

АНТИ-VEGF-ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОФТАЛЬМА НА ФОНЕ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

© А.Б. Галимова¹, В.У. Галимова²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа

Для цитирования: Галимова А.Б., Галимова В.У. Анти-VEGF-терапия в лечении гемофтальма на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии // Офтальмологические ведомости. – 2020. – Т. 13. – № 4. – С. 83–88. <https://doi.org/10.17816/OV42466>

Поступила: 17.08.2020

Одобрена: 25.11.2020

Принята: 21.12.2020

✧ **Цель.** Изучение возможности применения анти-VEGF-терапии в лечении гемофтальма на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии без признаков витреоретинальной тракции.

Материалы и методы. В исследовании серии случаев 8 пациентов с тяжёлым гемофтальмом на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии без признаков витреоретинальной тракции получали интравитреальные инъекции ранибизумаба в режиме «лечение и продление». Срок наблюдения составил от 12 до 54 мес.

Результаты. Интравитреальное введение ранибизумаба в режиме «лечение и продление» способствовало полной резорбции гемофтальма через один месяц после второй или третьей ежемесячной интравитреальной инъекции, что сопровождалось значимым повышением остроты зрения.

Заключение. Анти-VEGF-терапия в режиме «лечение и продление» может быть рекомендована для лечения гемофтальма на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии без признаков витреоретинальной тракции.

✧ **Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия; гемофтальм; VEGF.

ANTI-VEGF THERAPY IN TREATMENT OF VITREOUS HEMORRHAGE DUE TO PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

© A.B. Galimova¹, V.U. Galimova²

¹ Russian Centre for Eye and Plastic Surgery, Ufa, Russia;

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

For citation: Galimova AB, Galimova VU. Anti-VEGF therapy in vitreous haemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology Journal*. 2020;13(4):83-88. <https://doi.org/10.17816/OV42466>

Received: 17.08.2020

Revised: 25.11.2020

Accepted: 21.12.2020

✧ **Purpose.** To investigate the possibility of anti-VEGF therapy use in treatment of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy without signs of vitreoretinal traction.

Materials and methods. In this case series study, 8 patients with severe vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy without signs of vitreoretinal traction were treated with intravitreal ranibizumab injections using treat-and-extend regimen. Patients were followed for 12–54 months.

Results. Intravitreal ranibizumab injections using treat-and-extend regimen promoted a complete resolution of vitreous hemorrhage in one month after the 2nd or the 3rd monthly ranibizumab injection, followed by a significant visual acuity improvement.

Conclusion. Anti-VEGF therapy using treat-and-extend regimen could be recommended for treatment of vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy without signs of vitreoretinal traction.

✧ **Keywords:** diabetic retinopathy; vitreous hemorrhage; VEGF.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение распространённости сахарного диабета носит характер общемировой тенденции. Согласно прогнозам, к 2045 г. количество больных сахарным диабетом возрастёт в 1,5 раза [1]. На сегодняшний день сахарным диабетом страдает каждый 12-й взрослый житель планеты. Треть из них имеет различные проявления диабетической ретинопатии. В 10 % случаев развивается тяжёлое поражение органа зрения, приводящее к слепоте [2].

Диабетическая ретинопатия — главная причина слепоты среди лиц трудоспособного возраста [3]. Заболевание может длительное время протекать бессимптомно, вплоть до развития тяжёлых осложнений, зачастую приводящих к необратимой потере зрения [4]. Основными причинами снижения зрения и обращения к офтальмологу при сахарном диабете становятся диабетический макулярный отёк и пролиферативная диабетическая ретинопатия [5].

Распространённость диабетического макулярного отёка и пролиферативной диабетической ретинопатии наиболее высока среди пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (14,1 и 32,4 % соответственно) и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии (30,3 и 20,9 % соответственно) [5, 6]. Это тяжёлая категория пациентов с прогрессированием диабетического поражения органа зрения на фоне декомпенсации основного заболевания.

Клинические проявления пролиферативной диабетической ретинопатии разнообразны и включают неоваскуляризацию диска зрительного нерва и сетчатки, преретинальные и витреальные кровоизлияния, тракционную и тракционно-регатогенную отслойку сетчатки и др. В большинстве случаев поводом для обращения к офтальмологу становится резкое и значительное снижение остроты зрения, обусловленное гемофтальмом [7].

Золотым стандартом лечения пролиферативной диабетической ретинопатии на протяжении 40 лет остаётся панретинальная лазеркоагуляция. Методика позволяет снизить риск прогрессирования пролиферативной диабетической ретинопатии и потери зрения. Недостаток — потеря периферического поля зрения и невозможность проведения лазеркоагуляции при неполной прозрачности оптических сред [8], в частности, при гемофтальме.

