчете картировочных значений использовалась область сетчатки в 6000 мкм, центром которой являлась фовеола. Проводился анализ общей толщины сетчатки и толщины каждого слоя в отдельности с шагом в 300 мкм в 21 положении;
- микропериметрия (MP1, Nidek, Италия) с использованием стандартного стимула размером $0,43^\circ$ (Goldmann III) с длительностью 200 мс. Анализ полученных результатов проводился по автоматической программе, оценивающей 45 точек двенадцати градусов с центром в области фиксации взора, использовалась стратегия 4-2.

Всем пациентам проводилась терапия блокатором неоангиогенеза – ранибизумабом, в дозе 0,5 мг в условиях операционной. Результат оценивали после трех интравитреальных инъекций с интервалом 1 мес.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программного пакета STATISTICA 6.0. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исследование базировалось на сравнительном анализе данных исследования до и после проведенной интравитреальной антиангиогенной терапии (таблица).

На основании данных микропериметрии центральной зоны сетчатки у пациентов до и после операции установлено, что область фиксации взора находилась на уровне 3–4⁰ и располагалась центрально. Показатели световой чувствительности у пациентов с ДМО на фоне терапии повысились в 1,61 раза ($p = 0,032$), что позволяет говорить об улучшении функционального статуса центральной зоны сетчатки.

Анализ данных ОКТ показал, что у пациентов до лечения определялся куполовидный интерфейс макулярной зоны без углубления в области фовеа. Средняя толщина сетчатки, с учетом всей исследуемой области, варьировала от $342,43 \pm 34,04$ до $465,18 \pm 36,21$ мкм с постепенным утолщением от периферии к центру. После лечения средний показатель толщины сетчатки на фоне терапии снизился в 1,35 раза ($p = 0,038$), отмечали восстановление ретинального интерфейса.

Анализ структур сетчатки по слоям у пациентов после терапии показал значительные изменения преимущественно наружного и внутреннего плексиформного и внутреннего ядерного слоя, где выявлено снижение толщины сетчатки. Значение толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки у пациентов на фоне инъекций снизилось в среднем на 20%, что связано со спадом отека компонента нижележащих слоев. Это говорит о частичном вовлечении слоя нервных волокон в патологический процесс. Пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) и наружные сегменты фоторецепторов оставались интактными, что согласуется с данными других авторов о стабильности слоя ПЭС при развитии диабетических изменений [11, 12].

Несмотря на значительное снижение общей толщины сетчатки после проведенной терапии, у 14,7% пациентов сохранялся отечный компонент во внутренних сегментах фоторецепторов и наружном ядерном слое, что, вероятно, связано с наличием у них эпиретинальной мембраны на поверхности сетчатки. Это обуславливает необходимость динамического наблюдения за данной группой пациентов и, при необходимости, применения витрореетинального хирургического вмешательства.

При сопоставлении данных ОКТ и микропериметрии выявлена обратная взаимосвязь расположения зон ретинального отека сетчатки и областей с низкой световой чувствительностью ($r = -0,63$; $p = 0,037$). Наблюдалось достоверное увеличение функциональной активности сетчатки на фоне терапии блокатором неоангиогенеза ($p = 0,032$), что подтверждает значимость данного метода исследования как показателя эффективности проводимой терапии ДМО. Результаты исследования демонстрируют патогенетическую обоснованность применения блокаторов неоангиогенеза при макулярном отеке на фоне сахарного диабета.

В ходе проведенного лечения наблюдалось повышение остроты зрения у 85,29% пациентов в 2,15 раза ($p = 0,021$).

Таким образом, применение интравитреальных инъекций антиангиогенного препарата у пациентов с диабетическим макулярным отеком приводило к увеличению остроты зрения, световой чувствительности сетчатки и нормализации макулярного интерфейса.

ТАБЛИЦА.

Средние показатели исследуемых параметров сетчатки у пациентов с ДМО до и после лечения (n=34)

	Среднее значение световой чувствительности, дБ	Острота зрения	Центральная толщина сетчатки, мкм
До лечения	$7,91 \pm 0,09$	$0,19 \pm 0,06$	$406,61 \pm 14,28$
После лечения	$12,81 \pm 0,10^*$	$0,41 \pm 0,08^*$	$300,91 \pm 6,43^*$

Примечание: * – различия показателей до и после лечения достоверны ($p < 0,05$).

