

УДК 617.735

Эффективность интравитреального введения Луцентиса в лечении диффузного диабетического макулярного отека на фоне панретинальной лазеркоагуляции при пролиферативной диабетической ретинопатии

Л.Н. Борискина, М.Ю. Гуро, В.Н. Потапова, И.А. Мелихова, В.Р. Полякова

Волгоградский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить эффективность интравитреального введения Луцентиса в лечении диффузного диабетического макулярного отека (ДМО) на фоне панретинальной лазеркоагуляции при пролиферативной диабетической ретинопатии (ДР).

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование (58 глаз) с высоким диффузным ДМО и пролиферативной ДР у 46 больных инсулинзависимым сахарным диабетом в возрасте от 45 до 73 лет (средний возраст – $59,2 \pm 0,9$ года). Всем пациентам проводились интравитреальные введения (ИВВ) Луцентиса через плоскую часть цилиарного тела. Через 2 недели после каждого ИВВ Луцентиса проводился этап панретинальной лазеркоагуляции (ПРЛК). Основными критериями оценки являлась динамика максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и ОКТ-параметров – толщины сетчатки в центральной (1 мм) зоне и объем макулы. Эффективность лечения оценивали через 1 мес. после заключительного этапа ПРЛК.

Результаты и обсуждение. По окончании лечения отмечено повышение средних значений МКОЗ с 0,32 до 0,45,

уменьшение толщины сетчатки в фовеолярной зоне – с 506,9 мкм до 394,6 мкм, объема макулы – с 12,9 до 11,6 мм³. Стабилизация или повышение исходной остроты зрения наблюдалось в 83,4%. Исходная толщина сетчатки в зоне 1 мм уменьшилась с 506,9 мкм до 394,6 мкм, т.е. сократилась в среднем на 22%. Через 1 мес. после окончания комбинированного лечения стабилизация зрительных функций достигнута более чем в 80% случаев.

Выводы. Проведенное ретроспективное исследование показало эффективность интравитреального введения Луцентиса для стабилизации зрительных функций, уменьшения высоты макулярного отека при проведении панретинальной лазеркоагуляции у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией.

Ключевые слова: интравитреальное введение Луцентиса, панретинальная лазеркоагуляция, диабетический макулярный отек. ■

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

Офтальмохирургия. – 2015. – № 3. – С. 23-27.

Для корреспонденции:

Борискина Людмила Николаевна, канд. мед. наук, врач-офтальмолог высшей категории, зам. директора по лечебной работе и лечебному контролю;

Потапова Вера Николаевна, врач-офтальмолог высшей категории, зав. офтальмологическим отделением лазерной хирургии;

Гуро Марина Юрьевна, врач-офтальмолог офтальмологического отделения лазерной хирургии;

Мелихова Ирина Александровна, врач-офтальмолог офтальмологического диагностического отделения;

Полякова Виктория Ростиславовна, врач-офтальмолог офтальмологического диагностического отделения

Волгоградский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России

Адрес: 400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 80

Тел.: (8442) 581-676; 581-644, 581-633. E-mail: mntk@isee.ru

ABSTRACT

Efficacy of intravitreal injection of Lucentis in the treatment of diffuse diabetic macular edema associated with pan-retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy

L.N. Boriskina, M.Y. Guro, V.N. Potapova, I.A. Melichova, V.R. Polyakova

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Volgograd Branch

Purpose. To evaluate the efficacy of intravitreal injection of Lucentis in the treatment of diffuse diabetic macular edema (DME) associated with pan-retinal photocoagulation in the proliferative diabetic retinopathy (DR).

Material and methods. A retrospective study (58 eyes) with a high diffuse DME and proliferative DR was performed in 46 patients with insulin-dependent diabetes mellitus aged 45-73 years (mean age: 59.2±0.9 years). All participants underwent intravitreal injection (IVI) of Lucentis pars plana. The pan-retinal photocoagulation (PRPC) stage was performed 2 weeks after each Lucentis IVI. The main criteria were the dynamics of best corrected visual acuity (BCVA), the OCT parameters – in the central retinal thickness (1mm) area and volume of the macula. The treatment efficacy was assessed one month after the final PRPC stage.

