

В.В. Нероев

ФГБУ Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца
Минздравсоцразвития России

Современные аспекты лечения диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека

Основными причинами снижения зрения у пациентов с СД являются осложнения пролиферативной ДР и развитие ДМО. В ходе международных многоцентровых исследований доказано, что при ДМО лазеркоагуляция сетчатки в макуле уменьшает риск потери зрения в 50% случаев, однако, в связи с повреждающим действием лазера, повышения зрения удается добиться только в 16%. Применение ингибитора сосудистого эндотелиального фактора роста — препарата ранибизумаб — стало новым этапом в лечении ДМО. Результаты международных исследований доказали высокую эффективность и безопасность препарата при ДМО.

Представлены собственные результаты применения ранибизумаба при ДМО. Интравитреальное введение ранибизумаба и последующая лазеркоагуляция сетчатки в области макулы проведены на 43 глазах, срок наблюдения — 6 мес. Необходимость повторных инъекций возникла в 19 случаях, среднее количество инъекций — 1,4. Средняя максимально скорректированная острота зрения до лечения составляла $0,37 \pm 0,06$; через 7 дней, 1, 3 и 6 мес, соответственно, $0,41 \pm 0,06$; $0,49 \pm 0,06$; $0,51 \pm 0,07$ и $0,52 \pm 0,07$ ($p < 0,05$). Толщина сетчатки в центральной зоне по ОКТ составляла в среднем 428 ± 25 мкм до лечения, 391 ± 24 мкм через 7 дней после инъекции и 349 ± 23 , 313 ± 21 и 308 ± 20 мкм ($p < 0,05$) через 1, 3 и 6 месяцев, соответственно. Кроме того, применение ранибизумаба в качестве подготовительного этапа к операции по поводу осложненных форм пролиферативной ДР позволило значительно снизить риск геморрагических осложнений. Таким образом, интравитреальные инъекции ранибизумаба улучшают функциональный результат лечения больных с ДМО, повышают эффективность и безопасность хирургических вмешательств при осложненных формах пролиферативной ДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, ранибизумаб, лечение.

61

Сахарный диабет (СД), объявленный ВОЗ пандемией XX века, представляет одну из главных медико-социальных проблем во всем мире: количество больных СД приближается к 366 млн, каждые 10–15 лет их число удваивается. В нашей стране, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, на 01.01.2011 зафиксировано почти 3,3 млн, однако, по данным ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ЭНЦ), реальное количество пациентов превышает зарегистрированное в 2–3 раза и составляет около 9–12 млн человек. Абсолютное большинство пациентов страдают СД 2-го типа (90%) [1, 2].

Проявления СД на глазном дне включают диабетическую ретинопатию (ДР) и диабетическую макулопатию, последняя в абсолютном большинстве случаев представлена диабетическим макулярным отеком (ДМО). Через 20 лет от начала заболевания диабетическая ретинопатия развивается у 90–100% пациентов с СД 1-го типа и у 60% — с СД 2-го типа, приводя к слабовидению у 10% пациентов и слепоте — у 2% [3, 4].

Исследования распространенности диабетической ретинопатии в РФ, проведенные ФГБУ ЭНЦ в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет», выявили следующие данные: при длительности диабета

V.V. Neroev

Federal State Budget Institution Helmholtz Moscow Scientific-research institute of eye diseases

Modern aspects of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema treatment

Main reasons of eyesight deterioration in diabetic patients are diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular oedema (DMO). International multi-center studies have shown that retinal laser coagulation in the event of DMO decreases the risk of eyesight loss in 50%, though only in 16% patients it was also possible to improve their eyesight. Use of vascular endothelial growth factor inhibitor — Ranibizumab — have opened a new era in DMO treatment. It's efficacy and safety have been proven in several international studies.

This article contains our own data upon the use of Lucentis in patients with DMO. Intravitreal Lucentis injections and subsequent retinal lasercoagulation in the macular zone were performed on 43 eyes; follow up period — 6 months. Additional injections were required in 19 cases, average amount of injections — 1,4. Mean corrected visual acuity before the treatment was $0,37 \pm 0,06$, after 7 days, 1, 3 and 6 months. — respectively $0,41 \pm 0,06$, $0,49 \pm 0,06$, $0,51 \pm 0,07$ and $0,52 \pm 0,07$ ($p < 0,05$). Mean retina thickness in central zone was 428 ± 25 mkm before treatment, 391 ± 24 mkm 7 days after the last injection 349 ± 23 , 313 ± 21 and 308 ± 20 mkm ($p < 0,05$) after 1, 3 and 6 months. In addition to that Lucentis use in preoperative period in patients with non-complicated proliferative DR allowed to decrease the risk of hemorrhagic complications. Thereby, intravitreal injections of Lucentis improve functional result of treatment of patients with DMO, increase efficacy and safety of surgical interventions in patients with complicated forms of proliferating DR.

