

ПРИМЕНЕНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА С ПОМОЩЬЮ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ ТКАНЕЙ ГЛАЗНОГО ДНА И ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ РАНИБИЗУМАБА (ЛУЦЕНТИСА)

DOI 10.17691/stm2015.7.1.10

Поступила 02.12.2014 г.

© **Ю.С. Батицева**, аспирант, ассистент кафедры глазных болезней;
И.О. Колбенов, к.м.н., ассистент кафедры глазных болезней;
Н.Р. Нугаева, к.м.н., врач-офтальмолог клиники глазных болезней;
А.Ф. Ципящук, к.м.н., главный врач клиники глазных болезней;
Т.Г. Каменских, д.м.н., зав. кафедрой глазных болезней

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, 410028,
ул. Большая Казачья, 112

Одним из наиболее информативных методов неинвазивного исследования сетчатки глаза является оптическая когерентная томография (ОКТ). Этот метод успешно применяется в диагностике диабетической ретинопатии, особенно при наличии диабетического макулярного отека (ДМО).

Цель исследования — на основании данных оптической когерентной томографии сетчатки оценить результаты лечения диабетического макулярного отека с использованием лазеркоагуляции тканей глазного дна и интравитреального введения ранибизумаба (Луцентиса).

Материалы и методы. Проведено обследование, лечение с динамическим наблюдением 108 пациентов (214 глаз в стадии пролиферативной диабетической ретинопатии с наличием клинически значимого ДМО), из них 68 женщин и 40 мужчин. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от срока давности появления ДМО: группа I — до 1 мес (73 глаза), группа II — от 1 до 3 мес (69 глаз), группа III — от 3 мес и более (72 глаза). Внутри каждой группы все пациенты были разделены на подгруппы, которым проводились интравитреальное введение ранибизумаба, лазеркоагуляция тканей глазного дна или комбинированное лечение. Эффективность лечения оценивали по данным ОКТ и визометрии через 5 дней и 1 мес.

Результаты. По данным ОКТ сетчатки эффект от интравитреального введения Луцентиса был значительным, но нестойким. При сроке давности ДМО до 1 мес наиболее эффективно комбинированное лечение. При сроке от 1 до 3 и свыше 3 мес и лазерное, и комбинированное лечение являются результативными.

Заключение. Выбор оптимального метода лечения зависит от длительности существования диабетического макулярного отека. ОКТ является высокоинформативным методом оценки данного заболевания.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек; оптическая когерентная томография; лазеркоагуляция тканей глазного дна; ранибизумаб.

Для контактов: Каменских Татьяна Григорьевна, e-mail: kamtanvan@mail.ru

English

Use of Optical Coherence Tomography for Evaluation of the Results of the Treatment of Diabetic Macular Edema with Laser Coagulation of the Ocular Fundus Tissues and Intravitreal Injection of Ranibizumab (Lucentis)

Yu.S. Batischeva, Postgraduate Student, Assistant, Department of Eye Diseases;

I.O. Kolbenev, PhD, Assistant, Department of Eye Diseases;

N.R. Nugaeva, MD, PhD, Ophthalmologist, Clinic of Eye Diseases;

A.F. Tsyppashuk, PhD, Chief Physician, Clinic of Eye Diseases;

T.G. Kamenskikh, D.Med.Sc., Head of the Department of Eye Diseases

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, 12 Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russian Federation

One of the most informative methods of noninvasive investigation of the retina is optical coherence tomography (OCT). OCT is successfully applied to the diagnosis of diabetic retinopathy especially if there is diabetic macular edema (DME).

The objective of the investigation is evaluating the results of the treatment of DME with laser coagulation of the ocular fundus tissues and intravitreal injection of ranibizumab (Lucentis), on the basis of imaging data derived from OCT.

Materials and Methods. Examination, treatment and dynamic observations were carried out on 108 patients (214 eyes at the stage of proliferative diabetic retinopathy with clinically relevant DME); they included 68 women and 40 men. The patients were divided into three groups depending on the overall term of DME occurrence: group I — up to 1 month (73 eyes), group II — from 1 to 3 months (69 eyes), group III — 3 months or longer (72 eyes). Within each group, all the patients were divided into three subgroups which underwent either intravitreal injection of ranibizumab, or laser coagulation of the eye fundus tissues, or both treatments combined. The effectiveness of the treatment was evaluated on the basis of OCT and visometry data recorded at both 5 days and 1 month.

