

Результаты диагностики и лечения больных с диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией при сахарном диабете 2 типа

И. В. Воробьева^{1,2}Л. Г. Михалева^{1,2}А. С. Кочергин^{1,3}

¹ Кафедра офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения России, ул. Баррикадная, д.2/1, Москва, 123242, Российская Федерация

² ГБУЗ ГНБ им. С. П. Боткина ф. № 1 ДЗМ, Мамонковский переулок, д.7, Москва, 123001, Российская Федерация

³ Офтальмологическое отделение ГБУЗ ГНБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ, ул. Саляма Адила, д.2/44, Москва, 123423, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 20–26

Цель: Изучение клинико-функциональных и морфологических изменений сетчатки на фоне применения ингибитора ангиогенеза у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с сочетанной патологией глазного дна: диабетической ретинопатией (ДР) и возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). **Пациенты и методы.** В основную группу исследования включено 22 пациента (22 глаза) с сочетанной патологией глазного дна – ДР и ВМД при СД 2 типа. У всех пациентов до и после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза ранибизумаба (Луцентис, Новартис Фарма) оценивали остроту зрения, толщину и морфологию макулярной зоны по результатам ОКТ, световую чувствительность сетчатки по данным фундусмикроскопии. В контрольную группу исследования вошло 30 человек (15 здоровых и 15 пациентов с СД 2 типа без ДР). **Результаты.** При сравнении данных пациентов основной группы и группы контроля выявлено, что острота зрения в основной группе ($0,27 \pm 0,05$) достоверно ниже, чем в группе контроля ($0,8 \pm 0,01$, $p < 0,05$); толщина сетчатки – достоверно больше в основной группе, а световая чувствительность – достоверно ниже. На фоне интравитреального введения ингибитора ангиогенеза ранибизумаба у всех пациентов с ДР и ВМД произошло достоверное повышение остроты зрения в среднем на 37% (от $0,27 \pm 0,05$ до $0,37 \pm 0,05$ после лечения). Уменьшение толщины сетчатки было статистически значимым в 9 зонах из 9, включая центральную ямку (fovea centralis), в среднем на 32,6%, а повышение светочувствительности макулы – на 24% (от $11,75 \pm 1,68$ (дБ) до $14,58 \pm 1,68$ (дБ), ($p < 0,05$)). Корреляционные связи выявлены между остротой зрения и толщиной сетчатки, а также между остротой зрения и световой чувствительностью макулы до лечения – $r = -0,26$, $p < 0,01$ и $r = 0,7$, $p < 0,01$, соответственно, после лечения – $r = -0,14$, $p < 0,01$ и $r = 0,64$, $p < 0,01$, соответственно. **Выводы.** У больных с сочетанной патологией глазного дна ДР и ВМД интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза ранибизумаба на фоне СД 2 типа является патогенетически обоснованным и приводит к достоверному улучшению клинико-функциональных и морфологических показателей сетчатки.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация, ранибизумаб.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

По данным ВОЗ в мире на 2013 г. насчитывается 45 млн. слепых. Одной из ведущих причин слепоты является возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и диабетическая ретинопатия (ДР) [1].

В 2013 г. в мире зарегистрировано 347 млн. человек, страдающих сахарным диабетом (СД) [2]. В РФ по данным Федерального центра Государственного регистра сахарного диабета (ГРСД) на 2008 г. больных СД 2 типа среди взрослого населения насчитывается 2,8 млн. че-

ловек. ДР является микрососудистым осложнением СД, распространенность ДР у больных СД по некоторым данным составляет более 80% [3]. Средний возраст больных СД 2 типа в РФ составляет $60,5 \pm 0,62$ лет [4], эта возрастная группа также находится в зоне риска по развитию ВМД.

ВМД является ведущей причиной потери зрения у пожилых людей. В мире от данной патологии страдают более 60 миллионов человек [5, 6, 7]. В России заболе-

The results of diagnostic and treatment of patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration at a diabetes type 2.

I. V. Vorobyova^{1, 2}, L. G. Mikhaleva^{1, 2}, A. S. Kochergin^{1, 3}.

¹Department of ophthalmology RMAPO of the Ministry of health of Russia, Barrikadnaya St., 2/1, Moscow, 123242, Russian Federation; ²Clinical hospital named after Botkin, Mamonovsky Lane, 7, Moscow, 123001, Russian Federation; ³Clinical hospital №67, Salam Adiel St., 2/44, Moscow, 123423, Russian Federation

