

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Туйчибаева Д. М.¹, Урманова Ф. М.²

1. Доктор медицинских наук, доцент кафедры Офтальмологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, dilya.tuychibaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9462-2622>
2. Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры Офтальмологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, firuza2008@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0876-2053>

Аннотация. Актуальность. В настоящее время приоритетным направлением в лечении диабетического макулярногo отека (ДМО) является использование ингибиторов VEGF, эффективность которых доказана многоцентровыми исследованиями. **Цель исследования.** Целью наше исследование явилось изучение эффективности применения антиангиогенной терапии в комплексном лечении пациентов с диабетическим макулярным отеком. **Материал и методы.** Анализ эффективности этого препарата нами был изучен при рефрактерном ДМО, устойчивом к лазерной фотокоагуляции, на 61 глазу 49 пациентов. Офтальмологические исследования у пациентов (визометрия, биомикроскопия, бесконтактная тонометрия, оптическая когерентная томография (ОКТ), рефрактометрия и цветное фотографирование глазного дна) проводили на следующий день после инъекции, затем на 2-й, 4-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й и 24-й неделе и далее каждые 3 месяца до конца периода наблюдения. **Результаты и заключение.** Грамотное применение препаратов из этой группы с соблюдением разработанных схем и техники интравитреального введения, четких показаний для повторных инъекций, а также плотное динамическое наблюдение за пациентами могут стать залогом успеха в поддержании и улучшении зрительных функций у пациентов с ДМО.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, VEGF, острота зрения, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография.

Для цитирования:

Туйчибаева Д. М., Урманова Ф. М. Эффективность комплексного лечения пациентов с диабетической ретинопатией с применением антиангиогенной терапии. Передовая Офтальмология. 2023;5(5): 66-73.

ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА КУЗАТИЛАДИГАН ДИАБЕТИК РЕТИНОПАТИЯЛИ БЕМОРЛАРДА КОМПЛЕКС ДАВОЛАШДА АНТИАНГИОГЕНН ТЕРАПИЯНИ ҚЎЛЛАШ САМАРАДОРЛИГИ

Туйчибаева Д. М.¹, Урманова Ф. М.²

1. Тиббиёт фанлари достори, Офтальмология кафедраси доценти, Тошкент давлат стоматология институти, dilya.tuychibaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9462-2622>
2. Тиббиёт фанлари номзоди, Офтальмология кафедраси ассистенти, Тошкент давлат стоматология институти, firuza2008@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0876-2053>

Аннотация. Долзарблиги. Ҳозирги вақтда, қандли диабетда кузатиладиган макула соҳасидаги шишни VEGF ингибиторлари билан даволаш етакчи йўналиш ҳисобланади ва бу даволашни самарадорлиги кўпмарказли текширишлар асосида исботланган. **Тадқиқот мақсади** бўлиб қандли диабетда кузатиладиган макула соҳасидаги шишни комплекс даволашда антиангиогенн терапияни қўллаш самарадорлигини ўрганиш. **Материал ва усуллари.** Қўлланилган терапияни самарадорлигини таҳлили қандли диабетда кузатиладиган макула соҳасидаги шиш билан касалланган, лазерли фотокоагуляцияга таъсирсиз 49 беморда 61 кўзда амалга оширилди. **Тадқиқот натижалари ва хулоса.** Беморларни офтальмологик текшируви (визометрия, биомикроскопия, контактсиз тонометрия, оптик когерент томография (ОКТ), рефрактометрия ва кўз тубининг рангли фотосуратини олиш) инъекциядан кейинги куни, 2, 4, 8, 12, 16, 20 ва 24 ҳафталарда, кейинчалик ҳар 3 ойда ўтказилди. Ушбу гуруҳдаги дори-дармонларни ишлаб чиқилган режимларга ва интравитреал юбориш усулларига мувофиқ тўғри қўллаш, такрорий инъекция учун аниқ кўрсатмалар, шунингдек, беморларнинг динамик мониторинги ДМЕ билан оғриган беморларда визуал функцияларни сақлаш ва яхшилашда муваффақият калити бўлиши мумкин.

Калит сўзлари: Қандли диабетда кузатиладиган макула соҳасидаги шиш, VEGF, кўрув фаолиятлари, оптик когерент томография.

Иқтибос учун:

Туйчибаева Д. М., Урманова Ф. М. Қандли диабетда кузатиладиган диабетик ретинопатияли беморларда комплекс даволашда антиангиогенн терапияни қўллаш самарадорлиги. Илғор офтальмология. 2023;5(5): 66-73.