Results and discussion. At the end of treatment an increase in the average BCVA values from 0.32 to 0.45, a decrease in ret-

inal thickness in fovea zone – from 506.9mm to 394.6mm, in the volume of macula from 12.9 to 11.6mm³ were noted. Stabilization or an increase in initial visual acuity was observed in 83.4%. The initial thickness of the retina in the region of 1mm was reduced from 506.9mm to 394.6mm, i.e. decreased by an average of 22%. The stabilization of visual functions was achieved more than in 80% of cases one month after the combined treatment.

Conclusions. The performed retrospective study showed an efficacy of intravitreal injection of Lucentis to stabilize visual functions, to reduce the height of macular edema during the pan-retinal photocoagulation in patients with proliferative diabetic retinopathy.

Key words: *intravitreal injection of Lucentis, pan-retinal photocoagulation, diabetic macular edema.* ■

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

Ophthalmosurgery.– 2015.– No. 3.– P. 23-27.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является классическим проявлением универсальной микроангиопатии, характерной для сахарного диабета. Основным патогенетическим механизмом развития ДР является наличие персистирующей гипергликемии, нарушение микроциркуляции, что приводит к хронической гипоксии внутренних структур глазного яблока. Стандартным патофизиологическим ответом на ишемизацию тканей глаза является увеличение продукции антивазопролиферативного фактора пигментным эпителием и наружными слоями сетчатки – VEGF (vascular endothelial growth factor), который нарушает гематофтальмический барьер, вызывая патологическую проницаемость сосудистого русла сетчатки, пролиферацию эндотелия сосудов и неоваскулогенез [1, 2, 4, 7-9, 13, 19, 21].

Диабетическая ретинопатия проявляется в двух основных клинических формах – непролиферативной и пролиферативной, кроме того выделяют диабетический макулярный

отек (ДМО) ввиду особой значимости изменений сетчатки в центральной области, определяющих прогноз остроты зрения [16, 20]. Частота ДМО при непролиферативной ДР колеблется от 3 до 38%, достигая при пролиферативной ДР 70% случаев [5].

ДМО может присутствовать при ДР любой степени тяжести и характеризуется принципиально общими для всех отделов сетчатки клиническими признаками. Некоторые морфологические отличия, выявляемые при ДМО, связаны с особенностями структуры сетчатки в этой области – наличием аваскулярной зоны, особой структурой и малой толщиной сетчатки в фовеолярной зоне.

Различают фокальный, диффузный, смешанный и ишемический ДМО. В целях конкретизации показаний к определению тактики лечения выделяют также клинически значимый ДМО [17], который характеризуется следующими признаками:

- отек сетчатки в центре макулы или в пределах 500 мкм от него;

- твердые экссудаты сетчатки в центре макулы или в пределах 500 мкм от него с отеком сетчатки;

- отек сетчатки не менее 1500 мкм, любая часть которого располагается в пределах 1 диаметра диска зрительного нерва (ДЗН) от центра макулы.

Фокальный ДМО, не захватывающий фовеолу, как правило, не сопровождается значительным снижением остроты зрения. В случае обширной декомпенсации капиллярной сети макулы развивается диффузный ДМО. Длительное существование отека приводит к развитию кистообразования с накоплением внеклеточной жидкости интраретинально с последующим слиянием и укрупнением кист. Отслойка нейросенсорного эпителия отмечается сравнительно редко, как правило, сопровождается снижением остроты зрения и является прогностически неблагоприятным признаком [6].

Поскольку среди звеньев патогенеза ДР и ДМО повышением уровня VEGF является одним из основных, их патогенетически ориентирован-

ное лечение должно быть направлено на снижение уровня или блокаду выработки вазопротрофинового фактора. Этим критериям отвечают два основных метода лечения ДР и ДМО – лазеркоагуляция сетчатки и интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов.

Панретинальная лазеркоагуляция (ПРЛК) и различные варианты лазерного лечения ДМО показали как свою эффективность, так и сравнительно часто наблюдаемые побочные негативные явления на состояние макулы и остроту зрения, а также возможность осложнений – усиление макулярного отека, развитие экссудативной отслойки сосудистой оболочки и сетчатки, субретинальной неоваскулярной мембраны и субретинальной фиброплазии [1, 2].

Фокальная ЛК при ДМО, по данным исследовательской группы ETDRS, снижала риск умеренной потери зрения на 50%, но в 12% случаев наблюдалась потеря ≥ 5 букв ETDRS через 3 года. Отсутствие стабилизации центрального зрения зарегистрировано у 24% глаз с ДМО с захватом центра макулы.

