

Результаты влияния антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека при сахарном диабете второго типа на клинико-функциональное и морфологическое состояние сетчатки

Л. К. Мошетова¹И. В. Воробьева¹Е. В. Парфенова²Д. А. Меркушенкова¹П. И. Макаревич²В. И. Алехнович³

¹ Кафедра офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения России, Москва, Россия

² Кафедра биохимии и молекулярной медицины ФГБОУ ВПО МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

³ Кафедра фундаментальных наук (ФН-4) ФГБОУ ВПО МГТУ им. Н. Э. Баумана, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить динамику клинико-функционального и морфологического состояния сетчатки на фоне лечения диабетического макулярного отека (ДМО) при сахарном диабете (СД) 2 типа с учетом уровня маркера патогенеза.

Методы. Оценивали изменение остроты зрения, толщины и светочувствительности сетчатки, содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF A) в слезной жидкости (СЖ) в динамике после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза (ИВВИА) ранибизумаба (Луцентис, Новартис Фарма).

Результаты. У всех пациентов происходило достоверное увеличение остроты зрения, уменьшение толщины сетчатки, повышение светочувствительности макулы. В СЖ на 7 сутки после процедуры отмечено достоверное снижение уровня VEGF A. Выявлена обратная корреляция уровня VEGF A в СЖ с остротой зрения после процедуры.

Заключение. Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза ранибизумаба у больных СД 2 типа с ДМО патогенетически обосновано и приводит к улучшению клинико-функционального и морфологического состояния сетчатки.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, ингибитор ангиогенеза, фактор роста эндотелия сосудов

ABSTRACT

L. K. Moshetova, I. V. Vorobieva, E. V. Parfenova, D. A. Merkushenkova, P. I. Makarevich, V. I. Alekhovich

Clinical, functional and morphological results of diabetic macular edema antiangiogenic treatment in patients with diabetes mellitus type two

Purpose: To evaluate of retinal morphology and function progress in patients with diabetes type 2 and DME consistent with the level of pathogenetic factor in tear fluid.

Methods: The progress of visual acuity, retinal thickness and photosensitivity after ranibizumab intravitreal injection has been assessed.

Results: Statistically significant increase in visual acuity, retinal photosensitivity, decrease of retinal thickness and VEGF A level was found in the tear fluid after injection. The correlation of VEGF level in tear fluid with visual acuity after procedure was found to be negative.

Conclusion: Ranibizumab intravitreal injection is a pathogenic treatment leading to morphological and functional retinal state improvement.

Key words: diabetic macular edema, angiogenesis inhibitor, VEGF

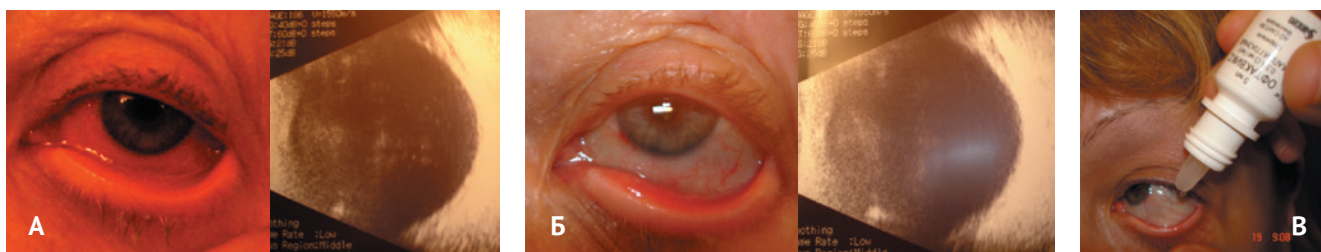
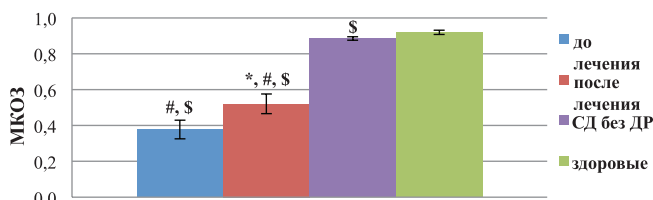
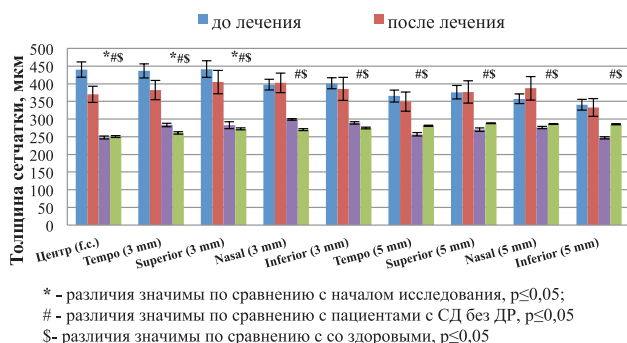