Results. According to OCT of retina, the effect of the intravitreal injection of Lucentis alone was considerable but unstable. In the case of DME having been present for less than 1 month, the combined treatment was the most effective. In cases where DME had been present for 1 to 3 months or for more than 3 months, both laser-only and the combined treatment are effective.

Conclusion. We have therefore shown that choice of optimum treatment is dependent on the previous duration of DME and that OCT is a highly informative method for evaluation of DME.

Key words: diabetic macular edema; optical coherence tomography; laser coagulation of eye fundus tissues; ranibizumab.

На 2010 г. в мире насчитывалось 285 млн взрослых, больных сахарным диабетом (СД) — 6,4% всего населения Земли. Эта цифра, по прогнозам, вырастет до 439 млн (7,7% населения) к 2030 г. [1].

В связи с увеличением продолжительности жизни больных СД все большее значение приобретает лечение его поздних сосудистых осложнений, в том числе диабетической ретинопатии. Диабетическая ретинопатия в развитых странах является ведущей причиной слепоты у людей в возрасте до 65 лет [2].

Диабетический макулярный отек (ДМО), развивающийся при декомпенсации капиллярной сети макулы, — наиболее частая причина снижения остроты зрения и инвалидизации больных диабетической ретинопатией [3].

Для оценки изменений макулярной области сетчатки применяется оптическая когерентная томография (ОКТ). Благодаря этому методу стало возможным исследование толщины и топографии различных слоев сетчатки. По данным ряда авторов, ОКТ — это наиболее точный и объективный метод мониторинга ДМО [4, 5]. ОКТ — неинвазивный, бесконтактный метод визуализации макулы, что позволяет использовать его в качестве скрининга [6, 7].

До появления ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF) лазерная коагуляция тканей глазного дна являлась единственным стандартом лечения, обеспечивающим стабилизацию зрения у пациентов с ДМО [8–10]. В настоящее время анти-VEGF также входит в стандарт лечения ДМО [11]. Одним из препаратов-ингибиторов VEGF является ранибизумаб (Луцентис).

В периодических изданиях имеется ряд публикаций о применении различных схем комбинированного лечения ДМО, однако отсутствуют данные о его эффективности при разных сроках существования заболевания [12].

Цель исследования — на основании данных оптической когерентной томографии сетчатки оценить результаты лечения диабетического макулярного отека с использованием лазеркоагуляции тканей глазного дна и интравитреального введения ранибизумаба (Луцентиса).

Материалы и методы. Проведены обследование, лечение с динамическим наблюдением 108 пациентов (214 глаз в стадии пролиферативной диабетической ретинопатии с наличием клинически значимого ДМО) с инсулинзависимым СД 1-го и 2-го типов в стадии компенсации и субкомпенсации обменных процессов (68

женщин и 40 мужчин). Возраст пациентов — 27–75 лет. Критериями исключения служили: СД при декомпенсации обменных процессов, острое нарушение коронарного или мозгового кровообращения в анамнезе, тяжелые формы гипертонической болезни, онкологические заболевания, эпилепсия. Также исключены пациенты, имеющие клинически значимые помутнения роговицы, хрусталика и стекловидного тела.

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от срока давности появления ДМО: группа I — до 1 мес от выявления макулярного отека (73 глаза), группа II — от 1 до 3 мес (69 глаз), группа III — от 3 мес и более (72 глаза). Внутри каждой группы все пациенты были разделены на подгруппы: а, б и в. Пациентам подгруппы а проводилось интравитреальное введение 0,05 мл Луцентиса, б — лазерное лечение (панретинальная лазеркоагуляция тканей глазного дна), в — комбинированное лечение (введение Луцентиса + лазеркоагуляция

Распределение пациентов по группам (количество глаз)

Методы лечения	Группа I (<1 мес)	Группа II (1–3 мес)	Группа III (>3 мес)
Ранибизумаб	22	20	25
Лазеркоагуляция	32	29	27
Ранибизумаб + лазеркоагуляция	19	20	20
Всего	73	69	72

тканей глазного дна) (см. таблицу). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского. От каждого пациента получено информированное согласие.

