

<https://doi.org/10.17816/mechnikov47394>

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ И ВИТРЕКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА НА ФОНЕ ПАТОЛОГИИ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОГО ИНТЕРФЕЙСА

Э.В. Бойко¹⁻³, Д.Х. Осканов¹, С.В. Сосновский¹

¹ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс „Микрохирургия глаза“ им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербургский филиал;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Для цитирования: Бойко Э.В., Осканов Д.Х., Сосновский С.В. Сравнительный анализ эффективности антиангиогенной терапии и витректомии в лечении диабетического макулярного отека на фоне патологии витреоретинального интерфейса // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 4. – С. 55–60. <https://doi.org/10.17816/mechnikov47394>

Поступила: 20.10.2020

Одобрена: 12.11.2020

Принята: 14.12.2020

♦ **Актуальность.** Диабетический макулярный отек — специфическое осложнение сахарного диабета, снижающее качество жизни больного. Эффективным методом лечения диабетического макулярного отека является антиангиогенная терапия. Другое проявление диабетического поражения сетчатки — изменение витреоретинального интерфейса. В отдельных исследованиях показано влияние патологии витреоретинального интерфейса на эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека. Представлены данные об эффективности витректомии в лечении других офтальмологических заболеваний с патологией витреоретинального интерфейса.

Цель — сравнительный анализ эффективности антиангиогенной терапии и витректомии в лечении диабетического макулярного отека на фоне патологии витреоретинального интерфейса.

Материалы и методы. Исследовано 60 пациентов (60 глаз) с диабетическим макулярным отеком, сопровождающимся патологией витреоретинального интерфейса по данным оптической когерентной томографии. Пациенты разделены на две группы: в первой группе (30 глаз) проводили антиангиогенную терапию в виде интравитреального введения ранибизумаба; во второй группе (30 глаз) выполняли витректомию с удалением внутренней пограничной мембраны. Срок наблюдения составил 12 мес.

Результаты. В первой группе через 1 мес. после интравитреального введения получено достоверное увеличение остроты зрения. В ходе наблюдения и выполнения при необходимости интравитреального введения острота зрения уменьшалась и к 12-му месяцу статистически не отличалась от исходной. Во второй группе через 1 и 3 мес. после витректомии не отмечено значимого изменения остроты зрения. Однако затем наблюдалось постепенное достоверное ее увеличение.

В обеих группах зафиксировано достоверное уменьшение толщины сетчатки в период наблюдения. С 3-го месяца снижение толщины сетчатки во второй группе было значимо больше по сравнению с первой группой. К концу исследования толщина сетчатки во второй группе близка к нормальной в отличие от первой группы.

Среднее количество интравитреальных введений, понадобившихся в ходе наблюдения в первой группе, было значимо больше, чем во второй.

Выводы. У пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне патологии витреоретинального интерфейса выполнение витректомии приводит к значимому повышению остроты зрения к 12-му месяцу наблюдения в отличие от пациентов, получающих только антиангиогенную терапию. У пациентов с диабетическим макулярным отеком и патологией витреоретинального интерфейса комплексное лечение (антиангиогенная терапия + витректомия) позволяет достоверно значимо уменьшить толщину сетчатки и количество инъекций ингибиторов ангиогенеза.

♦ **Ключевые слова:** диабетический макулярный отек; витреоретинальный интерфейс; антиангиогенная терапия; витректомия.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF ANTIANGIOGENIC THERAPY AND VITRECTOMY IN THE TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA OCCURRING AGAINST THE BACKGROUND OF THE VITREORETINAL INTERFACE PATHOLOGY

E.V. Boiko¹⁻³, D.H. Oskanov¹, S.V. Sosnovskii¹

¹ Interindustry Research and Technology Complex “Eye microsurgery” n.a academician S.N. Fyodorov”, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Boiko EV, Oskanov DH, Sosnovskii SV. Comparative analysis of the effectiveness of antiangiogenic therapy and vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema occurring against the background of the vitreoretinal interface pathology. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(4):55-60. <https://doi.org/10.17816/mechnikov47394>

Received: October 20, 2020

Revised: November 12, 2020

Accepted: December 14, 2020

♦ **Background.** Diabetic macular edema is a specific complication of diabetes. Antiangiogenic therapy is an effective treatment for diabetic macular edema. Another manifestation of diabetic retinal damage is a change in the vitreoretinal interface. There is evidence of the effectiveness of vitrectomy in the treatment of other ophthalmic diseases with pathology of vitreoretinal interface.

Purpose. Comparative analysis of the effectiveness of antiangiogenic therapy and vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema occurring against the background of the vitreoretinal interface pathology.