Витрэктомия решительно вошла в число методов лечения пациентов с тяжёлой проли-

феративной диабетической ретинопатией ещё с 1970-х годов. В настоящее время показаниями к витрэктомии при пролиферативной диабетической ретинопатии являются: гемофтальм, сохраняющийся более 3 мес., преретинальное кровоизлияние, тракционная или тракционно-регатогенная отслойка сетчатки и тракционный диабетический макулярный отёк [9]. С конца 1980-х годов наблюдается тенденция к расширению показаний, в том числе за счёт более раннего проведения витрэктомии при гемофтальме. Поводом к этому стала публикация в 1985 г. результатов исследования Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study, согласно которым у пациентов с тяжёлым гемофтальмом на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии раннее проведение витрэктомии обеспечивало повышение остроты зрения до 0,5 у большего количества пациентов, в сравнении с отсроченным на 1 год хирургическим вмешательством (25 и 15 % соответственно, $p = 0,01$) [10].

Преимуществами ранней витрэктомии при гемофтальме являются быстрота восстановления зрительных функций и возможность одномоментного проведения панретинальной эндолазеркоагуляции. Однако, несмотря на минимальную инвазивность, методика сопряжена с риском осложнений, в частности, развития катаракты, рубеоза радужки и неоваскулярной глаукомы у пациентов с артифакцией, передней пролиферативной витреоретинопатии в зоне установки портов [9, 11].

В качестве альтернативы витрэктомии при гемофтальме рассматривают выжидательную тактику, в частности, у пациентов со свежим кровоизлиянием, прозрачным хрусталиком и отсутствием признаков витреоретинопатии [11]. К недостаткам выжидательной тактики относится медленное восстановление зрительных функций, отсутствие контроля за состоянием сетчатки и высокий риск рецидива гемофтальма [11].

За последние 10 лет анти-VEGF-терапия настолько прочно вошла в нашу повседневную практику, что очередное расширение показаний к ней произошло в сфере для нас уже известной. Мы уже накопили положительный опыт применения анти-VEGF-препаратов при диабетическом макулярном отёке, в рамках подготовки к хирургическим и лазерным вмешательствам. С декабря 2019 г. возможно применение препарата ранибизумаба как самостоятельного метода лечения пролиферативной диабетической ретино-

патии [12]. К преимуществам метода относится минимальная инвазивность, возможность достижения более высоких зрительных функций, снижение риска развития диабетического макулярногo отёка и проведения витрэктомии [13]. Недостатком является необходимость в повторных инъекциях.

Цель исследования: учитывая вышеизложенное, изучить возможность применения анти-VEGF-терапии в лечении гемофтальма на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование серии случаев включены данные 8 пациентов (5 мужчин и 3 женщины), проходивших с июля 2015 по июль 2020 г. лечение в ФГБУ «ВЦГПХ» Минздрава России по поводу гемофтальма на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии. Четверо пациентов страдали сахарным диабетом 1-го типа и четверо — сахарным диабетом 2-го типа на инсулинотерапии. Средний возраст пациентов с сахарным диабетом 1-го типа составил на момент обращения 26 лет (от 21 до 29 лет). Стаж основного заболевания у этой категории пациентов — от 15 до 23 лет. Средний возраст пациентов с сахарным диабетом 2-го типа составил на момент обращения 61 год (от 55 до 68 лет). Стаж сахарного диабета у этой категории пациентов варьировал в широких пределах: от 8 до 26 лет. Уровень гликированного гемоглобина HbA1c составил от 7,2 до 8,0 % и превышал индивидуальные целевые значения у 5 пациентов. Показатели артериального давления варьировали от 120/80 до 150/90 мм рт. ст.

У всех 8 пациентов поводом для обращения стало резкое снижение зрения, вызванное гемофтальмом, на единственном зрячем глазу. Причиной потери зрения парного глаза являлась неоваскулярная глаукома в 5 случаях и тракционная отслойка сетчатки в 3 случаях.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию (RC-5000, Tomey Co, Япония), автотонometriю (iCare TA01i, Tiolat, Финляндия), биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию, ультразвуковое В-сканирование (UD-6000, Tomey Co, Япония) и при восстановлении прозрачности оптических сред — оптическую когерентную томографию (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., США).