При обследовании пациентов использовали визометрию, тонометрию по Маклакову, ОКТ и флюоресцентную ангиографию сетчатки с помощью Spectralis®

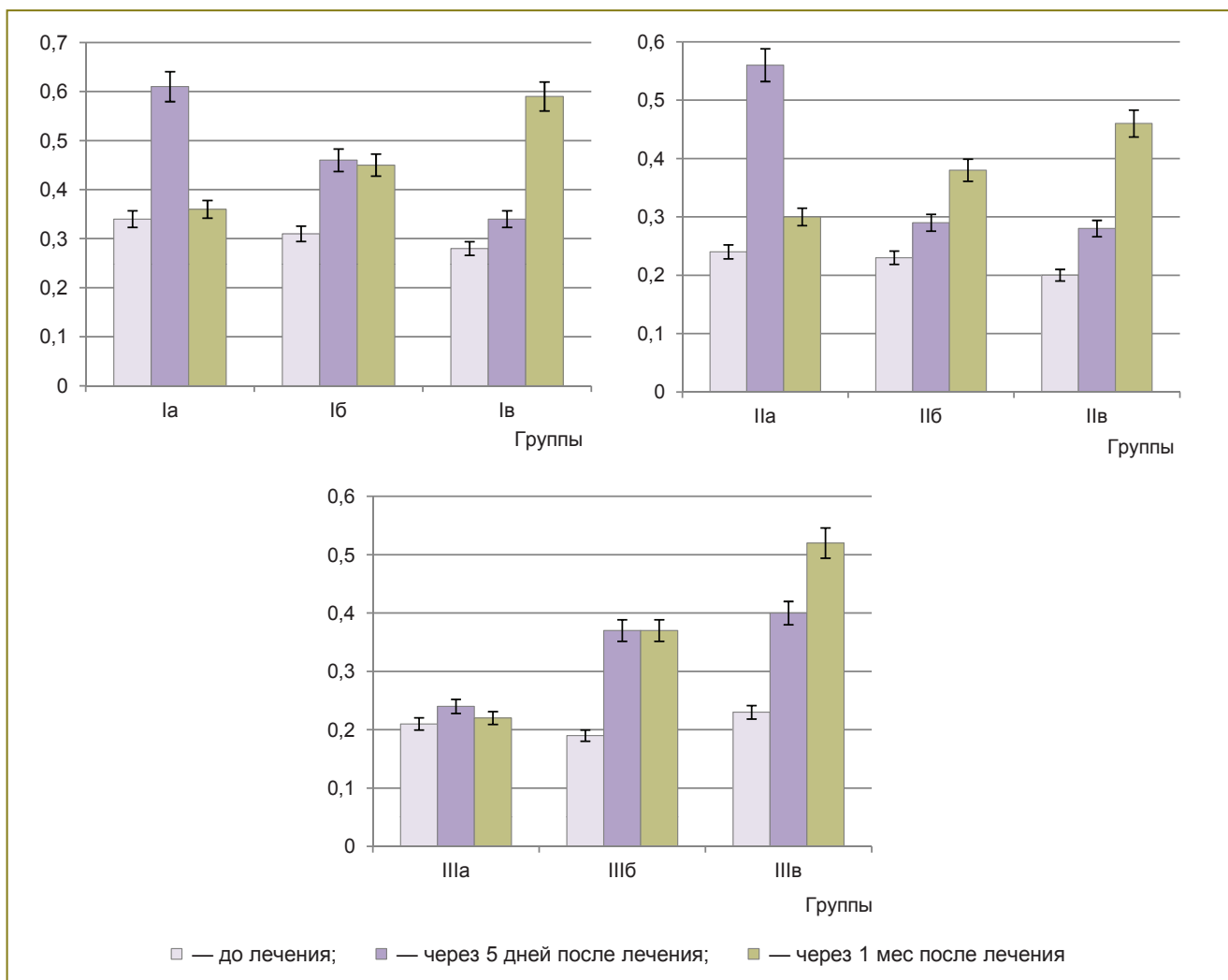


Рис. 1. Динамика остроты зрения в результате лечения у больных с диабетическим макулярным отеком (на оси Y отмечены значения остроты зрения в усл. ед.)