EFFECTIVENESS OF COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY USING ANTIANGIOGENIC THERAPY

Tuychibaeva D. M.^{2,3}, Urmanova F. M.³

1. DSc, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Tashkent State Dental Institute, dilya.tuychibaeva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9462-2622>

2. PhD, Assistant of the Department of Ophthalmology, Tashkent State Dental Institute, firuza2008@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0876-2053>

Annotation. Relevance. Currently, priority in the treatment of diabetic macular edema (DME) with use from inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF), the effectiveness of this method has been proven by multicenter researches.

Purpose of the study. The aim of our research is investigation the effectiveness of usage for antiangiogenic therapy in the complex treatment of patients with diabetic macular edema. **Material and methods.** We analysed with refractory laser photocoagulation resistant DME in 61 eyes of 49 patients for effectiveness of this drug. Ophthalmological examinations in patients (visometry, biomicroscopy, non-contact tonometry, optical coherence tomography (OCT), refractometry and color photographing of fundus) were performed the day after the injection, then on the 2nd, 4th, 8th, 12th, 16th, 20th and 24th week and next every 3 months until the end of the observation period. **Results and conclusion.** The competent use of drugs from this group in compliance with the developed schemes and techniques for intravitreal injection, well-defined indications for repeated injections, as well as compact dynamic monitoring of patients can become the key to success in maintaining and improving visual functions in patients with diabetic macular edema (DME).

Key words: diabetic macular edema (DME), vascular endothelial growth factor (VEGF), visual acuity, ophthalmoscopy, optical coherence tomography (OCT).

For citation:

Tuychibaeva D. M., Urmanova F. M. The effectiveness of complex treatment of patients with diabetic retinopathy using antiangiogenic therapy. *Advanced Ophthalmology*. 2023;5(5): 66-73.

Актуальность. Макулярный отек – позднее микрососудистое осложнение сахарного диабета – является ведущей причиной снижения центрального зрения у пациентов с диабетической ретинопатией [5,8,15]. У 13,9–25,4% пациентов диабетический макулярный отек (ДМО) развивается через 10 лет от начала заболевания [9]. По нашим данным распространенность ДМО в РБ составляет 5,2 случая на 100 пациентов с СД и 16,5 случая на 100 пациентов с ДР [1,2].

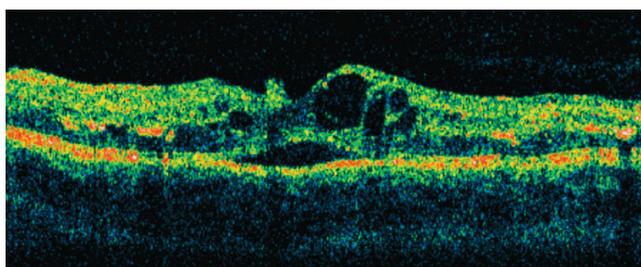
Общепринятым методом лечения ДМО, эффективность которого доказана многоцентровыми исследованиями, долгое время являлась лазерная фотокоагуляция макулярной зоны сетчатки [6,11]. Она позволяла уменьшить риск потери зрения на 50–60%, но только в 3% случаев улучшала остроту зрения. При диффузной форме макулярного отека лазерное лечение остается часто малоэффективным, а длительное существование рефрактерного отека способствует развитию дистрофических изменений нейро- и пигментного эпителия сетчатки, что приводит к необратимому дальнейшему снижению остроты зрения [12,14]. Потеря зрения ухудшает качество жизни пациента, является причиной инвалидности и создает серьезные проблемы не только медицинского, но и социально-экономического характера [9,10].

Внедрение в офтальмологическую практику оптической когерентной томографии позволило не только объективно оценить выраженность ДМО, но и дифференцировать при нем различные структурные изменения центральной области сетчатки

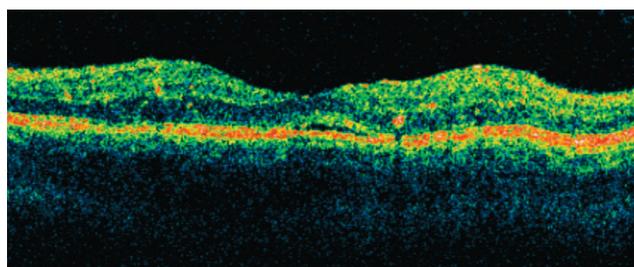
и особенности витреомакулярного взаимоотношения. Этот метод исследования открыл новые возможности и для дифференцированного подхода к лечению ДМО. На современном этапе перспективным направлением в лечении данной патологии является интравитреальное введение ингибиторов VEGF [1,3,4,7,13,14]. Эффективность данного метода лечения зависит от точности определения показаний, своевременности назначения и соблюдения схем повторного применения ингибиторов VEGF.