Заключение

Анализ микроструктурных и функциональных параметров сетчатки показал, что развитие диабетического макулярного отека сопровождалось значительным увеличением толщины центральной зоны сетчатки, с пропорциональным снижением световой чувствительности. Проведенная антиангиогенная терапия способствовала достоверному снижению средней толщины наружного плексиформного и внутреннего ядерного слоя, однако наблюдалось сохранение частичного отека во внутренних сегментах фоторецепторов и наружном ядерном слое. На фоне проведенной терапии отмечали восстановление сниженных параметров световой чувствительности в зоне отека сетчатки и статистически значимое повышение остроты зрения. Терапия блокатором неоангиогенеза способствовала восстановлению профиля макулярной зоны и уменьшению зоны ретинального отека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Зайнетдинов А.Ф., Гильманшин Т.Р., Каланов М.Р. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии. Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 4. С. 263-269.
Bikbov M.M., Fajzrahmanov R.R., Zajnnullin R.M., Zajnetdinov A.F., Gil'manshin T.R., Kalanov M.R. Makulyarnyj otek kak proyavlenie diabeticheskoy retinopatii. Saxarnyj diabet. 2017. T. 20. № 4. S. 263-269.
2. Еричев В.П., Будзинская М.В., Карпилова М.А., Юлова А.Г., Смирнова Т.В. и др. Оценка эффективности анти-vegf терапии у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации и глаукомой. Вестник офтальмологии. 2015. Т. 131. № 3. С. 27-33.
Erichiev V.P., Budzinskaya M.V., Karpilova M.A., Yulova A.G., Smirnova T.V. i dr. Ocenka effektivnosti anti-vegf terapii u pacientov s ekssudativnoj formoj vozrastnoj makulyarnoj degeneracii i glaukomoj. Vestnik oftal'mologii. 2015. T. 131. № 3. S. 27-33.
3. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Зайнуллин Р.М. Анализ состояния центральной зоны сетчатки при диабетическом макулярном отеке. Сахарный диабет. 2015. Т. 18. № 4. С. 99-104.
Bikbov M.M., Fajzrahmanov R.R., Yarmuxametova A.L., Zajnnullin R.M. Analiz sostoyaniya central'noj zony setchatki pri diabeticheskom makulyarnom oteke. Saxarnyj diabet. 2015. T. 18. № 4. S. 99-104.
4. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М., Файзрахманов Р.Р. Изменение оптической плотности макулярного пигмента как показатель формирования диабетического макулярного отека. Современные технологии в медицине. 2015. № 3. С. 73-76.
Bikbov M.M., Zajnnullin R.M., Fajzrahmanov R.R. Izmenenie opticheskoy plotnosti makulyarnogo pigmenta kak pokazatel' formirovaniya diabeticheskogo makulyarnogo oteka. Sovremennye texnologii v meditsine. 2015. № 3. S. 73-76.
5. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017. № 237 (4). P. 185-222.
6. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Морфометрическая оценка макулярной зоны при губчатом диабетическом макулярном отеке на фоне антивазопролиферативной терапии. Вестник офтальмологии. 2014. № 130 (1). С. 37-41.
Bikbov M.M., Fajzrahmanov R.R., Yarmuxametova A.L. Morfometricheskaya ocenka makulyarnoj zony pri gubchatom diabeticheskom makulyarnom oteke na fone antivazoproliferativnoj terapii. Vestnik oftal'mologii. 2014. № 130 (1). S. 37-41.
7. Dervenis N., Mikropoulou A., Tranos P., Dervenis P. Ranibizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review of the Current Status, Unmet Needs, and Emerging Challenges. Advances in Therapy. 2017. P. 1-13.
8. Payne J., Wykoff C., Clark W., et al. Randomized trial of treat and extend ranibizumab with and without navigated laser for diabetic macular edema: TREAT-DME 1 Year Outcomes. Ophthalmology. 2017. № 124 (1). P. 74-81.
9. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л. Возрастная макулярная дегенерация. М. 2013. С. 52-54.
Bikbov M.M., Fajzrahmanov R.R., Yarmuxametova A.L. Vozrastnaya makulyarnaya degeneraciya. M. 2013. S. 52-54.
10. Edington M., Sachdev A., Morjaria R., Chong V. Structural-functional Correlation in Patients With Diabetic Macular Edema. Retina. 2017. № 37 (5). P. 881-885.
11. Karst S., Lammer J., Mitsch C. et al. Detailed analysis of retinal morphology in patients with diabetic macular edema (DME) randomized to ranibizumab or triamcinolone treatment. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2017. P. 1-10.
12. Hanhart J., Strassman I., Rozenman Y. En face Integrated Central Avascular Zone (EFICAZ): a noninvasive tool for correlating morphological and functional damage in central diabetic macular edema. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2017. Vol. 255. № 1. P. 69-75.