Рисунок 1. Пациент Г., 72 г. СД 2 типа, инсулинозависимый, среднетяжелого течения, субкомпенсация. Фото и эхография OS после ИВ-ВИА: А — выраженная экссудативно-воспалительная реакция через 1 сутки; Б — «+» динамика через 7 д. В — режим инстилляций фторхинолонов (Офтаквикс) по 1 капле 8 раз в день.



* - различия значимы по сравнению с MKOZ до лечения
- различия значимы по сравнению с пациентами с СД без ДР, $p \leq 0,05$
\$ - различия значимы по сравнению с со здоровыми, $p \leq 0,05$

Рисунок 2. Динамика MKOZ до и после лечения ($M \pm m$, p).



* - различия значимы по сравнению с началом исследования, $p \leq 0,05$;
- различия значимы по сравнению с пациентами с СД без ДР, $p \leq 0,05$
\$ - различия значимы по сравнению с со здоровыми, $p \leq 0,05$

Рисунок 3. Толщина сетчатки в макулярной зоне до и после антиангиогенной терапии по данным ОКТ (RTVue-100), мкм ($M \pm m$, p).

Прогноз для зрения при диабетической ретинопатии (ДР) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа ухудшает развитие диабетического макулярного отека (ДМО), частота выявления которого составляет 328%. Своевременно проведенное лечение ДМО в 25% случаев позволяет сохранить высокую остроту зрения и качество жизни пациентов [1].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который в условиях гипоксии продуцируют эндотелиальные клетки, перициты, клетки Мюллера, является регулятором сосудистой пролиферации и проницаемости и признан одним из ключевых факторов в патогенезе ДР и ДМО [2, 3]. Помимо изменения остроты зрения и толщины сетчатки в макулярной зоне на фоне интравитреального введения ингибитора ангиогенеза (ИВВИА), особый интерес вызывает восстановление функциональной активности макулярной зоны, в связи с чем важную роль в исследованиях авторы отводят изучению светочувствительности макулы при помощи современной методики фундус-микропериметрии.

Целью исследования было изучение динамики клинко-функционального и морфологического состояния сетчатки на фоне лечения диабетического макулярного отека при СД 2 типа с учетом уровня маркера патогенеза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Офтальмологическое обследование пациентов проведено на кафедре офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России на базе ГБУЗ ОКБ ДЗ г. Москвы. Биохимические исследования проведены в МГУ им. М. В. Ломоносова.

Обследовано 2 группы пациентов, сопоставимых по полу и возрасту: основная группа — 30 пациентов (30 глаз), страдающих СД 2 типа с ДР и ДМО, получивших по одному ИВВИА ранибизумаба (Луцентис, Новартис Фарма); контрольная группа — 15 (30 глаз) здоровых пациентов и 15 (30 глаз) пациентов, страдающих СД 2 типа без ДР. В основную группу входили: 21 женщина (70,0%) и 9 мужчин (30,0%), средний возраст — $63,6 \pm 1,4$ года. Уровень гликемии натощак в среднем составил $7,4 \pm 0,4$ ммоль/л, гликированного гемоглобина $8,5 \pm 0,5\%$.

Для оценки тяжести ДР использована одобренная ВОЗ классификация E. Kohner и M. Porta. Непролиферативная ДР (ДР I) диагностирована у 8 (26,7%) пациентов, препролиферативная ДР (ДР II) — у 18 (60,0%) пациентов, пролиферативная ДР (ДР III) — у 4 (13,3%). У всех пациентов основной группы выявлен ДМО.