SUMMARY

Purpose: Explore the changing clinical and functional and morphological changes of the retina against application of angiogenesis inhibitor in patients with diabetes type 2 with comorbidity fundus: diabetic retinopathy (DR) and age-related macular degeneration (AMD). **Patients and Methods.** In the main study group included 22 patients (22 eyes) with type 2 diabetes with combined fundus pathology DR and AMD. All patients before and after intravitreal injection of an angiogenesis inhibitor ranibizumab (Lucentis, Novartis) was assessed visual acuity, macular thickness and macular morphology based on the results of OCT, the retinal sensitivity according to the data of microperimetry (MAIA). The control group study included 30 people (15 healthy and 15 with type 2 diabetes without DR). **Results.** When comparing the main group with the control group was revealed that visual acuity in the main group ($0,27 \pm 0,05$) was significantly lower than in the control group ($0,8 \pm 0,01$, $p < 0,05$); retinal thickness was significantly higher in the control group, and the retinal sensitivity was significantly lower. On the background of intravitreal injection of ranibizumab all patients with DR and AMD had significantly increase in visual acuity on average by 37% (from $0,27 \pm 0,05$ before treatment to $0,37 \pm 0,05$ after treatment), a significantly reduction of macular thickness in 9 out of 9 areas, including the fovea centralis, an average of 32.6% and increase retinal sensitivity by 24% (from $11,75 \pm 1,68$ (dB) to $14,58 \pm 1,68$ (dB), ($p < 0,05$). The correlations were found between visual acuity and retinal thickness, as well as between visual acuity and retinal sensitivity of the macula, before treatment $r = -0,26$, $p < 0,01$ and $r = 0,7$, $p < 0,01$, respectively, after treatment with $r = -0,14$, $p < 0,01$ and $r = 0,64$, $p < 0,01$, respectively. **Conclusions.** Intravitreal injection of angiogenesis inhibitor ranibizumab to patients with comorbidity fundus DR and AMD on a background of type 2 diabetes pathogenesis is justified and leads to a significant improvement in clinical and functional and morphological parameters of the retina.

Keywords: diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, ranibizumab.

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 3. — P. 20–26

ваемость ВМД составляет более 15 случаев на 1000 населения [8].

Последние исследования показали, что изменения, вызванные ДР и ВМД, могут развиваться одновременно, причем, наличие ДР связано со значительным повышением риска развития «сухой» (неэкссудативной) и «влажной» (экссудативной) форм ВМД [9].

ВОЗ определила ДР и ВМД как приоритетные заболевания в отношении профилактики слепоты и нарушений зрения в развитых странах [10].

Микрососудистые осложнения, связанные с ДР и диабетическим макулярным отеком (ДМО), как считается, вызваны хронической гипергликемией, которая вызывает повреждение и дисфункцию эндотелиальных клеток капилляров, расположенных в сетчатке, а также другими общими метаболическими нарушениями, такими как диабетическая дислипидемия, гипертония, и воспаление сосудов [11, 12]. Со временем, постоянно нарастающие микрососудистые повреждения приводят к целому ряду последовательных па-

тологических процессов в сетчатке, выражающихся в появлении зон безкапиллярной перфузии и развитии внутренней ишемии сетчатки, повышении активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), появлении макулярного отека и развитии неоваскуляризации сетчатки. Эти процессы могут привести к потере зрения и, в конце концов, к слепоте [12]. Микрососудистые повреждения также являются причиной выхода жидкости из капилляров сетчатки и к ее избыточному накоплению во внеклеточном пространстве, что приводит к развитию ДМО [10]. В то время как молекулярный патогенез ДМО полностью не выяснен, полагают, что VEGF играет в нем важную роль [10].

В патогенезе ВМД сочетается несколько механизмов, но некоторые из них еще полностью не выяснены. Окислительный стресс является важным фактором, способствующим развитию ВМД. Увеличение свободных радикалов происходит из-за повышенного образования липофусцина [13], повышения уровня фермента миелопероксидазы [14], что приводит к повреждению

клеток пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и нарушению их функций и, в свою очередь, вызывает нарушение транспорта питательных веществ от хориокапилляров к наружным слоям сетчатки, а, следовательно, к их гипоксии, которая стимулирует выброс VEGF и развитие хориоидальной неоваскулярной мембраны (ХНВ) [14].

Как полагают, изменения в гене фактора Н также повышают риск развития ВМД [15]. Фактор Н является одним из основных факторов ингибирования для системы комплемента и генных мутаций, его повреждение может привести к устойчивой активации системы комплемента, что обуславливает атрофию фоторецепторов и ПЭС, а также изменения в мембране Бруха, приводящие к развитию ХНВ [15].

Развитие ХНВ, предположительно, является результатом увеличения ангиогенных стимулов, с нейтрализацией которых не справляются компенсаторные антиангиогенные реакции в глазу. Этот дисбаланс может быть результатом тканевой гипоксии, воспаления или комбинации того и другого. В стекловидном теле у пациентов с ВМД при наличии ХНВ VEGF обнаруживается в высоких концентрациях, в то время как содержание фактора пигментного эпителия (PEDF) с антиангиогенными свойствами является более низким, чем в норме [16].

VEGF — это мощный, эндотелиально специфический митоген, который представляет собой гомодимер с молекулярной массой приблизительно 45 кДа [10]. Он является посредником многих важных физиологических процессов (рис. 3), в том числе, связанных с развитием и поддержанием васкуляризации [17], регулированием свертывания крови и сосудистого тонуса за счет продуцирования оксида азота и простаглицина i_2 [17].

Семейство человеческого VEGF включает в себя пять связанных гликопротеинов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста [17, 18, 19, 20]. VEGF-A, в основном, отвечает за развитие кровеносных сосудов и сосудистую проницаемость у взрослых [19, 20]. Альтернативный сплайсинг и/или протеолитическое расщепление восьмого экзона гена VEGF-A дает четыре основные изоформы VEGF-A: VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅ (самая распространенная), VEGF₁₈₉, и VEGF₂₀₆ [10, 17, 20]. Все члены семейства VEGF передают сигнал посредством трех трансмембранных тирозинкиназных рецепторов (VEGFRs): VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3 [17, 19, 20]. Большинство митогенных и ангиогенных ответов на VEGF-A опосредованы через VEGFR-2, который экспрессируется на эндотелии сосудов [10].