Критерии включения в исследование: наличие гемофтальма длительностью менее 1 мес. на единственном зрячем глазу, острота зрения менее

0,05. Критерии исключения: возраст менее 18 лет, наличие катаракты, рубцеоза радужки, неоваскулярной глаукомы, признаков витреоретинальной тракции или отслойки сетчатки в исследуемом глазу, ранее проведённые интраокулярные вмешательства в исследуемом глазу.

План лечения предусматривал три ежемесячные интравитреальные инъекции по 0,5 мг ранибизумаба с последующим переходом на режим «лечение и продление».

При восстановлении прозрачности оптических сред всем пациентам была выполнена панретинальная лазеркоагуляция. Следует отметить, что 3 пациентам ранее (до возникновения гемофтальма) была проведена лазеркоагуляция сетчатки исследуемого глаза, не доведённая, однако, до панретинального объёма.

Срок наблюдения составил от 12 до 54 мес.

Анализ полученных данных проводили с помощью параметрических методов статистики: сравнение средних значений по *t*-критерию Стьюдента для связанных выборок и дисперсионного анализа по Фишеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы наблюдали полную резорбцию гемофтальма через 1 мес. после второй (у 6 пациентов) или третьей (у 2 пациентов) интравитреальной инъекции ранибизумаба. Восстановление прозрачности оптических сред сопровождалось значимым повышением остроты зрения с $0,02 \pm 0,005$ до $0,24 \pm 0,13$ ($t = 3,9$; $p = 0,01138$).

После трех ежемесячных интравитреальных инъекций анти-VEGF-терапию продолжали в режиме «лечение и продление».

Срок наблюдения составил 12 мес. в двух случаях и от 36 до 54 мес. в шести случаях. За это время пациентам было выполнено от 4 до 18 интравитреальных инъекций ранибизумаба. Средняя величина интервала между инъекциями составила 11 нед.

В процессе лечения мы наблюдали рецидивы гемофтальма у 3 пациентов. Во всех случаях повторные кровоизлияния были связаны с превышением индивидуальной величины интервала между инъекциями. У всех пациентов полная прозрачность оптических сред была восстановлена на фоне продолжения анти-VEGF-терапии. Ни в одном случае не возникла необходимость в проведении витрэктомии.

У 4 пациентов пролиферативные диабетические изменения на глазном дне сопровождалась клинически значимым макулярным отёком, выявленным

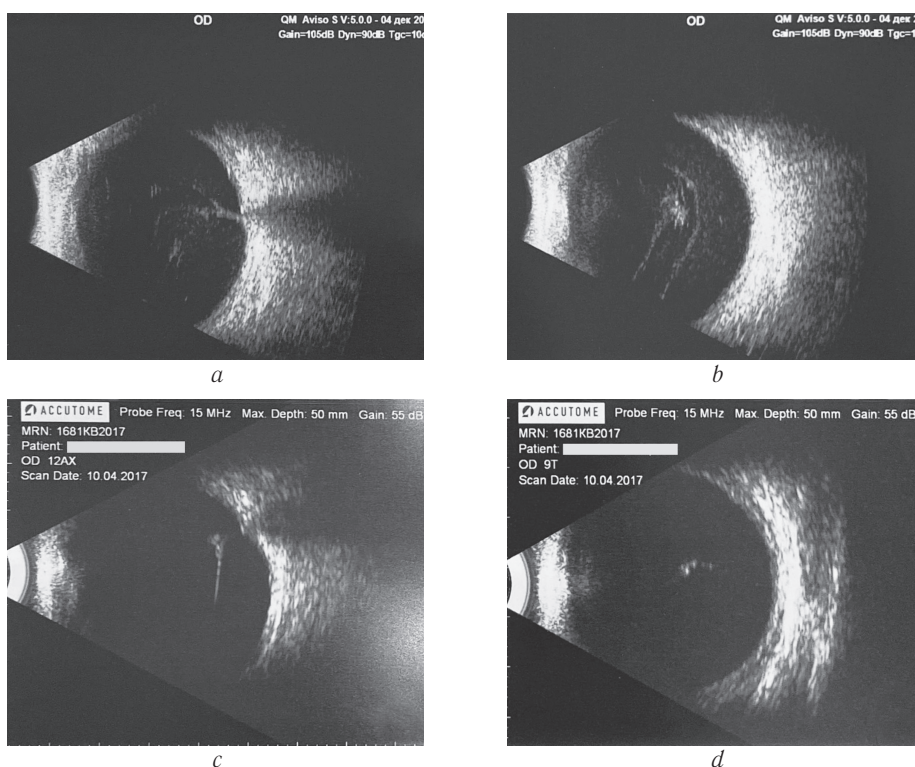
по достижении прозрачности оптических сред. Мы наблюдали резорбцию макулярного отёка на фоне анти-VEGF-терапии у всех пациентов с дальнейшим повышением остроты зрения с $0,24 \pm 0,13$ до $0,3 \pm 0,13$, близким к порогу статистической значимости ($t = 2,4$; $p = 0,05833$).