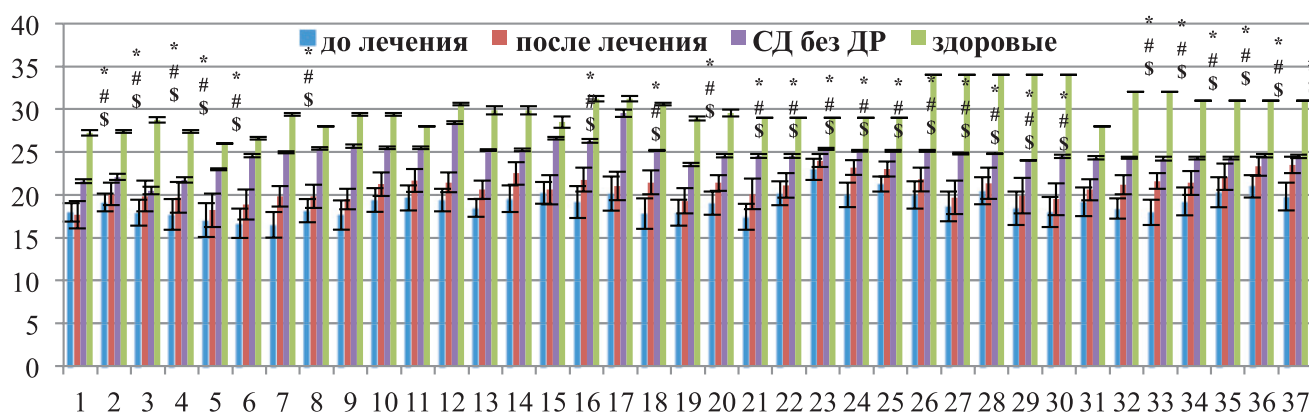
Среди здоровых пациентов группы контроля было 10 женщин (67,0%) и 5 мужчин (33,0%), средний возраст составил $62,1 \pm 1,8$ года. Среди пациентов группы контроля, страдающих СД 2 типа без ДР, было 11 женщин (73,0%) и 4 мужчин (27,0%), средний возраст составил $64,2 \pm 1,2$ года. Уровень гликемии натощак составил в среднем $7,0 \pm 0,9$ ммоль/л, гликированного гемоглобина — $7,8 \pm 0,5\%$.

При обследовании пациентов до и после лечения (на 7 сутки) применяли традиционные офтальмологические методы, а также фоторегистрацию глазного дна, оптическую когерентную томографию (ОКТ) RTVue-100 (OptoVue, США), фундус-микропериметрию MAIA (CenterVue Spa, Италия).

Таблица 1. Динамика изменения МКОЗ, КЧСМ, ВГД и толщины сетчатки в 9 зонах макулярной области на фоне ИВВИА

Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
	Здоровые (M±m)	СД 2 типа без ДР (M±m, p)	До лечения (M±m, p)	После лечения (M±m, p)
МКОЗ	0,9±0,01	0,8±0,01, *p<0,05	0,38±0,05, #p<0,01	0,52±0,05, \$p<0,05
КЧСМ (Гц)	39,5±0,3	38,7±0,7, *p>0,05	36,3±0,7, #p>0,05	36,5±0,7, \$p>0,05
ВГД (мм рт. ст.)	18,1±0,2	18,2±0,4, *p>0,05	18,3±0,1, #p>0,05	18,4±0,1, \$p>0,05
Толщина сетчатки (мкм)				
Центр (f.c.)	250,43±2,51	247,81±4,12, *p>0,05	440,38±21,87, #p<0,01	369,87±22,7, \$p<0,05
3 мм (parafovea)	260,68±3,36	283,19±5,09 *p<0,05	436,34±20,05, #p<0,01	381,95±27,5, \$p<0,05
	272,00±2,92	282,53±10,1, *p<0,05	441,41±23,31, #p<0,01	404,87±33,2, \$p<0,05
	270,06±2,95	298,84±2,38, *p<0,05	397,27±14,93, #p<0,01	402,25±27,4, \$p<0,05
	274,50±2,30	289,22±3,32, *p<0,05	401,10±15,36, #p<0,01	385,5±32,6, \$p<0,05
5 мм (perifovea)	280,9±1,92	256,84±4,73, *p<0,05	365,13±17,06, #p<0,01	349,58±27,3, \$p<0,05
	287,9±1,37	270,25±5,16, *p<0,05	375,83±19,03, #p<0,01	376,95±31,7, \$p<0,05
	286,00±1,17	275,69±3,37, *p>0,05	357,17±13,84, #p<0,01	387,08±33,5, \$p<0,05
	284,87±1,68	247,00±3,35, *p<0,05	340,62±15,29, #p<0,01	332,75±25,2, \$p<0,05