Ранибизумаб является оптимизированным Fab-фрагментом анти-VEGF-A. Он связывает и блокирует все изоформы VEGF-A [21]. Ранибизумаб одобрен FDA (Food and Drug Administration) для внутриглазного использования при лечении ВМД и макулярного отека при ДР и окклюзии вен сетчатки [22].

Два крупнейших исследования, проведенные у больных с ВМД — MARINA (Minimally Classic/Oc-cult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) и ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration), доказали эффективность применения ранибизумаба с целью профилактики потери зрения у пациентов с ХНВ [23, 24].

Несколько проспективных клинических исследований у пациентов с ДМО, в том числе, READ- 2, RESOLVE, RESTORE, DRCR.net Protocol I, and RISE/RIDE, доказали, что введение ранибизумаба в стекловидное тело уменьшает отек макулы и устойчиво улучшает зрение у этих пациентов [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Целью настоящей работы явилось проведение сравнительного исследования клинико-функциональных параметров и морфологических изменений на глазном дне у больных с сочетанной патологией глазного дна — диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией при сахарном диабете 2 типа до и после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза ранибизумаба (Луцентис).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.

В основную группу исследования были включены 22 пациента (22 глаза) с ДР и ВМД при СД 2 типа. Контрольную группу составили 15 здоровых пациентов (30 глаз) и 15 пациентов, страдающих СД 2 типа без ДР (30 глаз).

Офтальмологическое обследование проведено на кафедре офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России на базе поликлинического отделения ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина ф. № 1 ДЗМ.

В основную группу вошли 17 женщин (75%) и 5 мужчин (25%), средний возраст составил — $70,7 \pm 1,3$ лет. Длительность заболевания СД 2 типа до 5 лет выявлена у 3 (5%) больных, 6-10 лет — у 4 (20%), 11-15 лет — у 7 (35%), более 15 лет — 6 (30%). Уровень глюкозы натощак в среднем составил $6,9 \pm 0,2$ (ммоль/л), а гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — $7,13 \pm 0,21$ (%).

У всех пациентов выявлены ДР и ВМД, тяжесть ДР оценивали по классификации E. Kohner и M. Porta, ВМД — по AREDS. ДР I (непролиферативная ДР) с клинически значимым ДМО (диабетический макулярный отек) и ВМД (AREDS 1, 2, 3) — выявлены в 8 (36%) глазах, ДР I (непролиферативная ДР) и ВМД (AREDS 4) — в 14 (64%) глазах, из них в 5 диагностирован клинически значимый ДМО.

Помимо стандартного офтальмологического обследования (визометрия по общепринятой методике с оптимальной коррекцией аметропии до получения максимальной остроты зрения; периметрия методом квантитативной периметрии по восьми меридианам на проекционном сферопериметре; внутриглазное давление по стандартной методике с помощью ап-

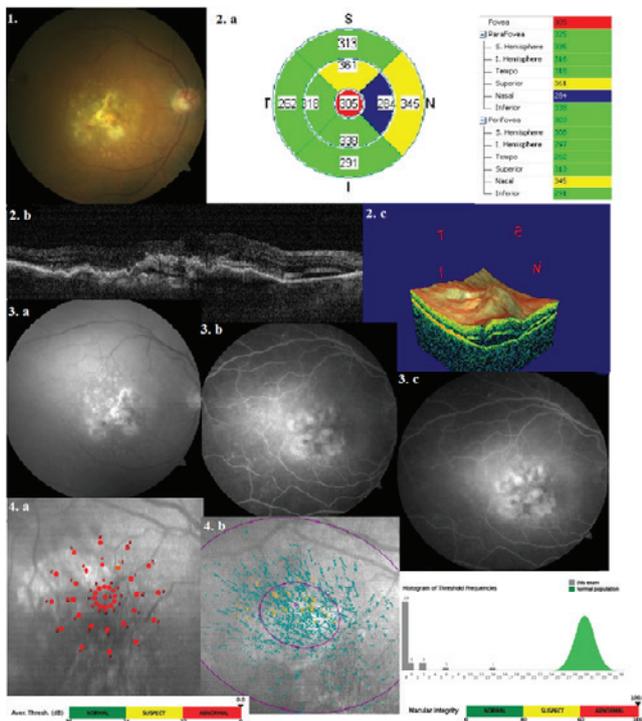


Рис. 1 Данные до лечения: 1 – фоторегистрация глазного дна (Nidek-NM100); 2 – ОКТ (RTVue-100): а – толщина макулярной зоны; б – линейный скан макулы в 3 D; 3 (а,б,в) – ФАГ; 4 – фундусмикроскопия (MAIA): а – карта светочувствительности макулы; б – стабильность фиксации.

планационного тонометра Маклакова (масса груза 10 г); критическая частота слияния мельканий (КЧСМ) — с помощью прибора «Flash-test» до и после лечения (на 7 сутки), всем пациентам также проводили: фоторегистрацию глазного дна с помощью фундус-камеры Nidek-NM1000 (Nidek, Japan), оптическую когерентную томографию (ОКТ) с использованием томографа RTVue-100 (Optovue, США), фундусмикроскопию при помощи фундусмикроскопа MAIA (CenterVue Spa, Италия).

