

© МАЛИНОВСКАЯ И.И., 2011

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ

МАЛИНОВСКАЯ И.И.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск

Резюме. Целью исследования было изучение эффективности интравитреального введения бевацизумаба при лечении различных морфологических типов рефрактерного диабетического макулярного отека по данным оптической когерентной томографии.

В ретроспективное исследование включены 58 глаз (48 пациентов) с рефрактерным диабетическим макулярным отеком (ДМО). Согласно данным оптической когерентной томографии (ОКТ) заднего отрезка глаза пациенты разделены на три группы: с диффузным губкообразным утолщением сетчатки, кистовидным макулярным отеком, серозной отслойкой нейроэпителия сетчатки.

Установлено, что интравитреальное введение бевацизумаба эффективно при всех трех типах ДМО. Прогноз положительного исхода зависит от остроты зрения до лечения.

Эффективность интравитреального введения бевацизумаба в лечении ДМО не зависит от его морфологического типа и начальной центральной толщины сетчатки. Начальная острота зрения имеет сильную положительную корреляцию с конечной остротой зрения и является прогностическим фактором, влияющим на получение высокой остроты зрения после лечения.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, антиангиогенная терапия, оптическая когерентная томография.

Abstract. The purpose of this research was to study the efficacy of intravitreal bevacizumab administration in the treatment of various morphological types of refractory diabetic macular edema (DME) according to the data of optical coherence tomography (OCT).

In this retrospective study 58 eyes (48 patients) with refractory DME were included. According to OCT data patients were divided into three groups: with diffuse spongiform retinal swelling, cystoid macular edema and serous neuroepithelial retinal detachment.

It was determined that intravitreal bevacizumab injections were effective in all three types of DME. The final result depended on visual acuity before treatment.

It can be concluded that the efficacy of intravitreal bevacizumab injections in refractory DME treatment doesn't depend on its morphological type and initial central retinal thickness. Initial visual acuity has a strong positive correlation with final visual acuity and is an important predictor of high visual acuity after treatment.

Диабетический макулярный отек (ДМО) – прогностически неблагоприятное проявление диабетической ретинопатии [1]. До настоящего времени точный пато-

генез его не известен, однако большинство авторов указывают на его полиэтиологичный характер. Основными причинами развития ДМО считают патологические изменения внутреннего и наружного гемато-ретиального барьера, который находится в области контакта эндотелиальных клеток ретинальных капилляров и пигментного эпителия сетчатки, соответственно [2]. Кроме того, ключевую

Адрес для корреспонденции: 220014, г. Минск, ул. Щорса, 3-42, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». Тел. моб. +375 29 687-09-31, e-mail: ophth.malinovskaya@mail.ru – Малиновская И.И.

роль отводят повышению проницаемости измененных ретинальных и вновь образованных сосудов [3], а также тракционному воздействию задней гиалоидной мембраны [4].

Несмотря на то, что в последнее время в литературе появляется значительное количество работ, посвященных разным подходам к лечению ДМО, на сегодняшний день излечить во многих случаях данную патологию не представляется возможным. Так, по данным исследователей ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), у пациентов с «клинически значимым макулярным отеком» фокальная лазерная фотокоагуляция только у 50% пациентов предупреждает умеренную потерю зрительных функций в течение 3 лет [1], при этом повышения остроты зрения удается достичь только у 17% пациентов и достаточно часто сохраняется диффузный макулярный отек [1, 5].

В последнее десятилетие большую роль в патогенезе ДМО уделяют и фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). Он способствует повышению проницаемости сосудов и, кроме того, является провоспалительным фактором. Экспрессия VEGF повышается в условиях гипоксии [6]. Молекула повреждает гемато-ретинальный барьер путем разрушения белка окклюдина, который отвечает за плотность связи между эндотелиоцитами и тем самым способствует образованию фенестр между эндотелиальными клетками [7, 8]. Основной изоформой, влияющей на патологический ретинальный ангиогенез и повышение сосудистой проницаемости, является VEGF₁₆₅, в то время как изоформы с меньшей молекулярной массой оказывают влияние на процесс физиологического ангиогенеза [9]. В связи с этим, ингибирование молекулы VEGF является альтернативным методом лечения ДМО. К препаратам, зарегистрированным в РФ, с таким механизмом действия относят бевацизумаб и ранибизумаб.