Следовательно, целью наше исследования явилось изучение эффективности применения антиангиогенной терапии в комплексном лечении пациентов с диабетическим макулярным отеком.

Материал и методы исследования. До 2016 года наиболее часто из препаратов группы ингибиторов VEGF применяли бевацизумаб из-за его ценовой доступности. Анализ эффективности этого препарата нами был изучен при рефрактерном ДМО, устойчивом к лазерной фотокоагуляции, на 61 глазу 49 пациентов. Средний возраст пациентов составил 58 [36/64] лет (Me [P25/P75]), длительность СД 15 [11/20] лет, период наблюдения 7 [5/13] месяцев. Центральная толщина сетчатки по данным оптической когерентной томографии составила 441 [357/545] мкм, максимальная корригированная острота зрения – 0,2 [0,1/0,25]. Гликированный гемоглобин был определен в 57 случаях (93,4%) и составил 7 [6,2/8,4]%. В исследование вошли пациенты, количество инъекций у которых составило не менее 3.



А- до интравитреального введения бевацизумаба



Б – через 2 недели после инъекции

Рис. 1. – Динамика центральной толщины сетчатки на фоне лечения

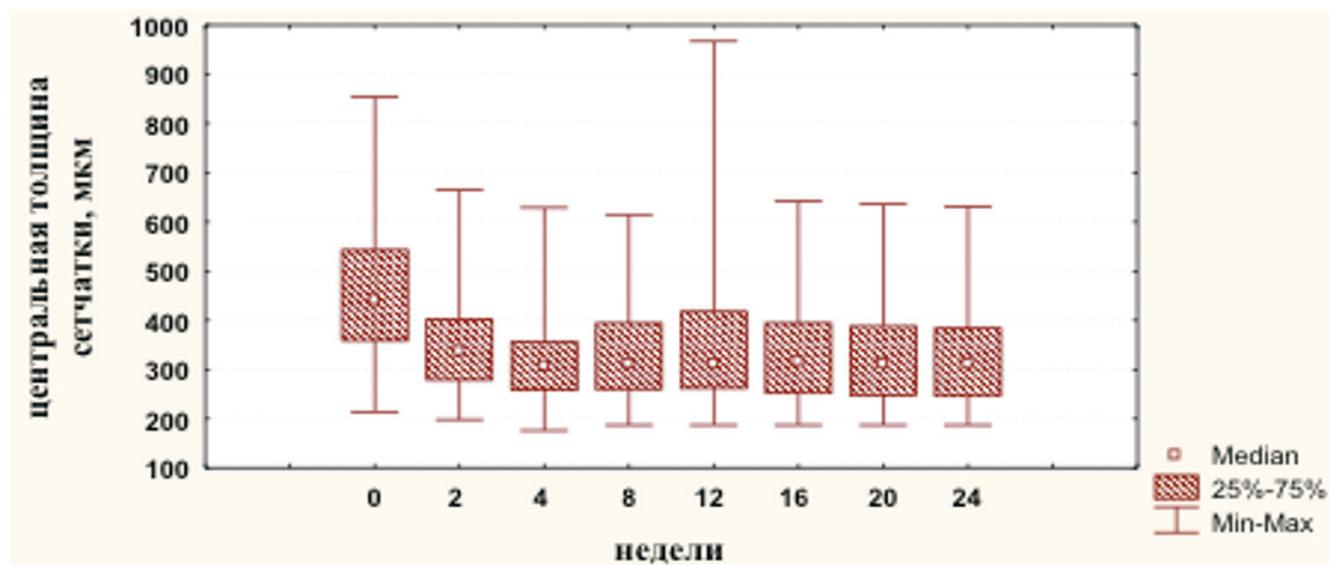


Рис. 2. – Динамика центральной толщины сетчатки в первые 6 месяцев наблюдения

Офтальмологические исследования у пациентов (визометрия, биомикроскопия, бесконтактная тонометрия, ОКТ, рефрактометрия и цветное фотографирование глазного дна) проводили на следующий день после инъекции, затем на 2-й, 4-й, 8-й, 12-й, 16-й, 20-й и 24-й неделе и далее каждые 3 месяца до конца периода наблюдения.

Результаты и обсуждение. Изменение центральной толщины сетчатки наблюдалось уже через сутки после введения препарата и постепенно увеличивалось ко 2-й неделе (рис. 1).

К концу периода наблюдения ЦТС статистически достоверно уменьшилась до 310 [244/387] мкм ($p < 0,0001$, тест Вилкоксона). Проведенная схема позволила не только уменьшить отек сетчатки, но и поддержать полученный результат. Динамика центральной толщины сетчатки за первые 6 месяцев наблюдения отражена на рисунке 2. Наибольшее снижение центральной толщины сетчатки было достигнуто после первой инъекции к концу 4 недели.