Materials and methods. The study involved 60 patients (60 eyes) with diabetic macular edema accompanied by vitreoretinal interface pathology. The patients were divided into 2 groups: group 1 — 30 eyes, which received antiangiogenic therapy with intravitreal injections of ranibizumab; group 2 — 30 eyes, on which vitrectomy was performed with removal of the internal limiting membrane. The observation period was 12 months.

Results. In group 1, a significant increase in visual acuity was obtained 1 month after the intravitreal injections. During the observation and performing, if necessary, intravitreal injections, visual acuity decreased and by 12 months did not statistically differ from the initial one. In group 2, there was a gradual reliable increase in the visual acuity.

A decrease in retinal thickness in the second group was significantly greater by the end of the study.

The average number of intravitreal injections required during the observation in the first group was significantly greater than in the second group.

Conclusions. In the patients with diabetic macular edema against the background of pathology of the vitreoretinal interface, vitrectomy led to a significant increase in visual acuity by 12 months of observation, in contrast to the patients receiving antiangiogenic therapy only. In the patients with diabetic macular edema and pathology of the vitreoretinal interface, complex treatment (antiangiogenic therapy + vitrectomy) led to a significant decrease in the thickness of the retina and the number of injections of angiogenesis inhibitors.

♦ **Keywords:** diabetic macular edema; vitreoretinal interface; antiangiogenic therapy; vitrectomy.

Актуальность

Сахарный диабет — одно из заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации по зрению в возрастной группе от 40 до 70 лет [1]. Серьезным осложнением сахарного диабета, влияющим на качество жизни больного, является диабетический макулярный отек (ДМО). Частота ДМО среди больных сахарным диабетом колеблется от 3 до 29 % [2].

Антиангиогенная терапия путем интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (ИВВ ИА) на сегодняшний день представляет

«золотой стандарт» лечения ДМО. Клиническая практика и данные многоцентровых исследований доказывают эффективность этого метода [3–5].

Другое проявление диабетического поражения сетчатки, часто сочетающееся с ДМО, — изменение витреоретинального интерфейса (ВРИ) [6]. В отдельных исследованиях показано влияние патологии ВРИ на эффективность антиангиогенной терапии ДМО [7]. Это определяет целесообразность выполнения витрэктомии с удалением заднего гиалоида

Таблица 1 / Table 1

Характеристики исследуемых групп
Characteristics of the study groups

Характеристики	Первая группа	Вторая группа
Количество пациентов (глаз)	30 (30)	30 (30)
Пол (мужчины/женщины)	15/15	10/20
Средний возраст, лет	71 ± 5,2	69 ± 4,4
Средняя острота зрения	0,30 ± 0,15	0,23 ± 0,13
Средняя толщина центральной сетчатки, мкм	598,5 ± 111,4	573,3 ± 123,3

и внутренней пограничной мембраны, что является эффективным методом лечения других офтальмологических заболеваний с патологией ВРИ. Учитывая данные о влиянии патологических изменений ВРИ на эффективность антиангиогенной терапии ДМО, следует рассматривать витрэктомия как альтернативный и, возможно, предпочтительный метод лечения при ДМО.

Цель — сравнительный анализ эффективности антиангиогенной терапии и витрэктомии в лечении ДМО, протекающего на фоне патологии ВРИ.

Материалы и методы

Исследование выполнено на 60 пациентах (60 глаз) с ДМО, сопровождавшегося патологией ВРИ, что подтверждено данными оптической когерентной томографии. У всех пациентов был диагностирован сахарный диабет 2-го типа, компенсированный уровень гликемии (гликированный гемоглобин <7,5 %). На оптической когерентной томограмме выявлен один из вариантов патологии ВРИ (эпиретинальный фиброз, витреомакулярная адгезия, витреомакулярная тракция, экстремакулярная эпиретинальная мембрана).

Любая другая офтальмологическая патология, кроме ДМО, способная снижать остроту зрения (тракционная отслойка сетчатки, макулярное отверстие, окклюзия вен или артерий сетчатки, глаукома и т. п.), служила критерием исключения из исследования.

Пациенты с ДМО были разделены на две группы. Первая группа — пациенты, получившие на старте терапии ДМО три ИВВ ИА и которым была продолжена антиангиогенная терапия в режиме «по потребности». Антиангиогенную терапию в виде ранибизумаба в дозе 0,5 мг

проводили по стандартному протоколу. Вторая группа — пациенты, получившие на старте терапии ДМО три ИВВ ИА и которым в последующем было выполнено хирургическое лечение в объеме витрэктомии с пилингом внутренней пограничной мембраны. Техника операции: субтотальная трехпортовая 25 G витрэктомия, аспирационная индукция отслойки заднего гиалоида с последующей его элевацией и удалением, прокрашивание внутренней пограничной мембраны и ее удаление пинцетной техникой. При наличии показаний в виде рецидива отека макулы пациентам в послеоперационном периоде выполняли ИВВ ИА.