При офтальмоскопии диск зрительного нерва имел бледно-розовый оттенок на 24 глазах (100%); сосудистый пучок располагался в центре диска зрительного нерва на 24 глазах (100%). Артериовенозное соотношение составило в среднем $0,5 \pm 0,04$. Микроаневризмы по ходу сосудистых аркад определены на 19 глазах (86%). В макулярной и парамакулярной области твердые экссудаты отмечены на 20 глазах (90%), причем, характерную локализацию в форме кольца вокруг макулы наблюдали на 3 глазах (13,6%), сухие друзы в 8 (36%) глазах, хориоидальную неоваскулярную мембрану в 8 (36%) глазах, отслойку пигментного эпителия в 2 (9%) глазах, ДМО в 13 (59%) глазах. Геморрагии различной степени выраженности (от микро- до пламеобразных) отмечены в 20 глазах (90%).

Всем больным основной группы интравитреально вводили ингибитор ангиогенеза — ранибиз-

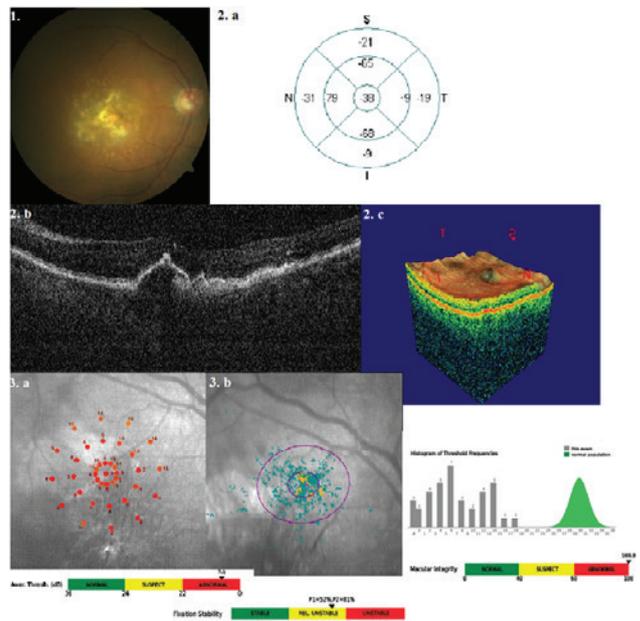


Рис. 2 Данные на 7 день после ИВВИА (Луцентис): 1 – фоторегистрация глазного дна (Nidek-NM100); 2 – ОКТ (RTVue-100): а – изменение толщины макулярной зоны; б – линейный скан, в – 3 D макулы; 3 – фундусмикроскопия (MAIA): а – карта светочувствительности макулы; б – стабильность фиксации.

умаб (Луцентис, Новартис-Фарма, регистрационный номер: ЛСР-004567) на базе офтальмологического отделения ГБУЗ ГКБ №67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ. Показаниями для введения явились наличие клинически значимый ДМО и/или экссудативная форма ВМД (ХНВ, ОПЭ — AREDS 4).

Приводим данные больной Ж., 81 лет. В течение 30 лет страдает СД 2 типа, стадия компенсации. Глюкоза натощак — 7,0 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) — 7,5. МКОЗ правого глаза до лечения составила 0,1 н/к; биомикроскопически передний отрезок в пределах возрастной нормы; при офтальмоскопии на глазном дне — ДЗН — бледно-розовый, границы четкие, артерии склерозированы, вены несколько полнокровны, в макулярной области обширный дистрофический очаг с серым оттенком, грубое перемещение пигмента, единичные микроаневризмы, кровоизлияния, мягкие экссудаты, парамакулярно и по ходу сосудов множество микроаневризм и кровоизлияния различного размера. По результатам ОКТ толщина сетчатки в fovea centralis составила 305 мкм, отмечено нарушение целостности ПЭС, наличие ХНВ и кистозного отека; по данным флуоресцентной ангиографии (ФАГ) по ходу сосудов в макулярной зоне имеют место признаки микроаневризм, участки окклюзии капиллярной сети, признаки сливных коллоидных друз, гиперплазия ПЭС, скрытая ХНВ, отек; при фундусмикроскопии выявлено резкое снижение порогов световой чувствительности и нестабильность фиксации (рис. 1). На 7 день после введения препарата Лу-

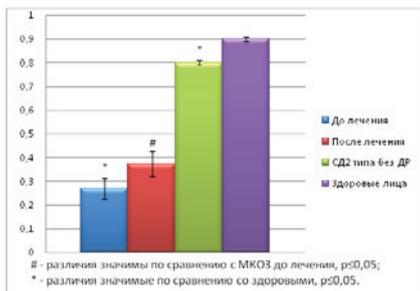


Рис. 3. Динамика МКОЗ до и после ИВВИА ($M \pm m, p$)
Fig. 3. The visual acuity dynamics before and after injection of ranibizumab (Lucentis) ($M \pm m, p$)