На рисунке 3 изображено глазное дно и радиальный скан ОКТ пациентки, эффект от интравитреального введения ингибиторов VEGF у которой сохраняется в течение 10 месяцев от начала лечения.

На фоне лечения уменьшение ЦТС в большинстве случаев сопровождалось резорпцией твердых экссудатов на сетчатке (рис. 4).

Острота зрения не изменилась в 20 случаях (32,8%), ухудшилась в 4 случаях (6,5%) и улучшилась – в 37 (60,7%).

В 18 случаях рефрактерный макулярный отек сочетался с неоваскуляризацией сетчатки, устойчивой к проведению панретинальной в комбинации с фокальной лазерной фотокоагуляцией в заднем полюсе. В 2 случаях (11,1%) имела место неоваскуляризация диска зрительного нерва (ДЗН); в 4 случаях (22,2%) – эпиретинальная неоваскуляризация; в 12 случаях (66,7%) она носила смешанный характер. Частичная регрессия сосудов сетчатки наступила в 5 случаях (27,8%), полная – в 13 случаях (72,2%) (рис. 5, 6). Однако во всех случаях мы наблюдали рецидив неоваскуляризации в разные сроки, в среднем который составил $4,9 \pm 1,6$ месяцев ($M \pm SD$). Мы обнаружили, что в 75% случаев пациенты имели повышенный уровень гликированного гемоглобина ($\geq 7,0\%$), т. е. отсутствовала компенсация СД. Таким образом, декомпенсация СД – наиболее вероятная причина рецидива неоваскуляризации.

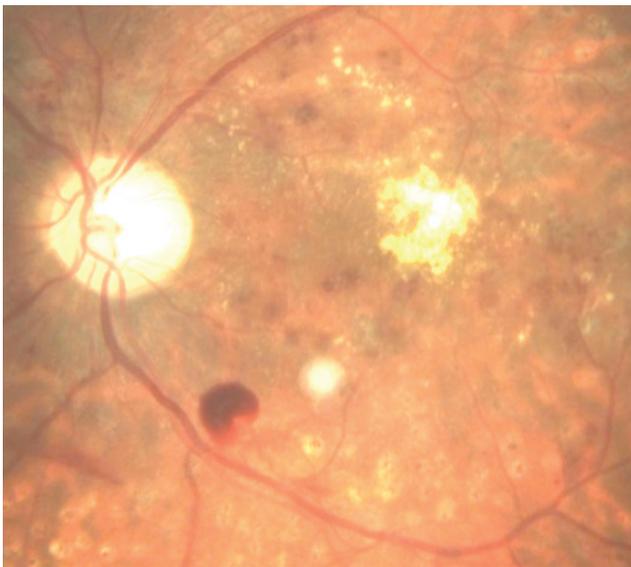


А — до лечения;

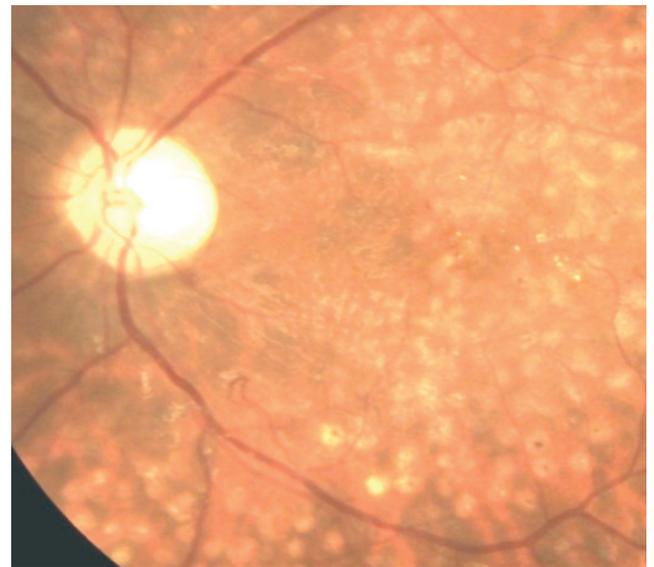


Б — через 10 месяцев после начала лечения

Рис. 3. — Регрессия неоваскуляризации сетчатки и уменьшение центральной толщины сетчатки до и через 10 месяцев от начала лечения (цветная фотография глазного дна и радиальный ОКТ-скан сетчатки)