ОСТ (Heidelberg Engineering, Германия). Скорость сканирования составляла 40 000 А-сканов в секунду с разрешением 3 мкм. Такая скорость сканирования в совокупности с технологией TruTrack™, отслеживающей движение глаза в формате реального времени, предотвращает возможность возникновения артефактов движения. В Spectralis® ОСТ также имеется система фильтрации шума.

Лазеркоагуляцию (по типу «решетки» и панретинальную) выполняли по стандартной методике с помощью аппарата Luminous Superscan 577-Y (Quantel Medical, Франция).

Интравитреальное введение препарата Луцентис проводили в условиях операционной в дозировке 0,5 мг (0,05 мл). При комбинированном лечении инъекция выполнялась за 10 дней до лазеркоагуляции.

Результаты. Эффективность лечения оценивали по данным ОКТ (использовалась функция follow-up) и визометрии через 5 дней и 1 мес после лечения.

Исследовали динамику центральной остроты зрения больных с ДМО (рис. 1) и толщины сетчатки в результате лечения (рис. 2).

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что эффект от интравитреального введения Луцентиса был значительным, но нестойким во всех группах. Данные ОКТ макулы свидетельствуют об уменьшении отека сетчатки после введения препарата, однако эффект сохранялся в течение 1 мес. Применение Луцентиса при сроке давности ДМО свыше 3 мес оказалось малоэффективным даже на ранних сроках наблюдения. Наибольший лечебный эффект во всех группах, по данным ОКТ и визометрии, отмечался при использовании комбинированного лечения.

На рис. 3–5 представлена динамика данных ОКТ при различных видах лечения больных с ДМО, срок давности которого более 3 мес. Для лучшего восприятия изображения зоны искусственно раскрашены следующим образом: зоны с высокой степенью отражения