При изучении морфологических характеристик ДМО по данным оптической когерентной томографии многие авторы выделяют четыре группы патологических изменений: диффузное губкообразное утолщение сетчатки, кистовидный макулярный отек (КМО), серозная отслойка нейрорепарации сетчатки

(ОНС) и тракционный макулярный отек [10]. Однако сравнительные исследования эффективности лечения ДМО при разных морфологических изменениях сетчатки центральной области в международной литературе встречаются достаточно редко.

Цель нашего исследования – изучить эффективность интравитреального введения бевацизумаба при лечении рефрактерного диабетического макулярного отека в зависимости от различных типов морфологических изменений заднего отрезка глаза по данным оптической когерентной томографии.

Методы

В данное ретроспективное исследование были включены 48 пациентов (58 глаз) с пролиферативной и пролиферативной стадиями диабетической ретинопатии, сочетавшихся с рефрактерным ДМО. В нашем исследовании под термином «рефрактерный ДМО» понимали клинически значимый макулярный, устойчивый к проведению не менее 2 сеансов фокальной лазерной коагуляции (ЛК) или модифицированной макулярной ЛК. Оценку состояния макулярной зоны проводили не ранее чем через 3 мес. после окончания сеанса лазерного лечения. Из исследования были исключены пациенты с обширными фиброваскулярными изменениями в стекловидном теле и на сетчатке, глаукомой, гемофтальмом и катарактой, препятствующей проведению биомикроскопии сетчатки и оптической когерентной томографии (ОКТ) заднего полюса, а также пациенты с другими недиабетическими изменениями сетчатки. Критериями включения были: установленный диагноз сахарного диабета I или II типа, центральная толщина сетчатки (ЦТС) в 1 мм зоне по данным ОКТ >212 мкм, возраст пациентов >18 лет.

Всем пациентам выполняли интравитреальные инъекции 1,25 мг в 0,05 мл бевацизумаба. Повторные инъекции осуществляли при рецидиве макулярного отека, сопровождающемся снижением остроты зрения, но не ранее 1 месяца после предыдущей инъекции. Перед исследованием в индивидуальные карты пациента были записаны анамнестические

данные (длительность СД, его коррекция, наличие сопутствующих заболеваний и предыдущей лазерной фотокоагуляции), а также всем пациентам был проведен полный комплекс необходимого офтальмологического исследования, включающий визометрию с максимальной коррекцией, биомикроскопию сетчатки, бесконтактную тонометрию. Оценку состояния макулярной зоны сетчатки проводили на аппарате «Stratus OCT 3000» (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA). Исследование выполняли в условиях медикаментозного мидриаза. При проведении ОКТ использовали два протокола исследования: для количественного определения макулярного отека – «Fast macular thickness map», для качественного анализа – «Radial lines». Согласно различным морфологическим изменениям по данным оптической когерентной томографии заднего отрезка глаза пациенты были разделены на 3 группы: диффузное губкообразное утолщение сетчатки, кистовидный макулярный отек (КМО), серозная отслойка нейроэпителия сетчатки (ОНС). Диффузное губкообразное утолщение сетчатки на ОКТ проявляется снижением оптической плотности в наружных слоях утолщенной сетчатки, а также наличием маленьких полостей, напоминающих губку. КМО характеризуется большими гипорефлективными полостями в центральных отделах сетчатки с разделительной зоной высокой оптической плотности между ними. Серозная отслойка нейроэпителия сетчатки на ОКТ проявляется наличием щелевидного ограниченного оптически прозрачного пространства между слоем нейроэпителия и пигментным эпителием сетчатки в проекции макулы. Пациенты с тракционным воздействием заднего гиалоида или эпиретинальной мембраны на макулярный отек были исключены из данного исследования. Наличие на шести сканах сочетания диффузного утолщения сетчатки с кистозным макулярным отеком или отслойкой нейроэпителия мы классифицировали как кистозный макулярный отек и отслойка нейроэпителия соответственно. При наличии у пациента всех трех томографических признаков он относился к группе отслойки нейроэпителия. Все пациенты подписывали информированное согласие.