А — До лечения



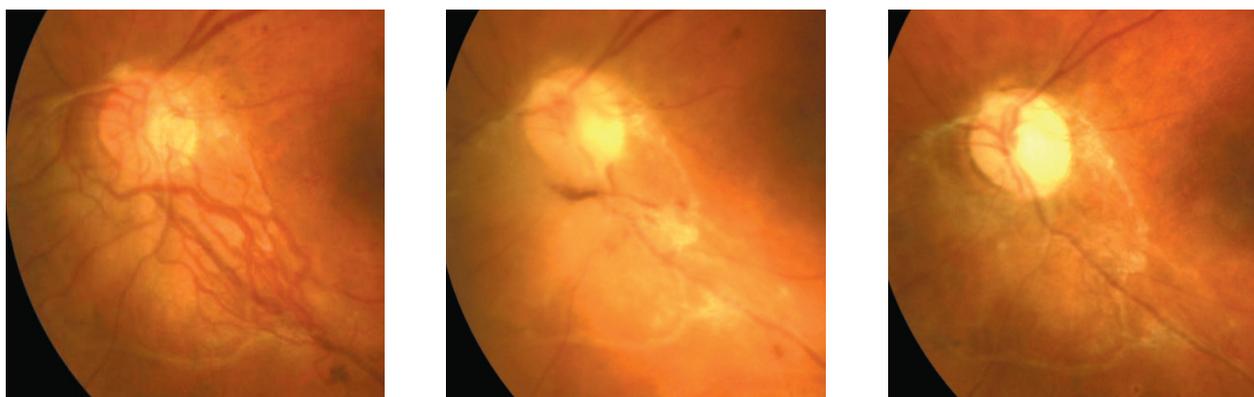
Б — Через 1 год

Рис. 4. — Резорбция твердых экссудатов на фоне лечения (стрелкой указана локализация твердых экссудатов)

N. В. При введении в полость стекловидного тела ингибиторов VEGF при пролиферативной форме диабетической ретинопатии на фоне уменьшения высоты макулярного отека возможно развитие и прогрессирование витреоретинальных тракций вследствие регрессии неоваскулярных сосудов и уплотнения фиброваскулярной ткани, что впоследствии может привести даже к формированию локальной тракционной отслойки сетчатки.

Следовательно, применение ингибиторов VEGF следует проводить с осторожностью при наличии глиоза 1–2 степени в пределах сосудистых аркад и выраженной патологической неоваскуляризации сетчатки в непосредственной близости к очагам глиоза.

С 2016 года для лечения ДМО в Многопрофильной клинике ТМА в качестве препарата группы

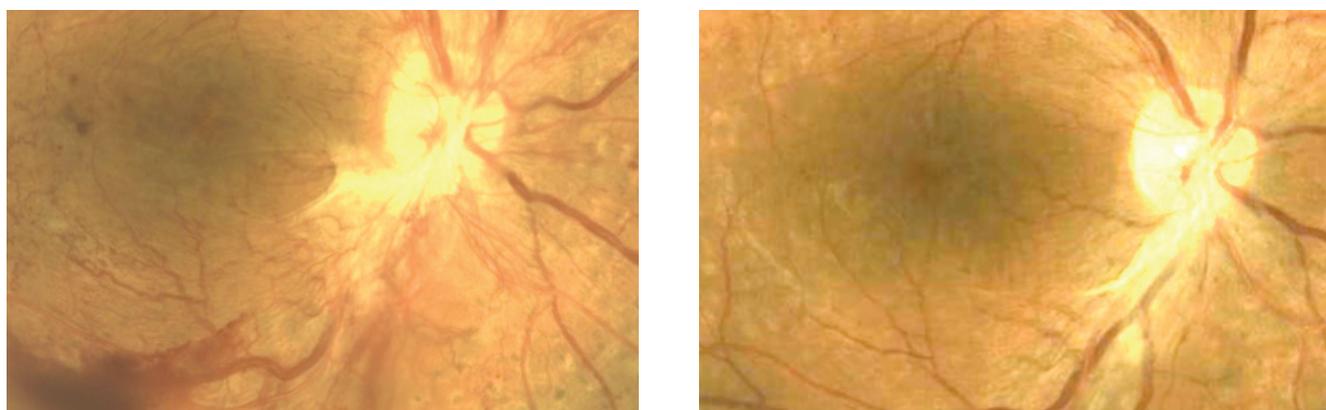


А – до интравитреального введения бевацизумаба (стрелкой указана патологическая неоваскуляризация);

Б – через 10 дней после инъекции;

В – через 4 месяца после инъекции

Рис. 5. – Регрессия смешанной патологической неоваскуляризации



А – до интравитреального введения бевацизумаба

Б – через 1,5 месяца после третьей инъекции

Рис. 6. – Регрессия неоваскуляризации сетчатки, интравитреальных микрососудистых аномалий и преретинальной геморрагии