* достоверность различий между здоровыми и пациентами с СД 2 типа без ДР группы контроля; # достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы; \$ достоверность различий по сравнению с группой контроля; \$ достоверность различий в основной группе до и после лечения



* - различия значимы по сравнению с началом исследования, $p \leq 0,05$

- различия значимы по сравнению с пациентами с СД без ДР, $p \leq 0,05$

\$- различия значимы по сравнению с со здоровыми, $p \leq 0,05$

Рисунок 4. Световая чувствительность макулы до и после ИВВИА по данным фундус-микропериметрии, дцБ (M±m, p).

В основной группе ИВВИА ранибизумаба (Лупцетис, Новартис Фарма, регистрационный номер: ЛСР-004567) проводили в условиях стерильной операционной под капельной анестезией при расширенном зрачке. До процедуры пациенты инстиллировали фторхинолоны (Офтаквикс, Сантэн) по 1 капле 4 раза в день 3 дня, после процедуры — по 1 капле 68 раз в день 7 дней.

У всех пациентов основной группы в динамике до и после лечения (на 7 сутки) стерильной пипеткой брали слезную жидкость (СЖ) из нижнего конъюнктивного свода в объеме 100 мкл. Биохимические методы обследования включали определение уровня глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина в плазме крови, определение уровня изоформы VEGF А (пг/мл) методом твердофазного иммуноферментно-