При обработке результатов клинического исследования использовали методы непараметрической статистики. Высчитывали медиану (Me) и межквартильный интервал (25/75 процентиль) для характеристики рассеяния в выборке. При сравнении двух зависимых групп применяли критерий Вилкоксона, независимых – критерий Манна-Уитни. Парные исследования при наличии трех независимых групп проводили после проверки их на статистически значимые различия ($p < 0,05$) тестом Крускала-Уоллиса. Корреляционный анализ проводили с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Все методы обработки данных применяли с использованием пакета Statistica 6.

Результаты и обсуждение

58 глаз (48 пациентов) согласно данным ОКТ распределились по группам следующим образом. В первую группу (диффузное губкообразное утолщение сетчатки) вошло 19 глаз, во вторую группу (КМО) – 21 глаз и в третью (ОНС) – 18 глаз. Средний возраст всех пациентов составил 57,5 [35/63] лет, мужчин было 12 (25%), женщин – 36 (75%). Длительность заболевания сахарным диабетом (СД) составила 15 [11/20] лет. Диагноз I типа СД был выставлен в 18 случаях (31%), II типа – в 40 случаях (69%). В большинстве случаев (40 глаз (69%)) пациентам была выставлена пролиферативная стадия диабетической ретинопатии, в 18 случаях (31%) – непролиферативная. Период наблюдения составил $9,2 \pm 5,3$ месяца ($M \pm SD$). Средний уровень гликированного гемоглобина был определен в 54 случаях и составил 6,9 [6,2/8,4]%. Центральная толщина сетчатки (ЦТС) у всех пациентов перед началом лечения составила 439 [357/552] мкм, а острота зрения по таблице Головина-Сивцева составила 0,2 [0,1/0,3]. По основным характеристикам (возраст, длительность СД, уровень гликированного гемоглобина, острота зрения) пациенты трех групп статистически значимо не отличались. Данные о распределении пациентов по группам представлены в таблице 1. Статистически значимые различия между группами оказались по центральной

Таблица 1

Распределение пациентов по трем группам (разным морфологическим типам ДМО)

	Диффузный губкообразный	Кистовидный	Отслойка НЭ	р
Количество глаз	n = 19	n = 21	n = 18	
Длительность СД, лет	13 [6/15]	15 [10/20]	14,5 [12/19]	0,2
Возраст, лет	61 [55/64]	57 [35/63]	50,5 [29/63]	0,37
HbA1c, %	7 [5,4/8,8]	6,8 [6,5/8,4]	7,2 [6,2/8,4]	0,69
ЦТС, мкм	350 [282/420]	480 [420/584]	503 [410/623]	0,008
Острота зрения	0,15 [0,09/0,45]	0,2 [0,1/0,2]	0,2 [0,1/0,3]	0,28

толщине сетчатки ($p < 0,01$). Попарное их сравнение показало, что у пациентов первой группы ЦТС статистически значимо ниже, чем у пациентов второй и третьей групп ($p < 0,01$), но не различается между второй и третьей группой ($p > 0,05$). Данный факт выглядит достаточно логичным, так как дополнительное скопление жидкости в кистозных полостях (в случаях с КМО) и под нейроэпителием сетчатки (в случае ОНС) закономерно увеличивает толщину сетчатки. Интересным фактом для нас оказалось отсутствие статистически значимых различий между группами по остроте зрения. Однако дисперсия показателя по группам, в частности 75 перцентиль, оказалась выше в группе с диффузным губкообразным утолщением сетчатки (0,45 против 0,2 и 0,3 во второй и третьей группах, соответствен-

но) при относительно одинаковом уровне 25 перцентилей (0,09, 0,1 и 0,1 в трех группах соответственно).

ЦТС к концу периода наблюдения уменьшилась до 309 [243/383] мкм ($p < 0,001$) и распределилась по группам следующим образом: в первой группе составила 271 [227/310], во второй – 328 [265/389], в третьей – 331 [294/454] мкм ($p < 0,05$). Все три группы показали статистически значимое уменьшение ЦТС после лечения. Данные изображены в таблице 2.

Острота зрения между группами статистически значимо не отличалась ни до лечения, ни после него, но мы наблюдали ее увеличение к концу наблюдения до 0,25 [0,1/0,45] ($p < 0,001$). При этом конечная острота зрения повысилась во всех трех группах и составила 0,4 [0,1/0,6] при диффузном губкообразном

Таблица 2

Динамика центральной толщины сетчатки (ЦТС) по группам до и после лечения, Ме [25/75 перцентиль]

	Диффузный	Кистовидный	Отслойка НЭ	В трех группах
ЦТС _{до} , мкм	350 [282/420]	480 [420/584]	503 [410/623]	439 [357/552]
ЦТС _к , мкм	271 [227/310]	328 [265/389]	331 [294/454]	309 [243/383]
Р _{0-к}	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Примечание: ЦТС_{до} – ЦТС до лечения, мкм, ЦТС_к – ЦТС после лечения, мкм.

