

М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов, Р.М. Зайнуллин

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ АНГИОГЕНЕЗА НА СТРУКТУРНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ

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

Цель исследования: провести анализ влияния терапии ингибитором ангиогенеза на структурное состояние сетчатки при диабетическом макулярном отеке. *Обследовано 38 пациентов (40 глаз). После терапии препаратом ранибизумаб в дозе 0,5 мг проводили оценку структурных параметров. Значение оптической плотности до лечения составляло в среднем $0,108 \pm 0,01$ дп, на фоне терапии данный показатель возрос до $0,219 \pm 0,01$ дп ($p < 0,05$).*

Заключение. Антиангиогенная терапия способствует восстановлению профиля макулярной зоны у пациентов с диабетическим макулярным отеком.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, оптическая плотность макулярного пигмента, ранибизумаб

EFFECT OF ANTI-VEGF THERAPY ON THE STRUCTURAL STATE OF THE RETINA IN DIABETIC MACULAR EDEMA

M.M. Bikbov, R.R. Fayzrakhmanov, R.M. Zaynullin

Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

Objective: to analyze the structural state of the central area of the retina in diabetic macular edema in the background anti-VEGF therapy.

Methods. The study included 38 patients (40 eyes) with diabetic macular edema. All patients received anti-VEGF-ranibizumab therapy at a dose of 0.05 ml. The results were analyzed after three intravitreal injections with 1 month interval. We assessed visual acuity, morphological and anatomical structure of the macular area, the sensitivity of the retina and macular pigment optical density.

Results. Analyzing optical density of the macular pigment we revealed a significant increase of all parameters in 73 % of patients after the therapy. The average value of the optical density before treatment was at 0.102 ± 0.01 du, on the background of anti-VEGF-therapy this figure went up to 0.213 ± 0.01 ($p < 0.05$). According to the optical coherence tomography average retinal thickness before treatment made 404.62 ± 15.23 μ m, after the treatment – 300.91 ± 6.43 μ m ($p < 0.05$). When comparing data of optical coherence tomography and macular pigment optical density we revealed more pronounced decrease in the macular pigment optical density in the area of the retinal edema and a significant increase in the basic parameters on the background of the therapy.

Conclusion. Anti-VEGF-therapy significantly improves visual acuity, the recovery profile of macular edema and reduces the zone in patients with diabetic macular edema.

Key words: diabetic macular edema, macular pigment optical density, ranibizumab

Диабетический макулярный отек (ДМО) является одной из наиболее значимых причин слепоты у больных с диабетической ретинопатией [3, 8]. Она характеризуется повышенной проницаемостью сосудов, отеком тканей и отложением твердых экссудатов в центральной зоне сетчатки [2, 4, 6, 7]. Общая распространенность ДМО среди больных сахарным диабетом, по данным многоцентровых исследований, составляет 5,4 % с преобладанием зрительных нарушений, связанных с ДМО, – 1,9 %. Принимая во внимание, что распространенность сахарного диабета уже достигла масштабов эпидемии во всем мире, и прогнозируется его дальнейшее увеличение в течение ближайших 20 лет [13], ожидается, что нарушение зрения в связи с ДМО по-прежнему будет серьезной проблемой общественного здравоохранения в обозримом будущем.

Этиология диабетического макулярного отека представляет сложную систему и до конца не выяснена. В качестве определяющего фактора в патогенезе заболевания считают нарушение гематоретинального барьера [9]. Вместе с тем фактор роста эндотелия сосудов – vascular endothelial growth factor (VEGF) – был определен в качестве ключевого фактора проницаемости сосудов, который способствует

неоваскуляризации и дисфункции гематоретинального барьера [14], что делает его важным объектом для фармацевтической терапии. Ранибизумаб является анти-VEGF препаратом, предназначенным для интравитреальных инъекций. Рандомизированные многоцентровые исследования RIDE и RISE показали, что ранибизумаб способствует улучшению остроты зрения и состояния сетчатки у больных с ДМО, по сравнению с группой плацебо [5, 12].

Основным методом исследования структурных параметров центрального отдела сетчатки, позволяющим дифференцировать её слои, остаётся оптическая когерентная томография (ОКТ) [1]. Макулярный пигмент, характеризующий состояние наружных слоёв сетчатки и, в частности, состояние фоторецепторов, оказывает прямое влияние на световую чувствительность сетчатки [11]. Учитывая, что основные патологические механизмы ДМО потенциально могут влиять на распределение макулярного пигмента, определение оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП) является весьма значимым методом исследования [10].