Интравитреальное введение ингибиторов неоваскулогенеза получило широкое распространение сначала для лечения возрастной дегенерации макулы, а затем – и для лечения ДМО. Единственным анти-VEGF-препаратом, разрешенным в РФ для интравитреального введения (ИВВ) при ДМО, является ранибизумаб (Луцентис). Многочисленными исследованиями была показана эффективность ИВВ Луцентиса для улучшения зрительных функций и уменьшения толщины сетчатки в фовеоле при ДМО [10-12, 14, 18]. Минимальной «загрузочной» дозой является 3 последовательные инъекции Луцентиса.

В офтальмологической литературе обсуждаются возможности сочетания лазеркоагуляции сетчатки и ИВВ Луцентиса для лечения ДР и ДМО [1, 3].

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность интравитреального введения Луцентиса в лечении диффузного ДМО на фоне панретинальной лазеркоагуляции при пролиферативной ДР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено ретроспективное изучение 58 глаз с высоким диффузным ДМО и пролиферативной ДР 46 больных инсулинзависимым сахарным диабетом в возрасте от 45 до 73 лет (средний возраст – $59,2 \pm 0,9$ года). Всем пациентам до начала лечения проводилось следующее офтальмологическое обследование: определение некорригированной и максимально корригированной остроты зрения (НКОЗ, МКОЗ), тонометрия, кераторефрактометрия, биометрия, ультразвуковое β -сканирование, офтальмобиомикроскопия, флуоресцентная ангиография – по показаниям, оптическая когерентная томография (ОКТ) (CIRRUS HD-OCT, Carl Zeiss, Dublin, США). Протокол ОКТ-контроля включал определение толщины сетчатки в фовеоле (ТЦС), объем макулы (512×128 сканов).

Критерии исключения из группы наблюдения были следующими: ишемический ДМО, наличие витреомакулярных тракций, ИВВ стероидов и ранибизумаба, а также любая полостная офтальмохирургия в анамнезе, признаки хронического увеита, офтальмогипертензия или глаукома, помутнение оптических сред, препятствующих получению качественной ОКТ-визуализации.

Исходная МКОЗ колебалась от 0,02 до 0,8, составляя в среднем $0,37 \pm 0,04$, ТЦС – $506,9 \pm 19,4$ мкм (от 400 до 860 мкм), объем макулы – $12,9 \pm 0,36$ мм³ (от 10,9 до 16,7 мм³).

Дизайн исследования был следующим: после обследования всем пациентам в асептических условиях проводилось интравитреальное введение 0,5 мг Луцентиса иглой

30G через плоскую часть цилиарного тела. Последующие 2 инъекции выполнялись 1 раз в месяц. Через 2 недели после каждого ИВВ Луцентиса проводился этап ПРЛК с использованием твердотельных Nd:YAG-лазеркоагуляторов Oculight Glx Iridex с длиной волны 532 нм и Quantel Medical «Supra» с длиной волны 532 нм в 3-4 этапа.

Остроту зрения, ТЦС, объем макулы исследовали через 1 мес. после заключительного этапа ПРЛК.

Осложнений во время лечения не наблюдали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По окончании лечения отмечено повышение средних значений МКОЗ с $0,32 \pm 0,04$ до $0,45 \pm 0,046$, уменьшение толщины сетчатки в фовеолярной зоне – с $506,9 \pm 19,4$ до $394,6 \pm 16,0$ мкм, объема макулы – с $12,9 \pm 0,36$ до $11,6 \pm 0,22$ мм³ (табл. 1).

При этом нами прослежена динамика остроты зрения и толщины сетчатки в фовеолярной зоне в 5 группах больных с различной исходной МКОЗ: 1 группа – с МКОЗ до 0,1 (8 глаз), 2 группа – с МКОЗ от 0,2 до 0,3 (18 глаз), 3 группа – с МКОЗ от 0,4 до 0,5 (16 глаз), 4 группа – с МКОЗ от 0,6 до 0,7 (9 глаз), 5 группа – с МКОЗ 0,8 и выше (7 глаз).

Средняя прибавка строк остроты зрения (по таблице Сивцева) составила в 1 группе – 0,6 строк, во 2 группе – 1,2 строки, в 3 группе – 1,6 строки, в 4 группе – 1,3 строки, в 5 группе – динамики МКОЗ не отмечено, что свидетельствует от том, что исходно низкий визус не является абсолютно плохим прогностическим признаком, но наибольшую прибавку остроты зрения все-таки реально

Таблица 1

Средние значения толщины сетчатки, объема макулы и МКОЗ до и после лечения

Показатели	МКОЗ		Толщина центральной сетчатки (мкм)		Объем макулы (мм ³)	
	М	$\pm m$	М	$\pm m$	М	$\pm m$
Исходные данные	0,32	0,04	506,9	19,4	12,9	0,36
Данные после лечения	0,45	0,046	394,6	16,0	11,6	0,22
t	2,2		4,46		3,1	
P	0,05		0,001		0,002	

ожидать у больных с более высокой исходной остротой зрения.