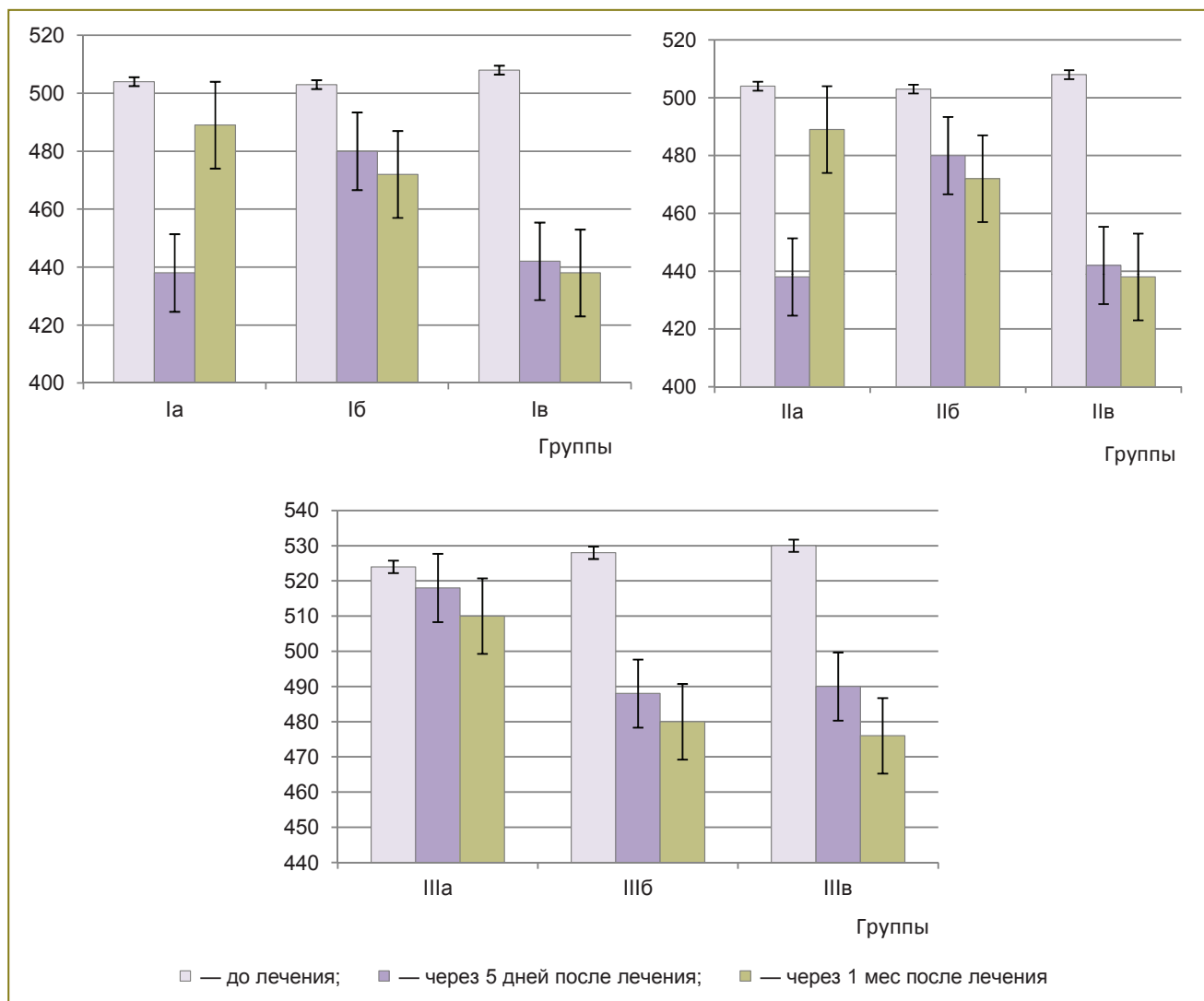


Рис. 2. Динамика толщины сетчатки в результате лечения у больных с диабетическим макулярным отеком (на оси Y отмечены значения толщины сетчатки в фовеа в мкм)

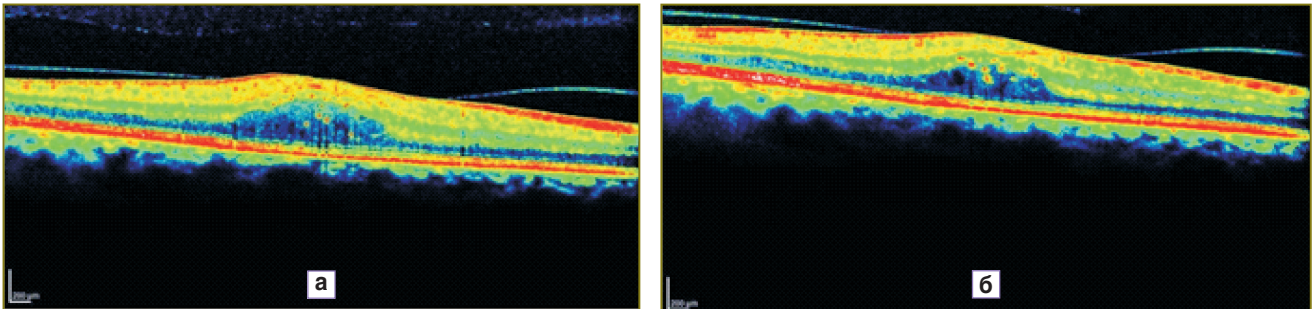


Рис. 3. Результаты интравитреального введения Луцентиса (больной Л., 49 лет, IIIа группа): а — ОКТ до лечения: профиль сетчатки изменен, сетчатка утолщена за счет кистозного и интравитреального макулярного отеков, максимальная толщина сетчатки — 457 мкм, объем — 11,75 мм³; б — ОКТ после лечения: отмечается уменьшение толщины сетчатки до 427 мкм, объема — до 8,11 мм³, сохраняются мелкие кистовидные включения