Таблица 1. Характеристика пациентов перед лечением

Me [LQ/UQ]	Бевацизумаб (n, кол-во пациентов)	Афлиберцепт (n, кол-во пациентов)	p
Возраст, лет: ДМО	58[36/64], (n=49)	59,5[32/67] (n=16)	p>0,5
ЦТС, mm: ДМО	441[357/545]	452,5[360/502,5]	p>0,5
Острота зрения ДМО	0,2[0,1/0,25]	0,3[0,2/0,35]	p>0,5

Таблица 2. Динамика ЦТС на фоне лечения

Динамика ЦТС	ИВВ бевацизумаб	ИВВ афлиберцепт
не изменилась	1,6%	-
увеличилась	18%	12,5%
уменьшилась	80,3%	86,5%

Таблица 3. Динамика остроты зрения (ОЗ) на фоне лечения

Динамика ОЗ	ИВВ бевацизумаб	ИВВ афлиберцепт
не изменилась	32,8%	18,8%
ухудшилась	6,5%	-
увеличилась	60,7%	81,2%

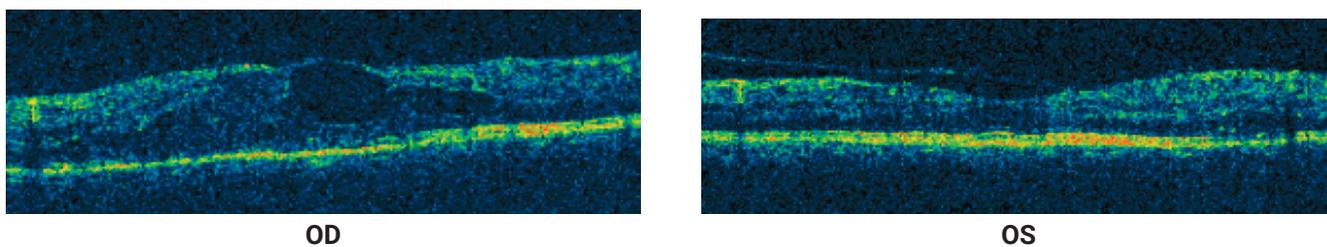


Рис. 7. – Радиальный томографический скан (0°) макулярной зоны пациента А до лечения

из ингибиторов VEGF активно стали применять афлиберцепт. Мы провели сравнительное исследование его эффективности по сравнению с бевацизумабом. Срок наблюдения составил 8 [7/10] месяцев. Оба препарата показали статистически значимое снижение ЦТС, однако процент пациентов со снижением ЦТС как минимум на 10% в группе афлиберцепта оказался выше (таблица 2).

Также процент пациентов с улучшением остроты зрения на фоне лечения в группе применения афлиберцепта оказалась выше (таблица 3).

Клинический случай № 1. Пациент А., 1981 г. р. Диагноз: Пролiferативная диабетическая ретино-

патия сетчатки (панретинальная в комбинации с фокальной в заднем полюсе сетчатки) выполнена в 2007 году, после чего трижды на обоих глазах выполнялась дополнительная фокальная лазерная фотокоагуляция в заднем полюсе. При осмотре: максимальная скорригированная острота зрения правого глаза 0,7, левого глаза 0,4. При биомикроскопии переднего отрезка патологии не выявлено. Внутриглазное давление по данным бесконтактной тонометрии составило 18 мм рт. ст. на правом глазу, 19 мм рт. ст. – на левом. Оптическая когерентная томография заднего отрезка глаза выявила наличие разной