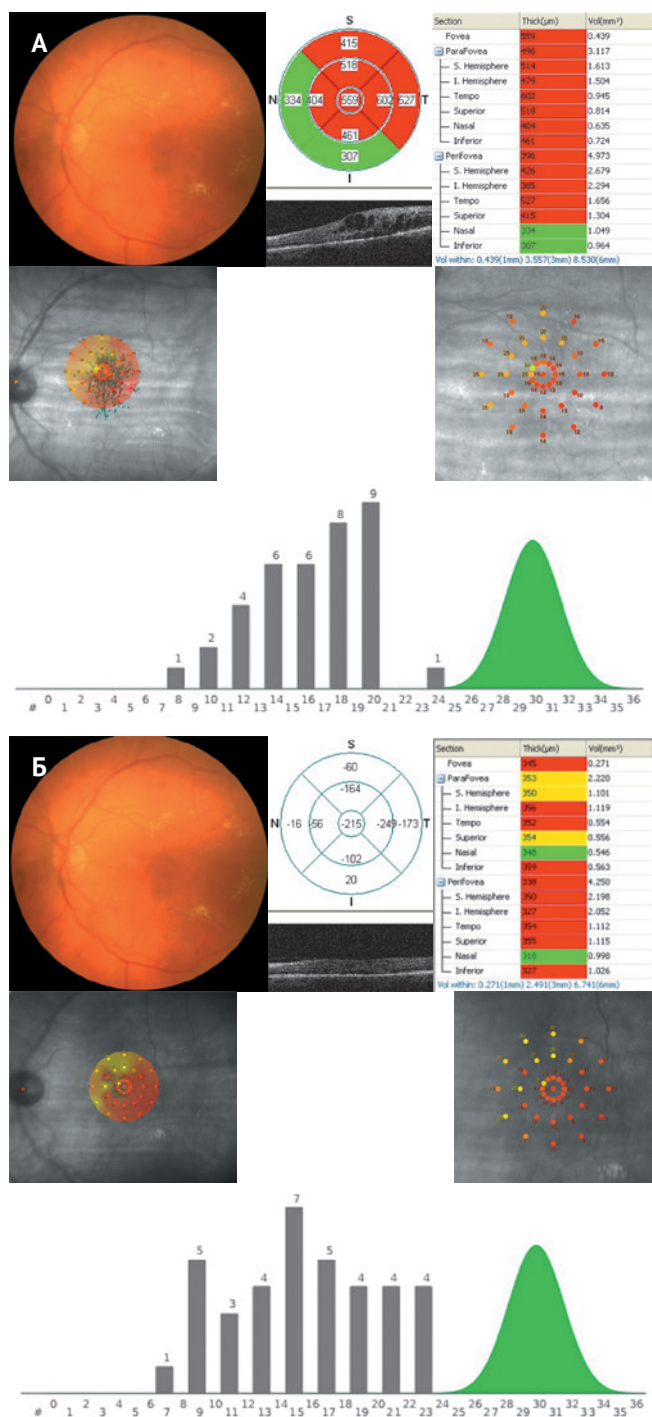


Рисунок 5. Пациент А., 64 лет. DS: СД 2 типа инсулинозависимый, средней степени тяжести, стадия субкомпенсации, ДР II, ДМО. Острота зрения OS=0.2 н/к. Представлены данные фоторегистрации, ОКТ (RTVue-100), фундус-микропериметрии (MAIA) OS: А – до ИВВИА; Б – после ИВВИА.

го анализа в СЖ с использованием стандартных наборов Quantikine ELISA VEGF Immunoassay KIT Six Pack (31,2-2,000 пг/мл) (R&D Systems, США) на люминометре Perkin-Elmer Victor X3 (Perkin-Elmer, США).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью SPSS Statistics v. 20. Для расчета досто-

верности отличий использованы t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Корреляцию оценивали по коэффициенту Пирсона (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Математическую обработку результатов фундус-микропериметрии MAIA проводили по методу, разработанному на факультете фундаментальных наук ФГБОУ ВПО МГТУ им. Н.Э. Баумана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В послеоперационном периоде у 19 пациентов (63,4%) основной группы наблюдали умеренную гиперемию конъюнктивы в месте проведения инъекции, скудное количество слизистого отделяемого с утра. Все симптомы купировались в течение 3-х дней на фоне инстилляций фторхинолонов (Офтаквикс, Сантэн).

У 11 (36,6%) пациентов в течение суток после ИВВИА развивалась выраженная экссудативно-воспалительная реакция глаза, сопровождавшаяся болезненностью при моргании, повороте глазного яблока, чувством рези и инородного тела в глазу, гиперемией конъюнктивы, слезотечением, слизистым отделяемым. При биомикроскопии и офтальмоскопии признаков внутриглазного воспаления выявлено не было. При эхографическом исследовании определялся выпот в стекловидное тело. В течение 7 дней на фоне инстилляций Офтаквикса по 1 капле 8 раз в день наблюдалось полное купирование симптомов, подтвержденное эхографически (рис. 1). Случаев повышения ВГД в послеоперационном периоде не было. Не отмечено ни одного случая развития травматической катаракты или эндофтальмита. Среди этих 11 больных у 8 человек (72,7%) длительность течения СД составила более 10 лет. Все пациенты получали инсулинотерапию. Показатели VEGF A в СЖ у 5 (62,8%) пациентов были выше 1000 пг/мл. Таким образом, группу пациентов с выраженной экссудативно-воспалительной реакцией составили случаи наиболее тяжелого течения СД.

Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) до лечения в основной группе составила 0.38 ± 0.05 и была достоверно ниже МКОЗ у пациентов группы контроля: 0.9 ± 0.01 у здоровых пациентов ($p < 0,01$), 0.8 ± 0.01 у пациентов, страдающих СД 2 типа без ДР ($p < 0,01$). На фоне ИВВИА МКОЗ увеличилась у всех пациентов основной группы в среднем на 36,0% от 0.38 ± 0.05 до лечения до 0.52 ± 0.05 после лечения ($p < 0,05$; табл. 1, рис. 2). Показатели КЧСМ (Гц) и ВГД (мм рт. ст.) в контрольной и основной группах не различались и не претерпели изменений на фоне ИВВИА (табл. 1).