Key words: diabetic retinopathy, diabetic macular oedema, ranibizumab, treatment.

от 5 до 10 лет диабетическая ретинопатия различной степени выраженности была диагностирована в 30% случаев у пациентов с СД 1-го типа и у 27% пациентов с СД 2-го типа. Таким образом, в целом по стране каждый пятый больной СД даже при непродолжительном течении диабета (менее 10 лет) имеет ДР.

Снижение зрения при пролиферативной диабетической ретинопатии может быть связано с такими осложнениями, как рецидивирующие кровоизлияния в стекловидное тело, вторичная неоваскулярная глаукома, тракционная отслойка сетчатки и развитие ДМО. Единственным эффективным способом лечения пролиферативной ДР на сегодняшний день является своевременная и адекватная панретиальная лазерная коагуляция (ЛК). Крупномасштабные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования доказали, что панретиальная ЛК снижает риск возникновения слепоты у пациентов с пролиферативной ДР на 50% и приводит к регрессии неоваскуляризации в 70–90% случаев [5, 6].

Однако наиболее частой причиной снижения зрения у пациентов с СД является развитие ДМО, который может сопровождать любую стадию диабетической ретинопатии и возникает у 10–25% пациентов [7]. В России, по данным Государственного регистра, 780 000 пациентов имеют ДМО.

К факторам риска развития диабетического макулярного отека относятся: неадекватный контроль гликемии (высокий уровень гликированного гемоглобина), длительность диабета, артериальная гипертензия, дислипидемия, протеинурия. Частота развития ДМО коррелирует с давностью СД, и после 20 лет течения заболевания диабетический макулярный отек встречается в 28% случаев. У 50% пациентов ДМО приводит к снижению остроты зрения на 2 и более строчки в течение двух лет наблюдения [1, 2, 8]. Кроме того, важными являются результаты крупного ретроспективного исследования, которые выявили статистически значимое увеличение инфарктов со смертельным исходом у пациентов с ДМО, что накладывает повышенные требования по безопасности лечения макулярного отека именно для сердечно-сосудистой системы [9].

Долгие годы «золотым стандартом» лечения ДМО являлась лазерная коагуляция (фокальная или по типу «решетки»), эффективность которой была доказана в многоцентровом крупномасштабном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании ETDRS. Исследование показало, что лазерная коагуляция уменьшает риск серьезной потери зрения приблизительно в 50% случаев при ее немедленном проведении в сравнении с группой контроля (12 против 24%) в течение 3 лет наблюдения. Однако только у 16% пациентов, получавших лазерное лечение, удалось добиться повышения остроты зрения в сравнении с 11% в контрольной группе, что связано с известным повреждающим действием ЛК на фоторецепторы и пигментный эпителий [10]. Дальнейший многолетний клинический опыт подтвердил полученные данные.

Поиск новых возможностей лечения диабетического макулярного отека, особенно рефрактерного к лазерной коагуляции, привел к применению стероидов. Влияние на резорбцию ДМО этих препаратов, по всей вероятности, связано со стабилизацией гематоретинального барьера вследствие их противовоспалительного эффекта. Применению триамцинолона ацетонида были посвящены многие работы как за рубежом, так и у нас в стране. Все исследователи были единодушны во мнении,

что, несмотря на уменьшение ДМО, применение препарата сопряжено с риском повышения внутриглазного давления и развития катаракты, причем с каждой последующей инъекцией этот риск возрастает [11, 12]. Препарат так и не был зарегистрирован для внутриглазного применения.

Следующим этапом в лечении ДМО — «прорывом» в решении этой проблемы — стало применения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста. Ранибизумаб специально разработан для офтальмологии и уже успел хорошо зарекомендовать себя в лечении неоваскулярной влажной макулодистрофии. Ранибизумаб блокирует эндотелиальный фактор роста, вырабатывающийся уже на ранних стадиях ДР, и снижает проницаемость сосудистой стенки, что приводит к уменьшению толщины сетчатки. Ранибизумаб стал первым препаратом для внутриглазного введения, зарегистрированным для лечения ДМО.