Пациенты обеих групп были рандомизированы на основании исходных общепринятых показателей, анализируемых в медицинской литературе по антиангиогенной терапии ДМО, — остроты зрения, толщины центральной сетчатки.

Срок наблюдения составил 12 мес.

Основные характеристики пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1.

Каждый пациент ежемесячно проходил стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию по таблицам Снеллена и спектральную оптическую когерентную томографию. Критериями оценки эффективности являлись острота зрения и толщина центральной сетчатки на момент окончания исследования, частота ИВВ ИА в год.

Результаты

В соответствии с целью данного исследования мы проанализировали динамику остроты зрения у пациентов исследуемых групп (табл. 2).

В первой группе через месяц после ИВВ ИА получено статистически значимое увеличение остроты зрения с $0,30 \pm 0,15$ до $0,39 \pm 0,2$. В ходе

Таблица 2 / Table 2

Динамика остроты зрения у пациентов с диабетическим макулярным отеком при различных вариантах лечения
Dynamics of visual acuity in the patients with diabetic macular edema with different treatment options

Группа	Острота зрения по таблице Снеллена					
	исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Первая	0,30 ± 0,15	0,39 ± 0,2 ¹	0,34 ± 0,18	0,34 ± 0,16	0,31 ± 0,17	0,33 ± 0,19
Вторая	0,23 ± 0,13	0,22 ± 0,14 ³	0,28 ± 0,15	0,32 ± 0,18 ¹	0,34 ± 0,2 ¹	0,37 ± 0,21 ²

¹ $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; ² $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными; ³ $p < 0,001$ по сравнению с первой группой.

Таблица 3 / Table 3

Динамика толщины центральной сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком при различных вариантах лечения
Dynamics of central retinal thickness in the patients with diabetic macular edema with different treatment options

Группа	Толщина центральной сетчатки, мкм					
	исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Первая	598,5 ± 111,4	486,1 ± 83,2 ¹	509,3 ± 90 ¹	506,8 ± 93,2 ¹	488,9 ± 99,6 ¹	516,8 ± 130,1 ¹
Вторая	573,3 ± 123,3	442,5 ± 112,6 ¹	400,3 ± 66,3 ^{1,2}	405,9 ± 86,9 ^{1,2}	390,9 ± 85,7 ^{1,2}	383,6 ± 64,9 ^{1,2}

¹ $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными; ² $p < 0,001$ по сравнению с первой группой.

дальнейшего наблюдения и выполнения при необходимости ИВВ ИА острота зрения уменьшалась до $0,33 \pm 0,19$, что статистически не отличалось от исходной остроты зрения.

Во второй группе после витрэктомии через 1 и 3 мес. не выявлено статистически значимого изменения остроты зрения. Однако затем наблюдалось постепенное статистически значимое увеличение остроты зрения с $0,32 \pm 0,18$ на 6-м месяце до $0,37 \pm 0,21$ на 12-м месяце.

Результаты анализа динамики толщины центральной сетчатки в группах за период наблюдения представлены в табл. 3.

Анализ результатов, представленных в табл. 2, свидетельствует, что в обеих группах происходит статистически значимое уменьшение толщины сетчатки в течение всего периода наблюдения. Однако с 3-го месяца снижение толщины центральной сетчатки во второй группе было значимо больше по сравнению с первой группой. К концу исследования толщина сетчатки во второй группе была близка к нормальной ($383,6 \pm 64,9$), в то время как в первой группе она статистически значимо была больше ($516,8 \pm 130,1$) ($p < 0,001$).

Анализ числа выполненных инъекций показал, что за период наблюдения частота ИВВ ИА в год в первой группе составила $5,7 \pm 0,9$, что было значимо больше, чем во второй группе, — $0,7 \pm 1,2$ ($p < 0,001$).

Обсуждение

Патологические изменения ВРИ не всегда являются показанием для выполнения витрэктомии. К таким случаям можно отнести:

- витреомакулярную тракцию, расположенную экстрафовеолярно и не вызывающую тракционной деформации макулы;
- экстрафовеолярную витреомакулярную адгезию, которую некоторые авторы не рассматривают как патологию;
- эпиретинальный фиброз, при котором на фоне отека сетчатки нет грубой деформации ее поверхности;
- экстрамакулярную эпиретинальную мембрану, формирующую тангенциальные тракции, достигающие макулярной области.

В классификации The International Vitreomacular Traction Study Group [8] данные изменения не рассматривались как отдельная патология ВРИ.