центис отмечено повышение МКОЗ до 0,3 н/к, уменьшение толщины сетчатки по данным ОКТ, в центральной ямке — на 68 мкм. По данным фундусмикроскопии произошло повышение светочувствительности макулярной зоны, и фиксация стала более стабильной (рис. 2).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью Microsoft Office Excel 2007. Для расчета достоверности отличий использованы t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Корреляцию оценивали по коэффициенту Пирсона (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) в основной группе до лечения в среднем составила $0,27 \pm 0,05$ и была достоверно ниже, чем МКОЗ $0,8 \pm 0,01$ у больных с СД 2 типа без ДР ($p < 0,05$) и $0,9 \pm 0,01$ у здоровых людей ($p < 0,01$). На 7 день после введения препарата Луцентис МКОЗ повысилась у всех пациентов основной группы в среднем на 37% (от $0,27 \pm 0,05$ до лечения до $0,37 \pm 0,05$ после лечения), что является статистически значимым ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 3) Показатели ВГД (мм рт. ст.)

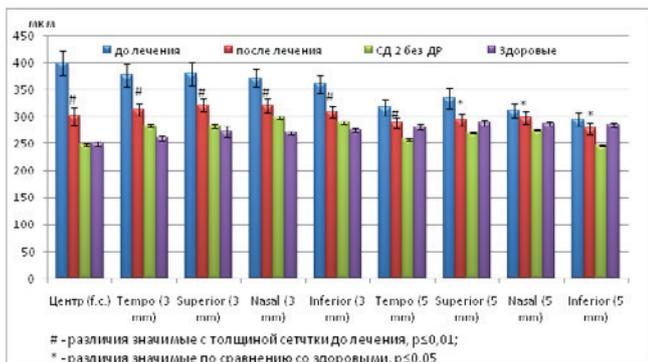


Рис. 4. Толщина сетчатки в макулярной зоне до и после введения препарата Луцентис по результатам ОКТ (RTVue-100), мкм ($M \pm m, p$).
Fig. 4. The macular thickness (RTVue-100) before and after injection of ranibizumab (Lucentis), mkm ($M \pm m, p$).

Таблица 1. Динамика изменений МКОЗ, КЧСМ, ВГД и толщины сетчатки в 9 зонах до и после введения препарата Луцентис в стекловидное тело.

Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
	Здоровые ($M \pm m$)	СД 2 типа без ДР ($M \pm m, p$)	До лечения ($M \pm m, p$)	После лечения ($M \pm m, p$)
МКОЗ	$0,9 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,01, *p < 0,05$	$0,27 \pm 0,05, #p < 0,05$	$0,37 \pm 0,05, #p < 0,01$
КЧСМ	$39,5 \pm 0,3$	$39,1 \pm 0,7, *p > 0,05$	$36,9 \pm 0,3, #p > 0,05$	$37,1 \pm 0,3, #p > 0,05$
ВГД	$18,1 \pm 0,2$	$18,2 \pm 0,4, *p > 0,05$	$18,3 \pm 0,3, #p > 0,05$	$18,4 \pm 0,4, #p > 0,05$
Толщина сетчатки по данным ОКТ (мкм)				
Центр f. c.	$250,43 \pm 2,51$	$247,81 \pm 4,12, *p > 0,05$	$399,6 \pm 23,5, #p < 0,05$	$301,3 \pm 16,4, #p < 0,01$
Parafovea (3mm)	$260,68 \pm 3,36$	$283,19 \pm 5,09, *p < 0,05$	$376,5 \pm 21,6, #p < 0,05$	$313,1 \pm 11,9, #p < 0,01$
	$272,00 \pm 2,92$	$282,53 \pm 10,1, *p < 0,05$	$379,4 \pm 22,6, #p < 0,05$	$321,2 \pm 12,7, #p < 0,01$
	$270,06 \pm 2,95$	$298,84 \pm 2,38, *p < 0,05$	$371,5 \pm 16,3, #p < 0,05$	$321,0 \pm 12,9, #p < 0,01$
Perifovea (5mm)	$274,50 \pm 2,30$	$289,22 \pm 3,32, *p < 0,05$	$360,3 \pm 16,1, #p < 0,05$	$308,0 \pm 9,8, #p < 0,01$
	$280,9 \pm 1,92$	$256,84 \pm 4,73, *p < 0,05$	$317,2 \pm 15,6, #p < 0,05$	$288,0 \pm 9,8, #p < 0,01$
	$287,9 \pm 1,37$	$270,25 \pm 5,16, *p < 0,05$	$333,9 \pm 19,5, #p < 0,05$	$293,5 \pm 11,3, #p < 0,05$
	$286,00 \pm 1,17$	$275,69 \pm 3,37, *p > 0,05$	$311,0 \pm 12,8, #p < 0,05$	$298,0 \pm 11,8, #p < 0,05$
	$284,87 \pm 1,68$	$247,00 \pm 3,35, *p < 0,05$	$294,9 \pm 13,0, #p < 0,05$	$277,7 \pm 9,3, #p < 0,05$

и КЧСМ (Гц) в основной и контрольной группе не различались и не претерпели изменений до и после терапии.