Представляет интерес, по нашему мнению, более детальное рассмотрение динамики центрального зрения в этих же группах глаз (табл. 2).

Из таблицы следует, что повышение остроты зрения было достигнуто на 30 глазах (51,7%). Максимальная динамика МКОЗ отмечалась у пациентов 2, 3 и 4 групп – на 24 глазах (в 41,3% случаев). Стабилизация или повышение исходной остроты зрения в исследуемой группе наблюдалось на 47 глазах – в 81% случаев.

Отрицательная динамика центрального зрения регистрировалась на 11 глазах – в 19% случаев.

Насколько динамика остроты зрения соответствует морфогистологическим изменениям, фиксируемым при ОКТ-контроле?

Исходная толщина сетчатки в зоне 1 мм уменьшилась с $506,9 \pm 19,4$ до $394,6 \pm 16,0$ мкм, т.е. сократилась в среднем на 22,2%. Через 1 мес. после окончания комбинированного лечения стабилизация зрительных функций достигнута в 81% случаев.

Нами проведен анализ динамики толщины сетчатки на глазах с различной исходной МКОЗ и разноточной ее динамикой (табл. 3). Из представленных данных следует, что практически во всех группах исследуемых глаз, за исключением глаз с исходно низкой МКОЗ, была отмечена явная положительная динамика толщины сетчатки в фовеолярной области как при повышении, так и при снижении МКОЗ в процессе лечения.

Усиление отека сетчатки было отмечено у пациентов 3 группы на

4 глазах (в 6,9% случаев) при снижении МКОЗ: 1 глаз – на 1,7%, 1 глаз – на 6%, 1 глаз – на 8,5% и 1 глаз – на 14% от исходной ТЦС, что составило в среднем 7,5%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Единой тактики лечения диффузного ДМО на фоне пролиферативной ДР в настоящее время не существует. Общепринятые рекомендации ETDRS [17] с накоплением клинических наблюдений не всегда подтверждают свою эффективность в сохранении МКОЗ пациентов в отдаленные сроки наблюдения [1], особенно у пациентов с высокими ДМО. После выполнения полного объема ПРЛК, имеющийся до лазерного вмешательства ДМО может прогрессировать вследствие нарушения ретикулярной циркуляции в результате острой гиперемии и реакции перифовеолярных капилляров на посткоагуляционное воспаление.

Вероятность снижения остроты зрения из-за прогрессирования ДМО после ПРЛК по данным литературы составляет 25% [11]. Снижение остроты зрения может приобретать постоянный характер примерно у каждого десятого пациента. По мнению авторов, подобные случаи могут потребовать ИВВ ингибиторов ангиогенеза, эффективность которых в лечении ДМО подтверждена многочисленными многоцентровыми исследованиями.

В проведенное ретроспективное исследование были включены пациенты с высоким ДМО (ТЦС > 400 мкм) на фоне пролиферативной ДР с показаниями к ПРЛК. Непосредственная лазеркоагуляция в макуле не проводилась из-за опасности снижения остроты зрения и усиления отека [15].

Дизайн исследования был составлен таким образом, чтобы нивелировать потенциальный риск усиления ДМО при проведении ПРЛК за счет ИВВ Луцентиса и усилить взаимную ингибицию VEGF-эффектов.

Основными критериями оценки являлась динамика максимально скорректированной остроты зрения и ОКТ-параметров – толщины сетчатки в центральной (1 мм) зоне и объем макулы.