В целом, в исследовании показано положительное влияние анти-VEGF-терапии при гемофтальме на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии без признаков витреоретинальной тракции. Установлено, что интравитреальное введение ранибизумаба в режиме «лечение и продление» способствует полной резорбции гемофтальма через один месяц после второй или третьей интравитреальной инъекции (см. рис.). Показано, что анти-VEGF-терапия способствует повышению остроты зрения не только за счёт восстановления прозрачности оптических сред, но и за счёт резорбции макулярного отёка, который часто сопутствует пролиферативным диабетическим изменениям.

ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно, настоящее исследование — это первое упоминание об использовании в лечении гемофтальма на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии интравитреальных инъекций ранибизумаба в режиме «лечение и продление». Преимущество проведённого исследования выразилось в длительном сроке наблюдения, недостаток — в малом объёме выборки, который не позволяет сделать вывод об эффективности анти-VEGF-терапии в лечении гемофтальма на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии.

Применение анти-VEGF-терапии при гемофтальме на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии впервые описано R.F. Spaide и Y.L. Fisher в 2006 г. [14]. Авторы наблюдали повышение остроты зрения, частичную резорбцию гемофтальма и уменьшение неоваскуляризации у двух пациентов через 1 мес. после единственной интравитреальной инъекции бевацизумаба.



Пациентка И., 55 лет, обратилась по поводу резкого снижения зрения правого глаза в декабре 2016 г. В анамнезе — сахарный диабет 2-го типа на инсулинотерапии. Острота зрения при обращении составила 0,02, коррекции нет. По данным ультразвукового В-сканирования (*a*, *b*) диагностирован субтотальный гемофтальм. Через 1 мес. после третьей ежемесячной интравитреальной инъекции ранибизумаба мы наблюдали резорбцию гемофтальма (*c*, *d*) с повышением остроты зрения до 0,3, коррекции нет

Patient I., female, 55 years old, presented with a sudden loss of vision of her right eye in December 2016. The patient had a history of insulin-dependent type 2 diabetes mellitus. Visual acuity upon presentation was 0.02, no correction possible. B-scan ultrasound examination (*a*, *b*) showed severe vitreous hemorrhage. In 1 month after the third monthly intravitreal ranibizumab injection, a complete resolution of vitreous hemorrhage was found (*c*, *d*), accompanied by an improvement of visual acuity up to 0.3, no correction possible

А.А. Espinosa и соавт. [15] изучили эффективность единственной интравитреальной инъекции бевацизумаба в лечении гемофтальма на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии у 73 пациентов (89 глаз). Через 6 нед. после инъекции полная или частичная резорбция гемофтальма произошла более чем в половине случаев гемофтальма лёгкой и средней тяжести и тяжёлого гемофтальма длительностью менее 3 мес. При длительно существующем (более 3 мес.) тяжёлом гемофтальме терапия оказалась неэффективной в 69 % случаев. Преимущество данного исследования — достаточный объём выборки. К недостаткам относится короткий срок наблюдения и малое количество интравитреальных инъекций.

N. Palagie и соавт. [16] изучили эффективность серии интравитреальных инъекций бевацизумаба при гемофтальме на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии без признаков витреоретинальной тракции у 92 пациентов (105 глаз). В зависимости от длительности существования гемофтальма пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу были включены 36 глаз с длительностью гемофтальма менее 6 мес., во вторую — 39 глаз с длительностью гемофтальма от 6 до 12 мес., в третью — 30 глаз с длительностью гемофтальма более одного года. Всем пациентам были проведены 3 интравитреальные инъекции бевацизумаба в ежемесячном режиме. Критерием эффективности анти-VEGF-терапии являлась полная резорбция гемофтальма или видимость более 90 % глазного дна. К концу срока наблюдения (36 мес.) полная резорбция гемофтальма отмечена в 100 % случаев в первой группе, в 77 % случаев во второй и в 66 % случаев в третьей группе. Авторы пришли к выводу, что анти-VEGF-терапия — это эффективный метод лечения гемофтальма на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии без признаков витреоретинальной тракции, даже при длительном существовании гемофтальма, однако эффективность метода снижается при длительности гемофтальма более 12 мес. К преимуществам данного исследования можно отнести достаточный объём выборки и длительный срок наблюдения. К недостаткам — отсутствие упоминаний о сроках резорбции гемофтальма в каждой из групп. В частности, немалая доля рецидивов гемофтальма во второй (28 %) и третьей группе (37 %), вероятно, обусловлена крайне медленной резорбцией гемофтальма и отсутствием адекватного контроля за состоянием сетчатки. В этой связи, на наш