Исследование толщины сетчатки в 9 зонах в контрольной группе выявило достоверные отличия толщины сетчатки у больных с СД 2 типа без ДР и здоровых людей ($p < 0,05$) во всех зонах, кроме центральной ямки. В основной группе до лечения толщина сетчатки оказалась достоверно больше, чем у больных СД без ДР и здоровых людей ($p < 0,05$). Сравнительный анализ в основной группе, проведенный на 7 день после терапии препаратом Луцентис, показал, что толщина сетчатки уменьшилась по данным ОКТ статистически значимо в 9 зонах из 9, включая центральную ямку (fovea centralis), где толщина сетчатки до лечения составляла $399,6 \pm 23,5$ (мкм), а после лечения — $301,3 \pm 16,4$ (мкм), ($p < 0,01$), то есть уменьшилась в среднем на 32,6% (табл. 1, рис 4).

Анализ данных световой чувствительности макулы показал достоверное снижение в основной группе по сравнению с контрольной (СД без ДР и здоровые люди) во всех 37 точках ($p < 0,05$). В основной группе на 7 день после терапии отмечено достоверное повышение средней световой чувствительности на 24% (от $11,75 \pm 1,68$ (дБ) до $14,58 \pm 1,68$ (дБ), ($p < 0,05$) (рис. 5).

Корреляционный анализ, проведенный между МКОЗ и средней толщиной сетчатки в основной группе, показал наличие достоверной обратной связи слабой силы ($r = -0,26, p < 0,01$) до лечения, а также достоверной обратной связи слабой силы ($r = -0,14, p < 0,01$) после проведения терапии Луцентисом (рис. 6). Между МКОЗ и световой чувствительностью макулы выявлено наличие достоверной прямой сильной связи ($r = 0,7, p < 0,01$) до лечения и достоверной прямой связи средней силы после терапии Луцентисом ($r = 0,64, p < 0,01$) (рис. 7).

Результаты скрининга, проведенного среди больных ДР для выявления изменений, связанных с ВМД, показали, что при ДР1 «сухая» форма ВМД выявлена у 35% обследованных (в контрольной группе у 30%), а «влажная» форма — у 9% (в контрольной группе —

у 6%) [9].

В доступной литературе нами не были найдены данные по ведению и лечению пациентов с данной сочетанной патологией. На сегодняшний день всемирно признанным стандартом лечения пациентов с клинически значимым ДМО (по определению Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) клинически значимый отек определяется при наличии одного из трех критериев, которыми служат: утолщение сетчатки в пределах до 500 мкм (1/3 ДЗН) от анатомического центра макулы; формирование «твердых» экссудатов в области макулы или в пределах 500 мкм от ее центра в сочетании с макулярным отеком; наличие утолщения сетчатки площадью, равной площади ДЗН, в зоне от 500 до 1500 мкм от анатомического центра макулы) и «влажной» формой ВМД (соответствует стадии AREDS4). Наиболее эффективным способом лечения при этом является интравитреальное введение анти-VEGF препаратов [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Исходя из вышесказанного, в наше исследование были включены пациенты с наличием клинически значимого ДМО и/или «влажной» формой ВМД (ХНВ, ОПЭ).

Полученные нами результаты показали выраженное снижение остроты зрения в основной группе, что связано с наличием патологического процесса непосредственно в макулярной зоне. Увеличение толщины сетчатки происходило, в основном, у пациентов с клинически значимым ДМО (средняя толщина сетчатки составила до лечения $399,6 \pm 23,5$ (мкм).

Корреляционный анализ, проведенный между остротой зрения и толщиной сетчатки до лечения, показал наличие достоверной обратной слабой связи ($r = -0,26$, $p < 0,01$). Это можно объяснить тем, что у пациентов с преобладанием «влажной» формы ВМД (ХНВ) очень низкая острота зрения соответствовала меньшему, по сравнению с ДМО, увеличению толщины сетчатки. Более слабая корреляция ($r = -0,14$, $p < 0,01$) между этими показателями после лечения объясняется тем, что у пациентов с «влажной» формой ВМД (ХНВ)

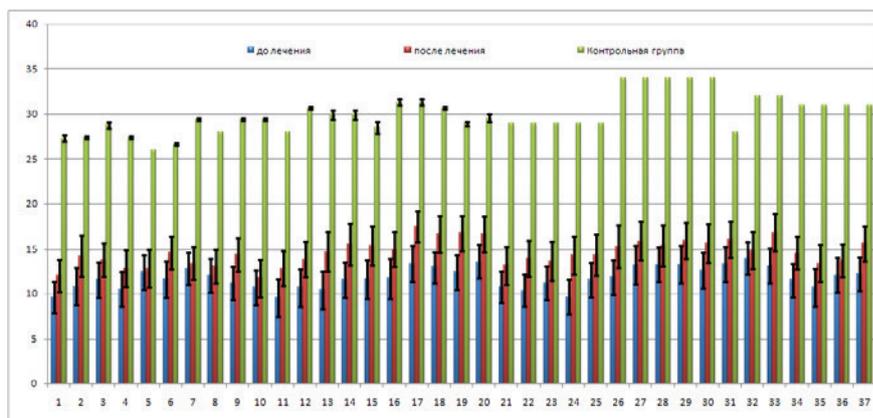


Рис. 5 Световая чувствительность макулы до и после введения препарата Луцентис по данным фундусмикроскопии (MAIA), дБ ($M \pm m$).

Fig. 5 The macular sensitivity (MAIA) before and after injection of ranibizumab (Lucentis), dB ($M \pm m$, p).