Влияние ранибизумаба на структурные параметры сетчатки остаётся до конца не изученным вопросом. Анализ данных ОКТ и ОПМП может позво-

литель проследить эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с ДМО и выявить взаимосвязь структурно-функциональных изменений при диабетическом макулярном отеке.

ЦЕЛЬ

Провести анализ влияния терапии ингибитором ангиогенеза на структурное состояние центральной зоны сетчатки при диабетическом макулярном отеке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 38 пациентов (40 глаз) с ДМО, диагностированным по данным ОКТ с помощью RetinaScan-3000 (NIDEK). Средний возраст пациентов составил $61,3 \pm 6,8$ года. В группе обследуемых было 23 женщины и 15 мужчин. Длительность заболевания СД составляла в среднем $9 \pm 4,2$ года. У всех пациентов отек макулярной зоны был выявлен первично.

Исследование проводилось на базе ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» АН РБ. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» АН РБ, информированное согласие было получено от всех пациентов.

До и после лечения было проведено офтальмологическое обследование всех пациентов, включающее визометрию, периметрию, офтальмоскопию высокодиоптрийной линзой (78D); проведены специальные исследования: ОКТ макулярной области сетчатки на томографе RetinaScan-3000 (NIDEK), фоторегистрация глазного дна с измерением ОПМП методом рефлектометрии с использованием немидриатической фундус-камеры VISUCAM 500® (Carl Zeiss Meditec AG).

Всем пациентам проводилась анти-VEGF-терапия препаратом ранибизумаб в дозе 0,5 мг в условиях операционной под местной анестезией. Результат оценивали после трёх интравитреальных инъекций с интервалом 1 мес.

При подсчёте структурных значений ОКТ использовалась область сетчатки в 6 мм (6000 мкм) с центром в фовеоле в каждой послойной зоне. В таблице 1 обозначена расшифровка зон. Анализировалась общая толщина сетчатки и толщина каждого слоя в отдельности с шагом в 300 мкм в 21 вертикальном скане.

Используя показатели фундус-камеры (Volume, Area, Max, Mean) в режиме MPOD, производили определение ОПМП до и после инъекций.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов описательной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и апостериорного критерия Дункана (Duncan's Test) для множественного сравнения. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты описательной статистики в таблицах представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели исследований ОПМП до и после проведённой интравитреальной ангиогенной терапии отображались графически в виде профилей пространственного распределения, а также в качестве измеренных значений (средней оптической плотности, максимальной оптической плотности, объёма и области распределения макулярного пигмента). В ходе анализа данных ОПМП выявлено значительное

Таблица 1

Средние показатели ОПМП у пациентов сравниваемых групп

Группа пациентов	Максимальное значение оптической плотности (du)	Среднее значение оптической плотности (du)	Площадь распределения (pixel)	Объём оптической плотности (du × pixel)
До лечения	$0,326 \pm 0,01$	$0,108 \pm 0,01$	$54485,12 \pm 14769,42$	$4107,43 \pm 1080,58$
После лечения	$0,588 \pm 0,02^*$	$0,219 \pm 0,01^*$	$59448,08 \pm 14934,44$	$114525,01 \pm 2143,12^*$

Примечание. du = условные единицы оптической плотности; * – различия статистически значимы, по сравнению с группой до лечения, при $p < 0,05$.