У пациентов с ДМО эти состояния, выявленные как при первичной диагностике, так и в ходе регулярной антиангиогенной терапии, как правило, не рассматриваются как абсолютные показания к витрэктомии. В соответствии с существующим современным подходом к лечению ДМО такие пациенты получают антиангиогенную терапию. Однако отсутствие в дальнейшем стойкого эффекта от регулярного введения ингибиторов ангиогенеза позволяет

говорить о наличии признаков рефрактерности ДМО к проводимой терапии. Лечебная тактика может заключаться либо в продолжении антиангиогенной терапии, обеспечивающей непродолжительный эффект, либо переключении на другие алгоритмы, ориентированные на альтернативные патогенетические звенья заболевания. В нашем случае в качестве такого алгоритма мы выбрали витрэктомию как метод воздействия на патологию ВРИ.

В данной работе установлено, что продолжение регулярной антиангиогенной терапии ДМО, сопровождающегося патологией ВРИ, приводит к кратковременному повышению остроты зрения в первый месяц после начала лечения. В дальнейшем достигнутый функциональный эффект уменьшается до исходных показателей остроты зрения. Продолжение регулярной антиангиогенной терапии при сроке наблюдения до 12 мес. позволяет добиться лишь стабилизации функциональных показателей. При этом в группе пациентов, которым выполняли витрэктомию, к концу периода наблюдения наблюдалось прогрессирующее увеличение остроты зрения по сравнению с исходными данными.

Данные оптической когерентной томографии наглядно демонстрируют, что при ДМО, сопровождающемся патологией ВРИ, как в группе антиангиогенной терапии, так и в группе витрэктомии отмечалось прогрессирующее снижение толщины сетчатки в центральной зоне, которая к концу периода наблюдения была достоверно меньше исходных показателей. Вместе с тем к концу периода наблюдения средняя толщина сетчатки в группе витрэктомии снизилась практически до нормы, в то время как в группе антиангиогенной терапии выявлен остаточный отек сетчатки. При этом снижение толщины сетчатки в группе витрэктомии было достоверно больше, чем в группе антиангиогенной терапии, уже с третьего месяца динамического наблюдения.

В группе антиангиогенной терапии в течение всего периода наблюдения потребовалось достоверно большее количество интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза для купирования отека сетчатки по сравнению с группой витрэктомии.

Очевидная эффективность витрэктомии иллюстрирует значимость такого звена патогенеза ДМО, как тракционный компонент. В связи с этим можно предположить, что у пациентов с патологией витреоретинального интерфейса при сахарном диабете макулярный отек индуцируется в том числе и тракционным

компонентом, поэтому при отсутствии эффективности антиангиогенной терапии следует рассматривать переход к витрэктомии.

Выводы

1. У пациентов с ДМО, сопровождающимся патологией ВРИ, витрэктомия позволяет достоверно значимо повысить остроту зрения к исходу 12-го месяца динамического наблюдения в отличие от пациентов, получающих только регулярную антиангиогенную терапию.
2. У пациентов с ДМО и патологией ВРИ комплексное лечение (антиангиогенная терапия + витрэктомия) приводит к достоверно значимому уменьшению показателей центральной толщины сетчатки и количеству выполненных инъекций ингибиторов ангиогенеза.

Литература

1. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044–2052. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2015.06.017>.
2. Musat O, Cernat C, Labib M, et al. Diabetic macular edema. *Rom J Ophthalmol*. 2015;59(3):133–136.
3. Massin P, Bandello F, Garweg JG, 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;33(11):2399–2405. <https://doi.org/10.2337/dc10-0493>.
4. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615–625. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2011.01.031>.
5. Нероев В.В. Современные аспекты лечения диабетического макулярного отека // Российский офтальмологический журнал. – 2012. – Т. 5. – № 1. – С. 4–7. [Neroev VV. Current issues in the treatment of diabetic macular edema. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;5(1):4–7. (In Russ.)]
6. Wong Y, Steel DH, Habib MS, et al. Vitreoretinal interface abnormalities in patients treated with ranibizumab for diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(4):733–742. <https://doi.org/10.1007/s00417-016-3562-0>.

7. Kulikov AN, Sosnovskii SV, Berezin RD, et al. Vitreoretinal interface abnormalities in diabetic macular edema and effectiveness of anti-VEGF therapy: an optical coherence tomography study. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1995–2002. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S146019>.
8. Duker JS, Kaiser PK, Binder S, et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology.* 2013;120(12):2611–2619. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.042>.

◆ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Джамбулат Хусенович Осканов / *Dzhambulat H. Oskanov*

<https://orcid.org/0000-0001-8842-2643>

E-mail: oskanovd@mail.ru