Исследование толщины сетчатки в макулярной зоне до лечения выявило достоверные отличия между контрольной (здоровые и пациенты с СД и ДР) и основной группами ($p < 0,05$ для каждой из 9 исследуемых зон). В группе контроля между здоровыми пациентами и пациентами с СД и ДР также были выявлены достоверные отличия толщины сетчатки во всех зонах,

кроме центральной ямки (табл. 1). В основной группе на 7 сутки после ИВВИА толщина сетчатки достоверно уменьшалась в зонах наибольшего отека. Отличия от группы контроля были достоверными (табл. 1, рис. 3).

Для оценки динамики светочувствительности макулы до и после лечения определяли показатель отклонения распределения субъективных яркостей от нормального распределения по формуле:

$$K = (\bar{I} - \bar{I}_n)^2 + (\bar{\sigma}_I - \bar{\sigma}_n)^2 + As_I^2,$$

где \bar{I} и \bar{I}_n средняя яркость светового стимула, соответственно распознанная пациентом и в норме (дБ); $\bar{\sigma}_I$ — стандартное отклонение яркости у данного пациента и в норме; As_I — асимметрия распределения яркостей.

Далее сравнивали по относительному изменению показателя отклонения от нормы, выраженному в процентах по формуле:

$$E = \frac{\Delta K}{K_{до}} = \frac{K_{до} - K_{после}}{K_{до}} 100\%,$$

где $K_{до}$ и $K_{после}$ показатели отклонения распределения субъективных яркостей от нормального распределения до и после ИВВИА, соответственно.

Анализ данных световой чувствительности макулы до лечения выявил достоверные отличия контрольной (как здоровых, так и с СД и ДР пациентов) и основной групп ($p < 0,05$ для всех 37 исследуемых точек; рис. 4). Световая чувствительность макулы также достоверно различалась у здоровых пациентов и у пациентов с СД и ДР ($p < 0,05$ для всех 37 исследуемых точек; рис. 4). На 7 сутки после ИВВИА световая чувствительность макулы увеличилась у всех пациентов в среднем на $42,3 \pm 6,8\%$ (рис. 4).

На фоне ИВВИА происходило увеличение МКОЗ OS до 0,4, уменьшение толщины сетчатки практически во всех зонах макулы на максимальную величину 249 мкм, улучшение светочувствительности макулярной зоны (рис. 5).

Сравнение уровня VEGF A в СЖ выявило достоверные различия как в контрольной группе между здоровыми пациентами и пациентами с СД и ДР ($p < 0,05$), так и между контрольной и основной группами до ИВВИА ($p < 0,01$). В основной группе на 7 сутки после ИВВИА выявлено снижение уровня VEGF, в среднем в 2,6 раза: $1316,78 \pm 236,2$ пг/мл до лечения и $507,9 \pm 108,5$ пг/мл после лечения ($p < 0,01$; рис. 6).

Более высокий уровень VEGF A в СЖ здоровых пациентов по сравнению с больными СД без ДР и больных с СД без ДР по сравнению с основной группой подтверждает значение VEGF A в патогенезе ДР и ДМО.

Анализ корреляционных зависимостей не выявил статистически значимой взаимосвязи между уровнем VEGF A в СЖ и МКОЗ среди здоровых пациентов

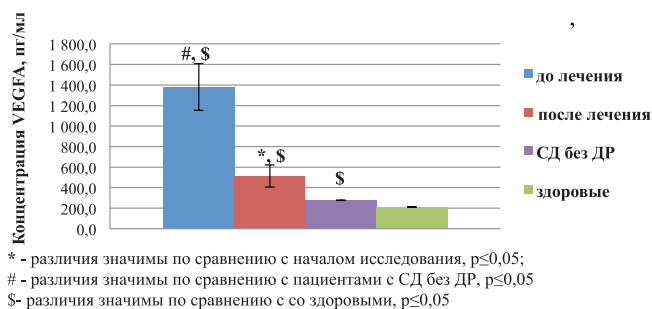


Рисунок 6. Концентрация VEGF A в СЖ до и после ИВВИА ($M \pm m$, p).