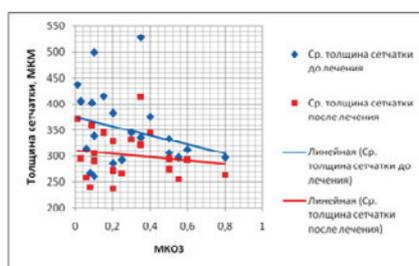


Рис. 6 Корреляция между МКОЗ и толщиной сетчатки в основной группе до и на 7 день после введения препарата Луцентис.

Fig. 6 Correlations between the visual activity and the macular thickness before and after injection of ranibizumab (Lucentis).

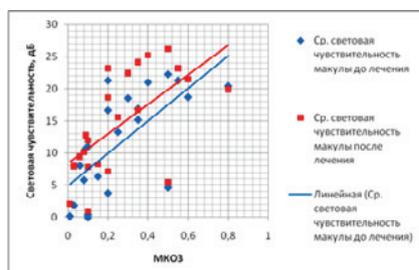


Рис. 7 Корреляция между МКОЗ и световой чувствительностью макулы в основной группе до и на 7 день после введения препарата Луцентис.

Fig. 7 Correlations between the visual activity and the macular sensitivity before and after injection of ranibizumab (Lucentis).

острота зрения улучшалась меньше, чем у пациентов с ДМО и «сухой» ВМД (AREDS 2, 3).

Световая чувствительность сетчатки в группе контроля во всех 37 точках была выше 25 дБ, а в основной группе до лечения составляла $11,75 \pm 1,68$ (дБ), что более чем в 2 раза ниже нормы и указывает на функциональные нарушения в макулярной зоне. После лечения чувствительность повысилась в среднем на 24%, а это свидетельствует о том, что восстановление морфологии макулы по данным ОКТ приводит к объективному повышению ее функциональных способностей по результатам фундусмикроскопии.

Проведенное нами исследование показало необходимость проведения глубокого (офтальмологического и биохимического) изучения состояния пациентов с сочетанной патологией глазного дна — ДР и ВМД с последующим анализом и интерпретацией данных, которые могут позволить улучшить диагностику, разработать тактику ведения и лечение данной категории пациентов. В связи с этим в последующих публикациях планируется представление результатов исследования пациентов с сочетанной патологией на разных стадиях ДР и ВМД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных СД 2 типа, ДР и ВМД МКОЗ достоверно ниже, а толщина сетчатки выше, чем у здоровых людей и больных с СД 2 типа без ДР ($p < 0,05$).

2. Светочувствительность макулярной зоны по данным фундусмикроскопии достоверно снижена ($p < 0,05$) у больных с сочетанной патологией глазного дна (ДР и ВМД) по сравнению с контрольной группой (больные с СД 2 типа без ДР и здоровые лица).

3. На фоне введения препарата Луцентис в основной группе произошло статистически значимое повышение МКОЗ ($p < 0,05$), уменьшение толщины сетчатки во всех зонах, в том числе, в центральной ямке ($p < 0,01$),

а также достоверное повышение средней светочувствительности макулярной зоны сетчатки.