Результаты нескольких крупномасштабных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований позволили сделать вывод о высокой эффективности и безопасности применения препарата в лечении ДМО, что явилось адекватной доказательной базой для его применения в широкой клинической практике, в том числе в нашей стране. В исследовании RESTORE 345 пациентов (345 глаз) были рандомизированы по трем группам, получавшим интравитреальные инъекции ранибизумабом по 0,5 мг в виде монотерапии, комбинированное лечение (ранибизумаб + лазерная коагуляция) и лазерная коагуляция, соответственно. В настоящее время проанализированы и опубликованы результаты 12 месяцев наблюдения; исследование продолжается и рассчитано на 2 года. Острота зрения через 12 месяцев лечения в 3 группах повысилась на 6,1; 5,9 и 0,8 букв, соответственно. Различия при сравнении групп с ранибизумабом (Луцентис и Луцентис + ЛК) и ЛК были статистически значимы ($p < 0,001$). Данные остроты зрения коррелировали с показателями толщины сетчатки по данным оптической когерентной томографии и свидетельствовали о более быстром и стойком уменьшении толщины сетчатки в группах с применением ранибизумаба. Через 12 месяцев толщина центральной зоны сетчатки на фоне проведения ЛК уменьшилась на 61,3 мкм, при монотерапии ранибизумабом и комбинации препарата с ЛК — на 118,7 и 128,3 мкм, соответственно. В течение всего периода наблюдения ранибизумаб как в виде монотерапии, так и в комбинации с ЛК значительно превосходил по эффективности существующий стандарт лечения ДМО — лазерную коагуляцию. Оценка безопасности применения ранибизумаба свидетельствовала о благоприятном профиле системной и офтальмологической безопасности этого препарата [13, 14].

В исследовании «Diabetic Retinopathy Clinical Research Network» (DRCR.net) приняли участие 691 пациент (854 исследуемых глаза с ДМО). Исследование запланировано как 5-летнее (оно продолжается до сих пор); в настоящее время проанализированы результаты 24 месяцев наблюдения. В DRCR.net оценивались возможные преимущества комбинированной терапии (ранибизумаб с немедленной или отсроченной ЛК) в сравнении с лазерной коагуляцией с имитацией инъекций или с интравитреальным введением триамцинолона ацетонида. Пациенты в исследовании были рандомизированы в 4 группы, соответственно 4 видам перечисленного комбинированного лечения. Под немедленной подразумевалась ЛК через 3–10 дней после инъекции ранибизумаба, под отсроченной — ЛК через 24 и больше недель после инъекции.

Полученные результаты свидетельствовали о значительном повышении остроты зрения в группах пациентов, получавших ранибизумаб (как при немедленной, так и при отсроченной ЛК), и бесспорном преимуществе в сравнении с группами ЛК и ЛК+триамцинолон ацетонид уже через 12 месяцев наблюдения. Прибавка остроты зрения после интравитреального введения ранибизумаба с немедленной и отсроченной ЛК составила 9 букв (разница с исходной остротой зрения была статистически значимой), после триамцинолона ацетонида с немедленной ЛК и ЛК — 4 и 3 буквы, соответственно (разница с исходной остротой зрения была статистически не значима). Полученные результаты сохранялись в течение второго года наблюдения, с некоторым преимуществом в группе ранибизумаба с отсроченной ЛК.

Количество инъекций, осуществленное в рамках исследования, составило 8–9 в течение первого года (3 первые ежемесячные инъекции были обязательными) и 2–3 — в течение второго года наблюдения.

Анализ случаев прогрессирования катаракты и подъема внутриглазного давления в группах, получавших ранибизумаб, выявил достоверно меньшее их количество в сравнении с группой триамцинолона ацетонида.

Особое внимание в исследовании DRCR.net уделялось оценке безопасности применения препарата. Полученные данные о количестве и характере местных и системных нежелательных явлений позволили сделать вывод о благоприятном профиле системной и офтальмологической безопасности препарата ранибизумаб [15].

Наш опыт применения ранибизумаба также носит положительный характер. В настоящей статье проанализированы результаты лечения 37 пациентов с СД 1 и 2-го типов. На 43 глазах был диагностирован ДМО (32 глаза (74%) — диффузный и 11 глаз (26%) — фокальный) с толщиной сетчатки в центральной зоне ≥ 300 мкм. Во всех случаях в качестве лечения ДМО была проведена комбинированная терапия, включавшая интравитреальное введение ранибизумаба в дозе 0,5 мг, и последующую, в течение 7–21 дней после инъекции, ЛК (фокальную и/или по типу «решетки»). Срок наблюдения составил 6 месяцев.