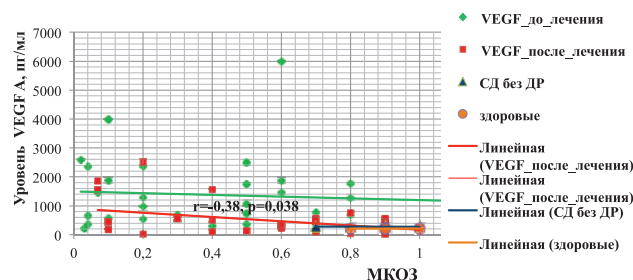


Рисунок 7. Корреляция уровня VEGF A в СЖ с МКОЗ после ИВВИА в основной и контрольной группах. В основной группе после ИВВИА между уровнем VEGF A в СЖ и МКОЗ достоверная обратная корреляция средней силы ($r = 0,38$, $p = 0,038$).

($r = 0,19$, $p = 0,1$) и пациентов с СД и ДР ($r = 0,15$, $p = 0,4$) (контрольная группа), а также в основной группе до ИВВИА ($r = 0,068$, $p = 0,7$). В основной группе после ИВВИА между уровнем VEGF A в СЖ и МКОЗ была установлена достоверная обратная корреляция средней силы ($r = 0,38$, $p = 0,038$) (рис. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД 2 типа с ДМО МКОЗ светочувствительность макулы достоверно ниже, а толщина сетчатки в макуле достоверно выше по сравнению со здоровыми пациентами и больными СД без ДР ($p < 0,05$ для всех параметров). На фоне ИВВИА (Луцентис, Новартис Фарма) при ДМО происходит достоверное увеличение МКОЗ ($p < 0,05$); уменьшение толщины сетчатки в зонах максимального отека ($p < 0,05$); повышение чувствительности макулярной зоны сетчатки к световым стимулам ($p < 0,05$).

Уровень VEGF A в СЖ у больных с ДМО достоверно выше по сравнению со здоровыми пациентами и больными СД без ДР ($p < 0,05$); на фоне ИВВИА (Луцентис) происходит достоверное снижение концентрации VEGF A в СЖ ($p < 0,01$) которое после ИВВИА коррелирует с повышением МКОЗ ($r = 0,38$, $p = 0,038$), что подтверждает патогенетическое значение VEGF A.

У больных СД 2 типа для предупреждения экссудативно-воспалительной реакции в послеоперационном периоде ИВВИА рекомендуется использование фторхинолонов (Офтаквикс, Сантэн) по схеме: по 1 капле 4 раза в день за 3 дня до процедуры и по 1 капле 8 раз в день 7 дней после процедуры.

107282/Ophtha/A4/03.13/1000

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М., 2011. ГЭОТАР-Медия. 720 с.
2. Нероев В.В., Сарыгина О.И., Левкина О.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмол. 2009. № 2. С. 58-60.
3. Парфенова Е.В., Плеханова О.С., Меньшиков М.Ю. и др. Регуляция роста и ремоделирования кровеносных сосудов: уникальная роль урокиназы // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009. Т. 95, № 5. С. 442464.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новartis Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новartis Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новartis Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.



EyeWorld Россия

Международный журнал для офтальмологов
Март 2013, том 6, номер 1

Научно-практический журнал. Выходит с декабря 2008 года.

Зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-33725 от 26 сентября 2008 г.

Главный редактор
Владимир Трубилин

Заместитель главного редактора
Михаил Пожарицкий

Координатор проекта
Елена Вялова

Выпускающий редактор
Инна Найдено

Директор
Татьяна Шурыгина

Перевод
Евгения Третьяк

Web-дизайн
Алексей Филиппов

Адрес издательства:
123098, г. Москва, ул. Ак. Бочвара, 10а.
Тел./факс +7 (499) 196-08-86.
E-mail: eyeworld@mail.ru

Подписной индекс в каталоге РОСПЕЧАТЬ — 37256