отеке, 0,2 [0,1/0,4] при кистовидном отеке и 0,275 [0,2/0,4] при серозной отслойке нейроэпителия сетчатки. Изменение остроты зрения оказалось статистически значимым во всех группах, однако наибольших значений достигла в первой группе. Данные изображены в таблице 3.

Таким образом, исследование показало, что интравитреальное введение бевацизумаба при лечении рефрактерного диабетического макулярного отека эффективно при различных его морфологических типах. Однако наи-

большую остроту зрения мы получили при диффузном губкообразном отеке, но при этом различия между группами оказались статистически незначимыми. В связи с этим в нашем исследовании мы попытались найти и другие факторы, влияющие на исход лечения, кроме морфологического типа ДМО по данным ОКТ. С этой целью для проверки гипотезы о влиянии факторов друг на друга был проведен однофакторный анализ ANOVA, который показал наличие влияния начальной остроты зрения на конечную ($F=15,38$;

Таблица 3

Динамика остроты зрения по группам до и после лечения, Ме [25/75 перцентиль]

	Диффузный	Кистовидный	Отслойка НЭ	В трех группах
Острота зрения (о)	0,15 [0,09/0,45]	0,2 [0,1/0,2]	0,2 [0,1/0,3]	0,2 [0,1/0,3]
Острота зрения (к)	0,4 [0,1/0,6]	0,2 [0,1/0,4]	0,275 [0,2/0,4]	0,25 [0,1/0,45]
p_{0-k}	< 0,01	< 0,05	0,01	< 0,01

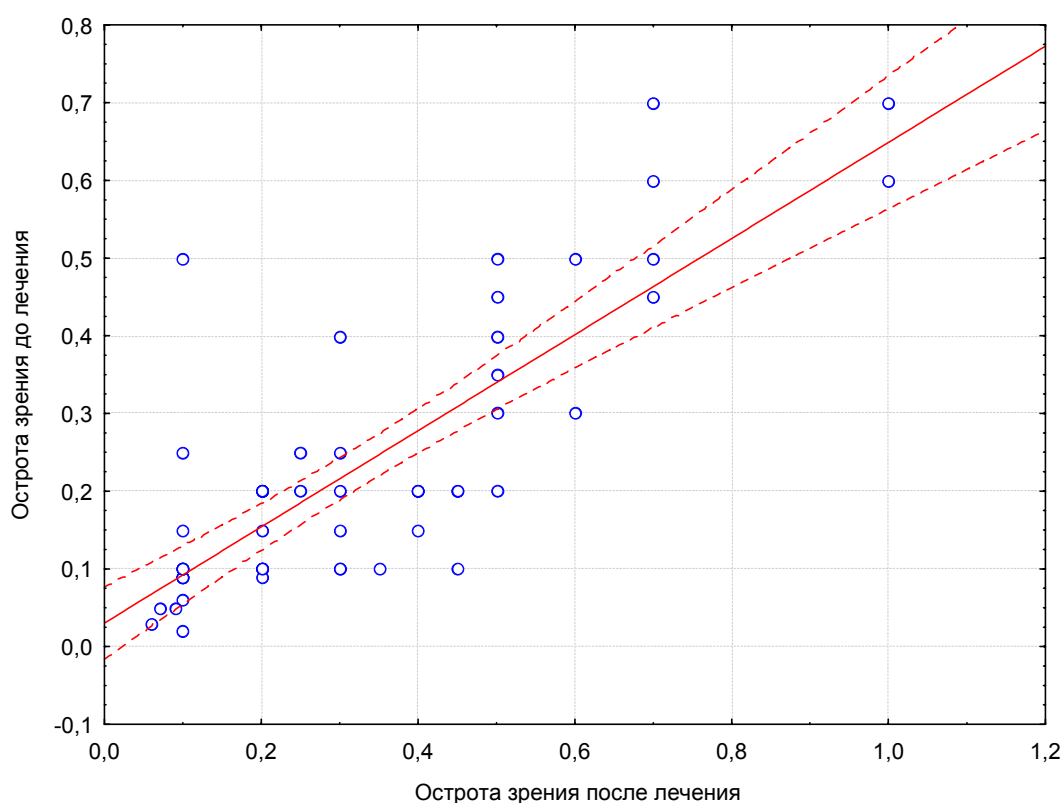


Рис. 1. График рассеяния при анализе корреляционной связи между остротой зрения до и после лечения.