взгляд, говорить об эффективности анти-VEGF-терапии в лечении гемофтальма на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии можно при длительности гемофтальма не более 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анти-VEGF-терапию в режиме «лечение и продление» можно рекомендовать для лечения пациентов с гемофтальмом на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии без признаков витреоретинальной тракции, в частности у пациентов с единственным зрячим глазом, у которых выбор тактики лечения следует проводить в пользу наименее инвазивного метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th edn*. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>. Accessed: 2020 Aug 14.
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux E, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-564. <https://doi.org/10.2337/dc11-1909>
3. Muller A, Lamoureux E, Bullen K, Keeffe JE. Factors associated with regular eye examinations in people with diabetes: results from the Victorian population health survey. *Optometry and Vision Science*. 2006;83(2):96-101. <https://doi.org/10.1097/O1.opx.0000200678.77515.2e>
4. Koliaf AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(5):75-84. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0075>.
5. Шадричев Ф.Е., Астахов Ю.С., Григорьева Н.Н. и др. Эпидемиологические аспекты поражения сетчатки при сахарном диабете (результаты скрининга диабетической ретинопатии в Санкт-Петербурге). *Офтальмологические ведомости*. — 2009. — Т. 2. — № 4. — С. 13–18. [Shadrichiev FE, Astakhov YuS, Grigor'eva NN. et al. Epidemiologic aspects of retinal damage in diabetes mellitus (diabetic retinopathy screening results in Saint Petersburg). *Ophthalmology Journal*. 2009;2(4):13-18. (In Russ.)]
6. Eshaq RS, Aldalati AM, Alexander JS, Harris NR. Diabetic retinopathy: Breaking the barrier. *Pathophysiology*. 2017;24(4):229-241. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.07.001>.
7. Cuevas P, Outerino L, Azanza C, et al. Dramatic resolution of vitreous haemorrhage after an intravitreal injection of drosoneciclovir. *Military Medical Research*. 2015;2:23. <https://doi.org/10.1186/s40779-015-0050-5>.
8. Gross J, Glassman A, Jampol L. Panretinal photocoagulation vs. intravitreal ranibizumab in proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137-46. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15217>.
9. Gupta V, Arevalo JF. Surgical management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J of Ophthalmol*. 2013;20(4):283-92. <https://doi.org/10.4103/0974-9233.120003>.

10. Early vitrectomy for severe vitreous haemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic retinopathy study report 2. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Arch. Ophthalmol.* 1985;103(11):1644-52.
11. Le Mer Y. Indication for vitrectomy in the first haemorrhage. Proceeding of the 19th Euretina Congress. 2019 Sept 5-8, Paris, France. <https://euretina.conference2web.com/>
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис® (изменение от 15.06.2020), регистрационное удостоверение ЛСР-004567/08 от 16.06.2008, переоформлен 16.09.2019. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Lucentis® (izmenenie ot 15.06.2020), registratsionnoe udostoverenie LSR-004567/08 ot 16.06.2008, pereoformlen 16.09.2019. (In Russ.)]
13. Gross IG, Glassman AR. A novel treatment for proliferative diabetic retinopathy: anti-vascular endothelial growth therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(1):13-14. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5079>.
14. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina.* 2006;26(3):275-278. <https://doi.org/10.1097/00006982-200603000-00004>.
15. Espinosa AA, Mendoza GB, Toro Millan MA, et al. Intravitreal bevacizumab in vitreous haemorrhage secondary to PDR. *Retina today.* 2012;4:36-38.
16. Palarie N, Pasenco T, Lorina V. Intravitreal bevacizumab for vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy: 3 year results. Proceeding of the 19th Euretina Congress. 2019 Sept 5-8, Paris, France. <https://euretina.conference2web.com>

— Сведения об авторах

Айсылу Булатовна Галимова — канд. мед. наук, заведующая офтальмологическим отделением, ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, Уфа. E-mail: aible@mail.ru

Венера Узбековна Галимова — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа. E-mail: galimova.v@mail.ru

— Information about the authors

Aysylu B. Galimova — MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Head of Ophthalmology Department, Russian Centre for Eye and Plastic Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia. E-mail: aible@mail.ru

Venera U. Galimova — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair Professor of Department of Ophthalmology with PEI Course. Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Russia. E-mail: galimova.v@mail.ru