Средняя максимально скорректированная острота зрения в группе до лечения составляла $0,37 \pm 0,06$, через 7 дней после инъекции повысилась до $0,41 \pm 0,06$; а через 1; 3 и 6 месяцев составила $0,49 \pm 0,06$; $0,51 \pm 0,07$ и $0,52 \pm 0,07$, соответственно (при сравнении исходного и конечного показателей $p < 0,05$). Острота зрения коррелировала с толщиной сетчатки в центральной зоне по данным оптической когерентной томографии (Stratus 3000, Carl Zeiss) и составляла в среднем по группе 428 ± 25 мкм до лечения, 391 ± 24 мкм — через 7 дней после инъекции и 349 ± 23 , 313 ± 21 и 308 ± 20 мкм — через 1; 3 и 6 месяцев, соответственно (при сравнении исходного и конечного показателей $p < 0,05$). Флуоресцентная ангиография глазного дна проводилась на ретиоангиографе HRA-2 (Heidelberg, Австрия) с целью визуализации сосудистых аномалий, являющихся причиной ДМО. Клинический пример, иллюстрирующий результаты комбинированной терапии, представлен на рис. 1–4.

Вопрос о целесообразности повторных инъекций ранибизумаба решался индивидуально для каждого пациента на основании комплексного обследования, приоритет в котором отдавали результатам определения остроты зрения и оптической когерентной томографии. Ухудшение остроты зрения более чем на одну строчку и увеличение толщины сетчатки более чем на 100 мкм в течение двух ежемесячных осмотров были расце-



Рис. 1. Цветная фотография глазного дна. Диффузный ДМО. Микроаневризмы, геморрагии, липидные экссудаты в области заднего полюса глазного дна. Максимально скорректированная острота зрения 0,2

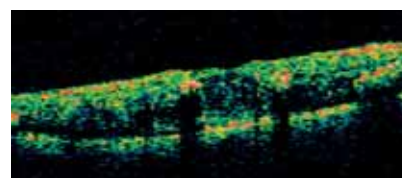


Рис. 2. ОКТ, горизонтальный срез. Сетчатка утолщена. Интравитреальное накопление жидкости в кистах. Гиперрефлексивность отложений липидных (твердых) экссудатов в толще сетчатки

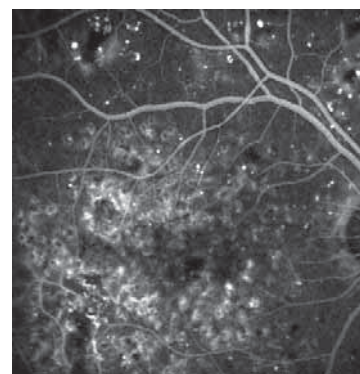


Рис. 3. ФАГ, поздняя фаза. Множественные микроаневризмы, интравитреальные микрососудистые аномалии. Мелкие точечные фокусы гипофлюоресценции, окруженные ободком гиперфлюоресценции, соответствуют лазерным коагулянтам

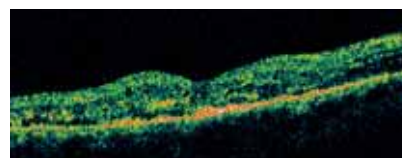


Рис. 4. ОКТ, горизонтальный срез. Через 6 месяцев после лечения (интравитреального введения ранибизумаба и лазерной коагуляции по типу «решетки»). Значительная резорбция ДМО с повышением остроты зрения до 0,35



Рис. 5. Цветная фотография глазного дна до введения ранибизумаба. Стрелками указаны новообразованные сосуды

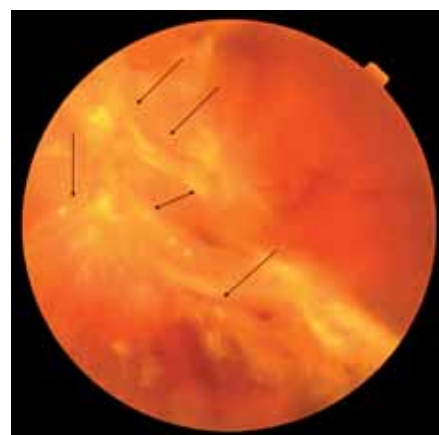


Рис. 7. Цветная фотография глазного дна после успешно выполненных витрэктомии и ПЛК