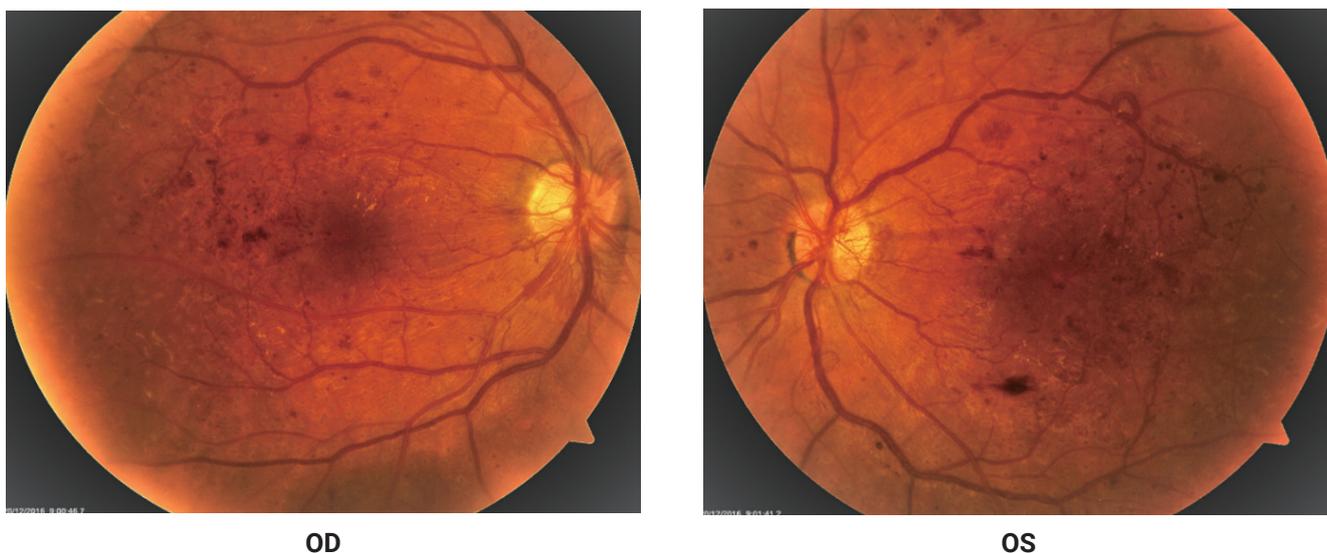


Рис. 8. – Цветная фотография глазного дна пациента А до лечения

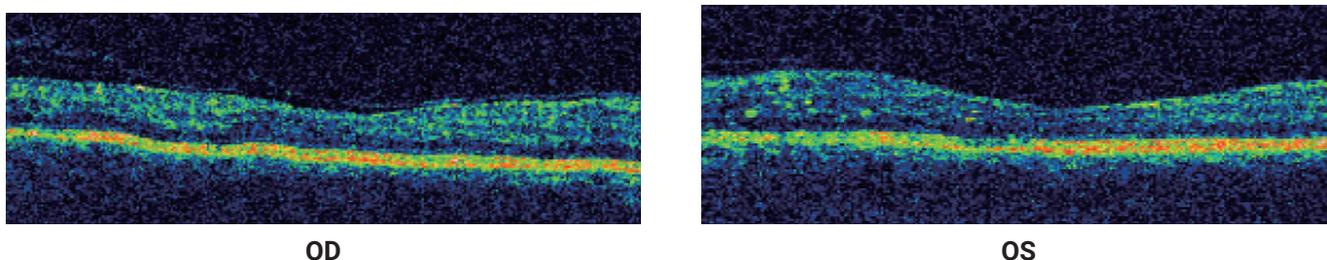


Рис. 9. – Радиальный томографический скан (0°) макулярной зоны пациента А после введения афлиберцепта

патия, диабетический макулярный отек обоих глаз. Из анамнеза: Диагноз СД 1 типа выставлен 17 лет назад. Впервые лазерная фотокоагу-

выраженности макулярного отека на обоих глазах. Радиальные томографические сканы обоих глаз представлены на рисунке 7.



OD



OS

Рисунок 10. — Цветная фотография глазного дна пациента А после введения афлиберцепта

На рисунке 8 представлена цветная фотография глазного дна при первичном осмотре. В заднем полюсе сетчатки большое количество интравитреальных геморрагий, эпиретинальная неоваскуляризация вдоль сосудистых аркад и над ДЗН.

Выполнены три интравитреальные инъекции афлиберцепта в левый глаз и две в правый. Применение антиангиогенной терапии на правом глазу обосновывалось ухудшением остроты зрения с 0,9 до 0,7 за 4 месяца наблюдения, а также увеличения эпиретинальной неоваскуляризации несмотря на лазерное лечение. Перед началом лечения уровень HbA1c был 7,6%. Срок наблюдения составил 9 месяцев. После лечения ЦТС на правом глазу уменьшилась до 221 мкм, на левом — до 202 мкм (рисунок 9).

Острота зрения на правом глазу увеличилась до 1,0, на левом — до 0,45. Количество интравитреальных геморрагий значительно уменьшилось на правом глазу, и почти полностью они резорбировались на левом глазу (рисунок 10).