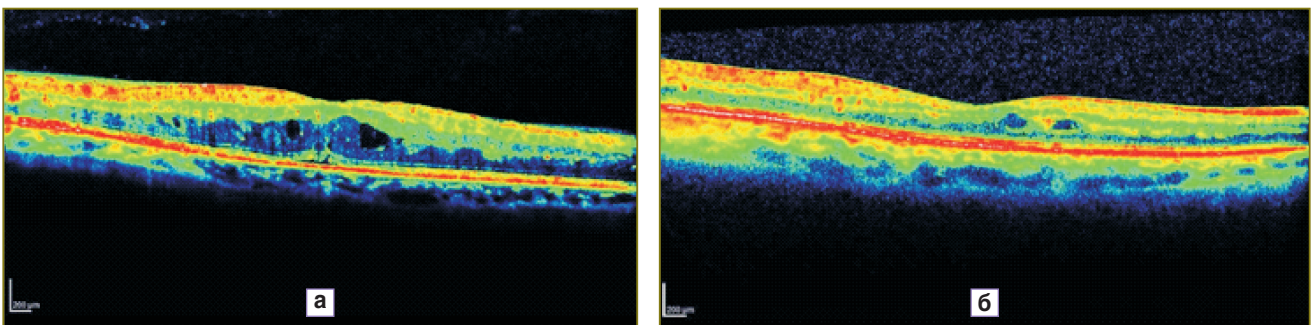


Рис. 4. Результаты лазерного лечения ДМО (больной Ф., 52 года, IIIб группа): а — ОКТ до лечения: профиль сетчатки сглажен, сетчатка утолщена за счет кистозного и интравитреального макулярного отеков, максимальная толщина сетчатки — 484 мкм, объем — 11,27 мм³, субфовеолярная отслойка ретиального пигментного эпителия; б — ОКТ после лечения: отек сетчатки уменьшился, сохраняются единичные кистовидные интравитреальные полости, максимальная толщина сетчатки — 327 мкм, объем — 8,68 мм³

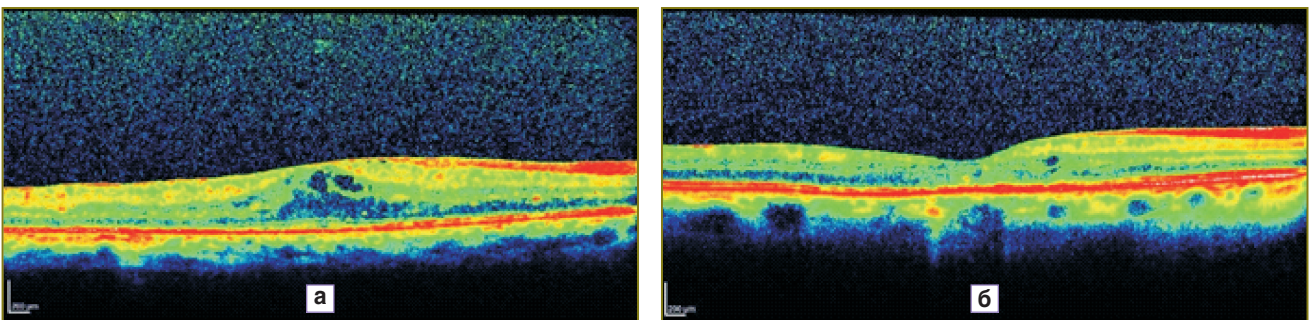


Рис. 5. Результаты комбинированного лечения ДМО (больной И., 62 года, IIIв группа): а — ОКТ до лечения: профиль сетчатки сглажен, сетчатка утолщена за счет кистозного и интравитреального макулярного отеков, максимальная толщина сетчатки — 457 мкм, объем — 10,31 мм³; б — ОКТ после лечения: толщина сетчатки достигла значений нормы, максимальная толщина сетчатки — 286 мкм, объем — 8,23 мм³

света соответствуют красному и желтому цветам, со средней степенью — зеленому и синему, оптически прозрачные — черному.

Обсуждение. Эффект от интравитреального введения Луцентиса был значительным, но недолговременным во всех группах. Это объясняется тем, что препарат препятствует связыванию всех изоформ VEGF-A с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGR1 и VEGR2), однако, основываясь на данных анализа фармакокинетики и выведения ранибизумаба из

плазмы крови пациентов, получавших препарат в дозе 0,5 мг [13], среднее значение T1/2 препарата из стекловидного тела составляет приблизительно 9 дней, поэтому далее Луцентис не препятствует дальнейшему образованию изоформ фактора роста эндотелия сосудов.