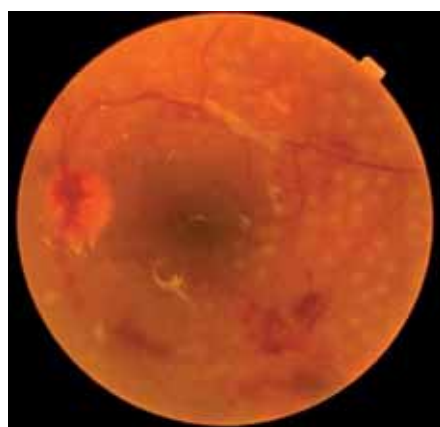


Рис. 6. Цветная фотография глазного дна после введения ранибизумаба. Стрелками указаны участки с редуцированными новообразованными сосудами, сокращение пролиферативной ткани

64

нены как показание для повторной инъекции препарата. В течение 6 месяцев наблюдения в 19 случаях (44%) были проведены повторные инъекции ранибизумаба. Среднее количество инъекций за полгода наблюдения составило 1,4.

Во всех случаях препарат хорошо переносился пациентами, из нежелательных явлений в 5–7% случаев наблюдались боли в глазу, гиперемия конъюнктивы и субконъюнктивальное кровоизлияние. Среди системных осложнений в одном случае констатирован инфаркт миокарда со смертельным исходом (2,3%). Этот факт, по всей вероятности, может объясняться наличием доказанного

повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний со смертельным исходом у пациентов с ДМО и требует пристального и длительного внимания специалистов.

Случаев прогрессирования катаракты, подъема внутриглазного давления не отмечалось.

Благодаря применению интравитреальных инъекций ранибизумаба удалось в значительной степени улучшить функциональный результат лечения больных с диабетической ретинопатией. Это касается и пациентов с диабетическим макулярным отеком, у которых применение ранибизумаба позволяет улучшить остроту зрения на 1–2 строчки в сравнении со стандартной ЛК, и пациентов с рубцозом радужки и неоваскулярной глаукомой, у которых применение препарата позволяет добиться временной регрессии новообразованных сосудов и получить возможность провести в адекватном объеме необходимые вмешательства (панретиальная лазерная коагуляция, антиглаукомные операции) для остановки пролиферативного процесса на глазном дне при ДР и стабилизации зрительных функций.

И, наконец, применение препарата ранибизумаб в качестве подготовительного этапа к проведению хирургического вмешательства при тяжелой пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной тракционной отслойкой сетчатки и рецидивирующими кровоизлияниями в стекловидное тело, позволяет значительно снизить риск геморрагических осложнений в ходе операции и послеоперационном периоде (рис. 5–7). Это открывает новые возможности для витреоретинальных хирургов, которые благодаря применению ранибизумаба стали добиваться и анатомического, и функционального успеха в тех ситуациях, которые ранее казались безнадежными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа». *Сахарный диабет*. 2011; 1: 95–105.
2. American Diabetes Association: Diabetes Retinopathy. *Diabetes Care*. 2002; 25 (1): 590–593.
3. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology*. 1984; 91: 1–9.
4. Sjolie A.K., Stephenson J., Aldington S. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. *Ophthalmology*. 1997; 104: 252–260.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991; 98: 767–785.
6. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology*. 1978; 85 (1): 82–106.

7. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy III. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984; 91 (12): 1464–1474.
8. Bandello F., Parodi M.B., Lanzetta P. et al. Diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol*. 2010; 47: 73–110.
9. Hirai F.E. et al. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145 (4): 700–706.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103: 1796–1806.
11. Нероев В.В., Рябина М.В., Азим Заде А.А. Влияние интравитреального введения Кеналога на морфофункциональное состояние сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком. *Глаукома*. 2006; 4: 38–40.
12. Massin P.G. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema. *Program and abstracts of the American Academy of Ophthalmology*. 2002 Annual Meeting; October 20–23, 2002; Orlando, Florida.
13. Mitchell P. Ranibizumab alone or adjunctive to laser vs. laser monotherapy in diabetic macular edema: twelve-month results of the RESTORE study. *American Academy of Ophthalmology*. 2010; PA026.
14. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. et al. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema (RESTORE study). *Ophthalmology*. 2011; 118 (4): 615–625.
15. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010; 117 (6): 1064–1077.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нероев Владимир Владимирович, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России, главный внештатный специалист-офтальмолог Минздравсоцразвития России
Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19
Тел.: (495) 607-73-31
E-mail: sekr@igb.ru