Закключение. ДМО является основной причиной снижения остроты зрения у пациентов с диабетической ретинопатией, распространенность его зависит от типа и длительности основного заболевания. Основным фактором риска развития ДМО является декомпенсация сахарного диабета, критерием которой является уровень гликированного гемоглобина. К дополни-

тельным факторам, способствующим развитию ДМО, относятся артериальная гипертензия, протеинурия и дислипидемия. В патогенезе ДМО принимает участие большое количество факторов, обеспечивающих функционирование внутреннего и наружного гематоретинального барьеров. Ключевую роль при этом отводят фактору роста эндотелия сосудов, выработка которого резко повышается в условиях гипоксии, что приводит к резкому повышению проницаемости сосудов, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток сосудистого русла с формированием новых неполноценных сосудов сетчатки.

До последнего времени лазерная фотокоагуляция сетчатки в заднем полюсе в различных режимах являлась единственным общепринятым методом лечения диабетического макулярного отека. В настоящее время приоритетным направлением в лечении ДМО является использование ингибиторов VEGF, эффективность которых доказана многоцентровыми исследованиями. Однако следует помнить, что только грамотное применение препаратов из этой группы с соблюдением разработанных схем и техники интравитреального введения, четких показаний для повторных инъекций, а также плотное динамическое наблюдение за пациентами могут стать залогом успеха в поддержании и улучшении зрительных функций у пациентов с ДМО.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бахритдинова Ф.А., Урманова Ф. М., Туйчибаева Д. М. Оценка эффективности консервативного метода лечения ранней стадии диабетической ретинопатии. Передовая офтальмология. 2023; 2(2):35–41. [Bakhritdinova F. A., Urmanova F. M., Tuychibaeva D. M. Evaluation of the effectiveness of a conservative method of treatment of early stage diabetic retinopathy. — *Advanced Ophthalmology*. — 2023;2(2):35–41 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.57231/j.ao.2023.2.2.006>.
2. Tuychibayeva D.M., Yangieva N. R. Urmanova F. M. (2019). Analiz rezultatov operatsii khorioidei pri prirasastnoy degeneratsii zheltogo pyatna. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 5 (30). 354–358.

3. Tuychibaeva DM. Longitudinal changes in the disability due to glaucoma in Uzbekistan. *J.ophtalmol.(Ukraine)*. 2022;4:12–17. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202241217>.
4. Туйчибаева Д. М. Основные характеристики динамики показателей инвалидности вследствие глаукомы в Узбекистане. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2022;12.2:195–204. [Tuychibaeva D. M. Main Characteristics of the Dynamics of Disability Due to Glaucoma in Uzbekistan. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2022;12.2:195–204. (in Russian)]. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.027>
5. Rizayev JA, Tuychibayeva DM. Prediction of glaucoma frequency and prevalence in Uzbekistan. *Journal of Biomedicine and Practice*. 2020; 6(5): 180–6. <http://doi.org/10.26739/2181-9300-2020-6-28>.
6. Ризаев, Ж., Туйчибаева, Д. Показатели заболеваемости глаукомой среди взрослого населения республики Узбекистан. *Stomatologiya*. 2021;1(82):102–107. <https://doi.org/10.34920/2091-5845-2021-33>
7. Dusmukhamedova AM, Tuychibaeva DM, Khadzhimetov AA. Assessing factors of endothelial vascular dysfunction in patients with primary open-angle glaucoma. *J.ophtalmol.(Ukraine)*. 2022;6:14–18. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202261418>.
8. Joussen A.M. (2004). A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Faseb J*. 18(12). 1450–1452.
9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 7th ed.* Brussels: International Diabetes Federation, 2015.
10. Туйчибаева Д., Дусмухамедова А. Диагностическая роль оптической когерентной томографии ангиографии при первичной открытоугольной глаукомы. *Медицина и инновации*. 2021;4(1): 44–54. [Tuychibaeva, D., & Dusmukhamedova, A. The role of factors of endothelial dysfunction in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Medicine and innovations*. 2021;4(1): 44–54. (in Russian)] https://inlibrary.uz/index.php/medicine_and_innovations/article/view/249
11. Schmidt-Erfurth U, Chakravarthy U. (2018). Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 125(1608). 1622.
12. Tuychibaeva D.M., Kim A. A. Modern Aspects of Keratoconus Treatment. A Review. *Ophthalmology. Eastern Europe*, 2023;13.1:73–89. <https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.1.019>
13. Tuychibaeva, D. (2023). Epidemiological and clinical-functional aspects of the combined course of age-related macular degeneration and primary glaucoma. *Oftalmologicheskii Zhurnal*, (3), 3–8. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh2023338>
14. Tuychibaeva, D., & Dusmukhamedova, A. The role of factors of endothelial dysfunction in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Medicine and innovations*. 2021;4(1): 44–54. https://inlibrary.uz/index.php/medicine_and_innovations/article/view/249.
15. Yau J.W.Y., Rogers S. L., Kawasaki R. et al. (2012). Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and majority risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 35. 556–564.