После выполнения панретинальной лазеркоагуляции достоверно долгое время нормализуются уровни факторов роста новообразованных сосудов [14], однако в ряде случаев макулярный отек не только сохраняется, но и увеличивается. Возможными причинами прогрес-

сирования макулярного отека могут быть нарушение ретикулярной циркуляции в результате острой гиперемии и реакции лабильных перифовеолярных капилляров на посткоагуляционное воспаление.

Наилучшие результаты были достигнуты у пациентов, которым проводилось комбинированное лечение. Инъекции ингибиторов ангиогенеза перед проведением лазерного лечения позволяли провести полноценную процедуру панретикулярной коагуляции за счет уменьшения отека сетчатки и запустевания сосудов фиброваскулярных тканей.

Заключение. По данным ОКТ сетчатки, при длительности диабетического макулярного отека до 1 мес наиболее эффективно комбинированное лечение, включающее лазерную коагуляцию и инъекцию ингибиторов ангиогенеза.

При давности заболевания от 1 до 3 мес и свыше 3 мес лазерное и комбинированное лечение практически одинаково результативны.

По завершении лечения показатели остроты зрения во всех группах были выше у пациентов, которым проводилось комбинированное лечение.

ОКТ является объективным высокоинформативным методом оценки эффективности лечения диабетического макулярного отека.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 4–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>.
2. Royal College of Ophthalmologists. Guidelines for the management of diabetic retinopathy. London: Royal College of Ophthalmologists; 2005.
3. Fong D.S., Ferris F.L. 3rd., Davis M.D., Chew E.Y. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no.24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 127(2): 137–141, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394\(98\)00309-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(98)00309-2).
4. Baskin D.E. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21(3): 172–177, <http://dx.doi.org/10.1097/ICU.0b013e32833866ae>.
5. Davis M.D., Bressler S.B., Aiello L.P., Bressler N.M., Browning D.J., Flaxel C.J., Fong D.S., Foster W.J., Glassman A.R., Hartnett M.E.R., Kollman C., Li H.K., Qin H., Scott I.U. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Study Group. Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(5): 1745–1752, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.07-1257>.
6. Yeung L., Lima V.C., Garcia P., Landa G., Rosen R.B. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. *Ophthalmol* 2009; 116(6): 1158–1167, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.063>.
7. Jittpoonkuson T., Garcia P.M., Rosen R.B. Correlation between fluorescein angiography and spectral-domain optical coherence tomography in the diagnosis of cystoid macular edema. *Br J Ophthalmol* 2010 Sep; 94(9): 1197–1200, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2009.170589>.
8. The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic retinopathy guidelines (December 2012). London: The Royal College of Ophthalmologists; 2012. Available: <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle=Clinical+Guidelines>.
9. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred practice pattern guidelines. Diabetic retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008.
10. Beck R.W., Edwards A.R., Aiello L.P., Bressler N.M., Ferris F., Glassman A.R., Hartnett E., Ip M.S., Kim J.E., Kollman C. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009 127(3): 245–251, <http://dx.doi.org/10.1001/archophthol.2008.610>.
11. Bandello F., Cunha-Vaz J., Chong N.V., Lang G.E., Massin P., Mitchell P., Porta M., Prunte C., Schlingemann R., Schmidt-Erfurth U. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye* 2012; 26(4): 485–493, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2011.337>.
12. Ford J.A., Lois N., Royle P., Clar Ch., Shyangdan D., Waugh N. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013; 3: e002269, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002269>.
13. Khonencov V.I., Klimontov V.V., Chernich V.V., Tyan N.V. Anti-VEGF agents in the treatment of diabetic macular edema. *Diabetes mellitus* 2013; 4, <http://dx.doi.org/10.14341/DM2013478-84>.
14. Stahl A., Connor K.M., Sapieha P., Chen J., Dennison R.J., Krah N.M., Seaward M.R., Willett K.L., Aderman C.M., Guerin K.I., Hua J., Löfquist C., Hellström A., Smith L.E. The mouse retina as an angiogenesis model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(6): 2813–2826, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.10-5176>.