$p < 0,001$) и отсутствие влияния ЦТС до лечения на ЦТС после лечения ($F=1,9$; $p=0,3$). Далее был проведен корреляционный ранговый анализ Спирмена между начальной и конечной остротой зрения, а также начальной и конечной ЦТС для определения характера связи. В результате анализа мы получили сильную положительную корреляцию для остроты зрения $R = 0,78$ ($p < 0,001$), при этом доверительный интервал для него составил 0,65–0,86, и слабую положительную корреляцию для центральной толщины сетчатки $R = 0,29$ ($p < 0,05$), но доверительный интервал для него составил 0,04–0,5. График рассеяния при анализе корреляционной связи между остротой зрения до и после лечения представлен на рисунке 1.

Исследование показало, что прогноз получения пациентом высокой остроты зрения после предложенного нами способа лечения зависит от остроты зрения до лечения: чем она выше в начальной точке исследования, тем лучше окажется после интравитреального введения бевацизумаба. Изменение же ЦТС на фоне лечения не зависит от ее начальных значений.

Заключение

1. Интравитреальное введение бевацизумаба по предложенной нами методике является эффективным при трех морфологических типах рефрактерного ДМО.

2. Центральная толщина сетчатки зависит от морфологического типа ДМО и статистически значимо выше при кистовидном отеке и серозной отслойке нейроэпителия сетчатки ($p < 0,01$) по сравнению с диффузным губкообразным типом отека.

3. Наибольшей остроты зрения после лечения удалось достичь в группе с диффузным губкообразным отеком.

4. Начальная острота зрения имеет силь-

ную положительную корреляцию с конечной остротой зрения ($R=0,78$; $p < 0,001$), то есть является прогностическим фактором, влияющим на получение высокой остроты зрения после лечения. Значение центральной толщины сетчатки до лечения не влияет на эффективность предложенного способа лечения.

Литература

1. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 / Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Arch. Ophthalmol. – 1985. – Vol. 103. – P. 1796–1806.
2. Antcliff, R.J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. / R.J. Antcliff, J. Marshall // Semin Ophthalmol. – 1999. – Vol. 14. – P. 223–232.
3. Ma, J.X. Down-regulation of angiogenic inhibitors: a potential pathogenic mechanism for diabetic complications. / J.X. Ma, S.X. Zhang, J.J. Wang // Curr Diabetes Rev. – 2005. – Vol. 1. – P. 183–196.
4. Montero, J.A. Incomplete posterior hyaloid detachment after intravitreal pegaptanib injection in diabetic macular edema. / J.A. Montero, J.M. Ruiz-Moreno, C. De La Vega // Eur J Ophthalmol. – 2008. – Vol. 18. – P. 469–472.
5. Lee, C.M. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long term visual results. / C.M. Lee, R.J. Olk // Ophthalmology. – 1991. – Vol. 98. – P. 1594–1602.
6. Kaur, C. Early response of neurons and glial cell to hypoxia in the retina. / C. Kaur, V. Sivakumar, W.S. Foulds // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2006. – Vol. 47. – P. 1126–1141.
7. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells / S. Esser [et al.] // J Cell Sci. – 1998. – Vol. 111. – P. 1853–1865.
8. Proinflammatory cytokines and angiogenic and anti-angiogenic factors in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy and Eales' disease / P. Murugeswari [et al.] // Retina. – 2008. – Vol. 28. – P. 817–824.
9. VEGF 164 is proinflammatory in the diabetic retina / S. Ishida [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2003. – Vol. 44. – P. 2155–2162.
10. Otani, T. Patterns of diabetic macular oedema with optical coherence tomography. / T. Otani, S. Kishi, Y. Maruyama // Am J Ophthalmol. – 1999. – Vol. 127. – P. 688–693.

Поступила 29.03.2011 г.

Принята в печать 02.09.2011 г.