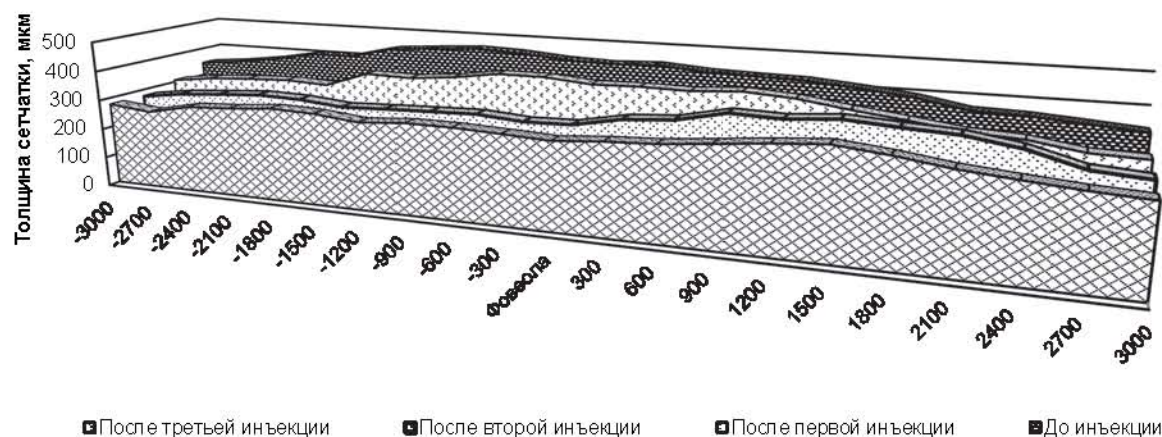


Рис. 1. Динамика показателей толщины сетчатки у пациентов с ДМО до и после терапии ингибитором ангиогенеза.

Показатели толщины зон сетчатки у пациентов сравниваемых групп, мкм

Зоны	Послойные зоны сетчатки	Толщина сетчатки	
		До инъекции	После инъекции
Общая толщина		405,22 ± 15,21	300,71 ± 6,22*
1	Пигментный эпителий сетчатки – Наружные сегменты фоторецепторов	61,86 ± 1,01	67,21 ± 0,78
2	Внутренние сегменты фоторецепторов – Наружный ядерный слой	105,95 ± 3,85	91,92 ± 3,06*
3	Наружный сетчатый слой – Внутренний ядерный слой	126,54 ± 4,92	77,42 ± 3,96*
4	Внутренний сетчатый слой – Слой ганглиозных клеток	94,35 ± 4,86	60,69 ± 3,95*
5	Слой нервных волокон – Внутренняя пограничная мембрана	33,02 ± 2,21	26,20 ± 1,2

Примечание. * – различия статистически значимы, по сравнению с контрольной группой, при $p < 0,05$.

повышение всех показателей ОПМП у 73 % пациентов после проведенной терапии (табл. 1).

Анализ картограмм ОКТ у пациентов до лечения показал наличие выпуклого профиля макулы без углубления в центре. Толщина сетчатки, учитывая все точки исследуемой области, изменялась в среднем от $340,43 \pm 36,04$ до $463,18 \pm 38,21$ мкм с постепенным утолщением от периферии к центру. Максимальные значения отмечались на расстоянии 889 мкм от центра фовеолы. Толщина сетчатки в результате отека составила в среднем $405,22 \pm 15,21$ мкм. После проведенной терапии наблюдалось уменьшение общей толщины сетчатки, которая составила в среднем $300,71 \pm 6,22$ мкм. Выявлялось восстановление ретинального интерфейса с незначительным углублением в центральной зоне (рис. 1).

Результаты исследования морфологических структур сетчатки у пациентов сравниваемых групп представлены в таблице 2.

Структурный анализ показал, что наибольшие изменения коснулись зон 2, 3 и 4, где выявлены статистически значимые различия снижения толщины сетчатки у пациентов после терапии. Значение толщины пятой зоны сетчатки у пациентов на фоне инъекций снизилось в среднем на 20 %, что связано со снижением отечного компонента нижележащих слоёв. Это говорит о частичной заинтересованности слоя нервных волокон. Пигментный эпителий сетчатки и наружные сегменты фоторецепторов оставались интактными.

Несмотря на значительное снижение общей толщины сетчатки после проведенной терапии, наблюдалось сохранение отечного компонента в слое фоторецепторов и наружном ядерном слое у 12 % пациентов, что требует проведения динамического наблюдения за данной группой пациентов и при необходимости – продолжения терапии.

Сравнивая данные ОКТ и ОПМП, мы выявили более выраженное снижение оптической плотности макулярного пигмента в зоне отека сетчатки и статистически значимое увеличение объема, средней и максимальной оптической плотности макулярного пигмента на фоне антивазопролиферативной терапии, что подтверждает значимость данного метода исследования как косвенного показателя эффективности проводимой терапии при ДМО. У 85 % паци-

ентов в результате проведенного лечения острота зрения с максимальной коррекцией увеличилась в среднем с $0,15 \pm 0,06$ до $0,48 \pm 0,07$ ($p < 0,05$).

Так, в ходе проведенных исследований наблюдается поражение преимущественно средних слоёв сетчатки наряду со снижением показателей оптической плотности макулярного пигмента, что говорит о сложности структурных взаимосвязей патологического процесса макулярной зоны при ДМО.