4. Данное исследование доказало, что интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза является патогенетически обоснованным и эффективным методом лечения больных с сочетанной патологией глазного дна (ДР и ВМД). Показаниями для введения ранибизумаба служат наличие ДР с клинически значимым ДМО или без него в сочетании с экссудативной формой ВМД (ХНВ, ОПЭ — AREDS 4).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bulletin WHO, 2013; 282.
2. Bulletin WHO, 2013; 312.
3. Shadrachev F.E., Astakhov Y.S., Grigoriev N.N. et al. [Epidemiological aspects of retinal lesions in diabetes (diabetic retinopathy screening results in St. Petersburg)]. Epidemiologicheskie aspekty porazheniya setchatki pri sakharnom diabete (rezul'taty skringinga diabeticheskoi retinopatii v Sankt-Peterburge). *Oftal'mol. Vedomosti*. [Ophthalmology Gazette] 2009; II (4): 13-18. (in Russ.).
4. Maslov O.V., Suntsov Y.I. [Epidemiology of diabetes and microvascular complications]. Epidemiologiya sakharnogo diabeta i mikrososudistykh oslozhneniy *Diabetes mellitus* [Journal of Endocrinology], 2011; 3: 6-11. (in Russ.).
5. Klein R., Peto T., Bird A., Vannewkirk M.R. The epidemiology of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 2004; 137 (3): 486-495.
6. Klein R., Chou C.F., Klein B.E., Zhang X., Meuer S.M., Saaddine J.B. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Archives of Ophthalmology*. 2011;129 (1): 75-80.
7. Rein D.B., Wittenborn J.S., Zhang X., Honeycutt A.A., Lesesne S.B., Saaddine J. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Archives of Ophthalmology* 2009; 127 (4): 533-540.
8. Moshetova L.K., Nesterov A.P., Egorov E.A. [Clinical references. Ophthalmology]. *Klinicheskije rekomendatsii. Oftal'mologija*. 2d issue/M.: GEOTAR of «Media» 2009; 164-189. (in Russ.).
9. Hahn P., Acquah K., Cousins S.W., Lee P.P., Sloan F.A. Ten-Year incidence of age-related macular degeneration according to diabetic retinopathy classification among medicare beneficiaries. *Retina* 2013 May; 33 (5):911-919.
10. Miller J.W., Le Couter J., Strauss E.C., Ferrara N. Review Vascular endothelial growth factor in intraocular vascular disease. *Ophthalmology*. 2013 Jan; 120 (1):106-114.
11. Bloomgarden Z.T. Review Screening for and managing diabetic retinopathy: current approaches. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Sep 1; 64 (17 Suppl 12):S8-14.
12. Morello C.M. Review Etiology and natural history of diabetic retinopathy: an overview. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Sep 1; 64 (17 Suppl 12):S3-7.
13. Zhou J., Jang Y.P., Kim S.R., Sparrow J.R. Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. Proceedings of the National academy of Sciences of the United States of America 2006; 103 (44): 16182-16187.
14. Priyatham S. Mettu, Albert R. Wielgus, Sally S. Ong, Scott W. Cousins. Retinal pigment epithelium response to oxidant injury in the pathogenesis of early age-related macular degeneration. *Molecular Aspects of Medicine* 2012; 33: 376-398.
15. Donoso L.A., Kim D., Frost A. et al. Review The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2006 Mar-Apr; 51 (2):137-152.
16. Nowak J.Z. Review Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*. 2006 May-Jun; 58 (3):353-63.
17. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. Review The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun; 9 (6):669-676.
18. Ferrara N., Damico L., Shams N., Lowman H., Kim R. Review Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006 Oct; 26 (8):859-870.
19. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q., Rafique A. et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. 2012 Jun; 15 (2):171-185.
20. Stewart M.W. Review Anti-vascular endothelial growth factor drug treatment of diabetic macular edema: the evolution continues. *Curr Diabetes Rev*. 2012 Jul 1; 8 (4):237-246.
21. Rosenfeld P.J., Schwartz S.D., Blumenkranz M.S., Miller J.W., Haller J.A., Reimann J.D., Greene W.L., Shams N. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005 Jun; 112 (6):1048-53.
22. Al-Latayfeh M., Silva P.S., Sun J.K., and Aiello L.P. Antiangiogenic therapy for ischemic retinopathy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. Jun 2012; 2 (6): 64-74.
23. Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K. et al., ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009 Jan; 116 (1):57-65.e5.
24. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al., MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5; 355 (14):1419-31.
25. Do D.V., Nguyen Q.D., Khwaja A.A. et al., READ-2 Study Group. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Feb; 131 (2):139-145.
26. Elman M.J., Bressler N.M., Qin H., Beck R.W. et al., Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011 Apr; 118 (4):609-614.
27. Elman M.J., Qin H., Aiello L.P. et al., Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012 Nov; 119 (11):2312-2318.
28. Massin P., Bandello F., Garweg J.G., Hansen L.L. et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 Nov; 33 (11):2399-2405.
29. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U., Lang G.E. et al., RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr; 118 (4):615-625.
30. Nguyen Q.D., Shah S.M., Khwaja A.A. et al., READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010 Nov; 117 (11):2146-2151.
31. Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M. et al., RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr; 119 (4):789-801.



Косопт®

(дорзоламида гидрохлорид-тимолола малеат, глазные капли, MSD)

Сила одного решения

Значительное и устойчивое снижение ВГД¹

¹Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, et al; for the Dorzolamide-Timolol Study Group. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1998;105 (10):1945-1951.

Краткая информация по безопасности препарата Косопт® (Cosopt), ЛП №011096,

МНН: дорзоламида + тимолол, **форма выпуска:** капли глазные; **Показания к применению:** КОСОПТ используется для лечения повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и псевдоэкссудативной глаукоме. **Противопоказания:** Бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, Синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, Тяжелая почечная недостаточность (КК меньше 30 мл/мин, Дистрофические процессы в роговице, Беременность и период кормления грудью, Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, Детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточной изученностью эффективности и безопасности) **С осторожностью** Реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы КОСОПТ может абсорбироваться в системный кровоток. Входящий в состав препарата тимолол является бета-адреноблокатором, таким образом, побочные реакции, известные при системном применении бета-адреноблокаторов, могут отмечаться при местном применении препарата. В том числе обострение вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала), нарушения

периферического и центрального кровообращения, гипотония. Пациенты с тяжелой патологией сердца в анамнезе и признаками сердечной недостаточности должны находиться под тщательным наблюдением, необходимо следить за пульсом у таких пациентов. **Побочные эффекты:** Побочные реакции ограничивались уже известными побочными эффектами дорзоламида гидрохлорида и/или тимолола малеата. Около 2,4% пациентов препарат был отменен в связи с местными побочными реакциями, у 1,2% пациентов препарат был отменен из-за местных побочных реакций по типу гиперчувствительности или аллергии. Среди наиболее частых побочных эффектов имели место: чувство жжения или зуда в глазу, искажение вкуса, эрозии роговицы, инъекции конъюнктивы, нечеткость зрения, слезотечение. Известны следующие возможные побочные эффекты компонентов препарата: *Дорзоламида гидрохлорид:* Головная боль, воспаление века, раздражение и шелушение века, астения/усталость *Тимолола малеат (местное применение):* Со стороны глаз отмечались конъюнктивит, блефарит, кератит, снижение чувствительности роговицы, сухость В постмаркетинговый период наблюдения отмечались следующие нежелательные явления: синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916-71-00, Факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com, ОРНТ-1061817-0008, 12.2012