Таблица 2

Разнонаправленная динамика центрального зрения с различной исходной МКОЗ после лечения

Динамика МКОЗ	Группы наблюдения по МКОЗ					Всего
	1	2	3	4	5	
Количество глаз с повышением МКОЗ	4	10	9	5	2	30
Количество глаз без динамики МКОЗ	4	5	3	1	4	17
Количество глаз со снижением МКОЗ	0	3	4	3	1	11

Таблица 3

Динамика изменения толщины сетчатки на глазах с различной исходной МКОЗ

Динамика МКОЗ	Динамика ТЦС в группах наблюдения (1-5)									
	% уменьшения ТЦС от исходного значения					% увеличения ТЦС от исходного значения				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
При повышении МКОЗ	40,6	25	31	28,2	21,3	0	0	0	0	0
При отсутствии динамики	15,1	29,1	14,0	18,8	20,2	0	0	0	0	0
При снижении МКОЗ	0	25,9	23,6	19	17,4	0	0	7,5	0	0
Итого	18,6	26,7	22,9	22	19,2	0	0	7,5	0	0

Однако, по нашим наблюдениям, степень уменьшения толщины сетчатки не полностью коррелирует с динамикой МКОЗ, что не совпадает с ранее опубликованными данными о прогностической ценности ОКТ-паттернов. Отсутствие этой корреляции можно объяснить дистрофическими изменениями нейросенсорного аппарата и пигментного эпителия при длительно существующем диффузном ДМО. Снижения остроты зрения из-за прогрессирования ДМО после ИВВ Луцентиса и ПРЛК по нашим данным составило 19%, что на 6% меньше, чем после только ПРЛК [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное ретроспективное исследование показало эффективность интравитреального введения Луцентиса для стабилизации зрительных функций, уменьшения высоты макулярного отека при проведении панретиальной лазеркоагуляции у больных с высоким диффузным ДМО и пролиферативной диабетической ретинопатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия. – СПб., 2012. – 396 с.
2. Романенко И.А., Черкасова В.В., Егоров Е.А. Диабетический макулярный отек. Классификация, клиника, лечение // РМЖ Клиническая офтальмология. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 44-48.

3. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Использование анти-VEGF-терапии в лечении диабетического макулярного отека // Офтальмологические ведомости. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 83-93.

4. Шишкин М.М., Юлдашева Н.М. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза как этап щадящей витреоретинальной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 77-81.

5. Bresnick G.H. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema // Ophthalmol. – 1983. – Vol. 90, № 11. – P. 1301-1317.

6. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetamide and focal grid photocoagulation for diabetic macular edema // Ophthalmol. – 2008. – Vol. 115. – P. 1447-1459.

7. Karim R., Tang B. Use of antivascular endothelial growth factor for diabetic macular edema // Clin. Ophthalmology. – 2010. – Vol. 25. – P. 493-517.

8. Lightman S., Towler H.M. Diabetic retinopathy // Clin. Cornerstone. – 2003. – Vol. 5. – P. 12-21.

9. Mason J.O., Nixon P.A., White M.F. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy // Am. J. Ophthalmol. 2006. – Vol. 142. – P. 685-688.

10. Massin P., Bandello F., Garroeg J.G. et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33, № 11. – P. 2399-2405.

11. McDonald H.R., Schatz H. Visual loss after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy // Ophthalmology. – 1985. – Vol. 92. – P. 388-393.

12. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al. The Restore Study Ranibi-

zumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser monotherapy for Diabetic Macular Edema // Ophthalmol. – 2011. – Vol. 118, № 4. – P. 615-625.

13. Moradian S., Abmadieb H., Malibi M. et al. Intravitreal Bavacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 246. – P. 1699-1705.

14. Nguen Q.D., Shab S.M., Khwaja A.A. et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study // Ophthalmology. – 2010. – Vol. 117, № 11. – P. 2146-2151.

15. Olk R.J. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema // Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93, № 7. – P. 938-950.

16. Otani T., Kishi S., Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography // Am. J. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 127. – P. 688-693.

17. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study group // Arch. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 103, № 12. – P. 1796-1806.

18. Santos A.R., Gomes S.C., Figuera J. et al. Degree of decrease in central retinal thickness predicts visual acuity response to intravitreal ranibizumab in diabetic macular edema // Ophthalmologica. – 2014. – Vol. 231. – P. 16-22.

19. Simó R., Carrasco E., García-Ramírez M. et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy // Curr. Diabet. Rev. – 2006. – Vol. 2. – P. 71-98.

20. Soliman W., Sander B., Jorgensen T.M. Enhanced optical coherence patterns of diabetic macular edema and their correlation with the pathophysiology // Acta Ophthalmol. Scand. – 2007. – Vol. 85. – P. 613-617.

21. Wiroszko B., Wong T.Y., Simo R. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications // Prog. Retin. Eye Res. – 2008. – Vol. 27. – P. 608-621.

Поступила 07.10.2014