ВЫВОДЫ

У пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне терапии наблюдалось снижение параметров оптической плотности макулярного пигмента в зоне отека сетчатки и их восстановление на фоне проведенной терапии. Процесс восстановления структурных параметров сетчатки при диабетическом макулярном отеке на фоне антиангиогенной терапии происходит последовательно. По данным оптической когерентной томографии выявлено наиболее значимое снижение средней толщины наружного сетчатого и внутреннего ядерного слоя, однако наблюдалось сохранение признаков отека в слое фоторецепторов и наружном ядерном слое. Антиангиогенная терапия уменьшает зону отека сетчатки, нормализует профиль макулярной зоны, улучшает остроту зрения у пациентов с диабетическим макулярным отеком.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М. Синдром витреомакулярной тракции // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2014. – № 2. – С. 15–17.
Bikbov MM, Fayzrakhmanov RR, Zaynullin RM (2014). Syndrome of vitreomacular traction [Синдром витреомакулярной тракции]. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*, (2), 15–17.
2. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Зайнуллин Р.М. Анатомическое картирование диабетического макулярного отека по данным оптической когерентной томографии при проведении антивазопролиферативной терапии // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – № 1. – С. 31–33.
Bikbov MM, Fayzrakhmanov RR, Yarmukhametova AL, Zaynullin RM (2015). Anatomic mapping of diabetic

macular edema according to optical coherence tomography during anti-VEGF therapy [Anatomicheskoe kartirovanie diabeticeskogo makulyarnogo oteka po dannym opticheskoy kogerentnoy tomografii pri provedenii antivazoproliferativnoy terapii]. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*, (1), 31-33.

3. Шишкин М.М., Юлдашева Н.М., Антонюк С.В., Юсупов А.Ф., Музаффаров У.Р. Дифференцированный подход к назначению ингибиторов ангиогенеза при диабетическом макулярном отеке // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 3. – С. 24–28.

Shishkin MM, Yuldasheva NM, Antonyuk SV, Yusupov AF, Muzaffarov UR (2011). Differentiated approach to the prescription of angiogenetic inhibitors for diabetic macular edema [Differentsirovannyi podkhod k naznacheniyu ingibitorov angiogeneza pri diabeticeskom makulyarnom oteke]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*, (3), 24-28.

4. Boscia F (2010). Current approaches to the management of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. *Drugs*, 70 (16), 2171-2200.

5. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ, RISE RIDE Research Group (2013). Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 120 (10), 2013-2022.

6. Cheung N, Mitchell P, Wong TY (2010). Diabetic retinopathy. *Lancet*, 376 (9735), 124-136.

7. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B (2003). Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care*, 26 (9), 2653-2664.

8. Ding J, Wong TY (2012). Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr. Diab. Rep.*, 12 (4), 346-354.

9. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO (2013). Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog. Retin. Eye Res.*, (34), 19-48.

10. Lardenoye CW, Probst K, DeLint PJ, Rothova A (2000). Photoreceptor function in eyes with macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 41 (12), 4048-4053.

11. McBain VA, Forrester JV, Lois N (2008). Fundus autofluorescence in the diagnosis of cystoid macular oedema. *Br. J. Ophthalmol.*, 92 (7), 946-949.

12. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS, RISE RIDE Research Group (2012). Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 119 (4), 789-801.

13. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ (2010) Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 87 (1), 4-14.

14. Zhang X, Bao S, Hambly BD, Gillies MC (2009) Vascular endothelial growth factor-A: a multifunctional molecular player in diabetic retinopathy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 41 (12), 2368-2371.

Сведения об авторах Information about the authors

Бикбов Мухаррам Мухтарамович – доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» АН РБ (450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Пушкина, 90; тел.: 8 (347) 272-37-75; e-mail: eye@anrb.ru, ufaeyeinstitute@gmail.com)

Bikbov Mukhartram Mukhtaramovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan (450008, Republic of Bashkortostan, Ufa, Pushkin str., 90; tel.: +7 (347) 272-37-75; e-mail: eye@anrb.ru, ufaeyeinstitute@gmail.com)

Файзрахманов Ринат Рустамович – доктор медицинских наук, заведующий отделением витреоретинальной и лазерной хирургии ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» АН РБ

Fayzrahmanov Rinat Rustamovich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Vitreoretinal and Laser Surgery of Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan

Зайнуллин Ринат Мухаметович – научный сотрудник отделения витреоретинальной и лазерной хирургии ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» АН РБ (e-mail: rinatmedical@mail.ru)

Zaynullin Rinat Mukhametovich – Research Officer at the Department of Vitreoretinal and Laser Surgery of Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan (e-mail: rinatmedical@mail.ru)