

*Е.С. Кугаева, Д.А. Жерносек*  
**РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ  
ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА**

*Научный руководитель: ассист. О.В. Терешенко*

*Кафедра глазных болезней*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*E.S. Kugaeva, D.A. Zhernosek*

**RESULTS OF INTRAVITREAL THERAPY OF DIABETIC MACULAR EDEMA**

*Tutor: assistant O.V. Tereshenko*

*Department of Eye Diseases*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Статья посвящена анализу анатомических и функциональных результатов лечения диабетического макулярного отека (ДМО) после введения загрузочной дозы бролуцизумаба, сравнению эффективности лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком при субтеноновом и интравитреальном способах введения бевацизумаба (off-label), выявлению ОКТ-маркеров ДМО, прогнозирующих низкие функциональные результаты после anti-VEGF терапии. В ходе исследования было установлено, что терапия anti-VEGF препаратом бевацизумаб эффективна не зависимо от способа введения ( $\chi^2=2,978$ ). Результаты лечения пациентов, рефрактерных к предыдущему лечению, препаратом бролуцизумаб в значительной степени отличались от предыдущих.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, сахарный диабет, интравитреальные инъекции, сосудистый эндотелиальный фактор роста.

**Resume.** The article is devoted to the analysis of anatomical and functional results of treatment of diabetic macular edema (DMO) after administration of a loading dose of brolocizumab, comparison of the effectiveness of treatment of patients with diabetic macular edema with subtenon and intravitreal methods of administration of bevacizumab (off-label), identification of OCT markers of DMO predicting low functional results after anti-VEGF therapy. During the study, it was found that therapy with the anti-VEGF drug bevacizumab is effective regardless of the method of administration ( $\chi^2=2,978$ ). The results of treatment of patients refractory to previous treatment with brolocizumab differed significantly from the previous ones.

**Keywords:** diabetic retinopathy, diabetic macular edema, diabetes mellitus, intravitreal injections, vascular endothelial growth factor.

**Актуальность.** К наиболее частым осложнениям СД относятся: макроангиопатия (инфаркт миокарда или сосудисто-церебральный инсульт) и микроангиопатия (диабетическая нефропатия, невропатия и ретинопатия). Диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отек (ДМО) являются ведущей причиной слепоты и слабовидения среди взрослого населения трудоспособного возраста в развитых странах мира [1-3].

На сегодняшний день в мире насчитывается около 93 млн человек, страдающих ДР, из них 17 млн человек имеют пролиферативную стадию, у 21 млн ДР сопровождается ДМО, не менее чем у 28 млн человек ДР угрожает потерей зрения. В связи с этим актуальным является поиск и усовершенствование методов лечения ДР и ДМО [2, 3].

В настоящее время anti-VEGF-терапия (anti-VEGF, от англ. Vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов) заняла передовые позиции среди

направлений лечения ДМО благодаря обширной доказательной базе, которая основана на результатах большого количества рандомизированных клинических исследований.

**Цель:** провести анализ эффективности лечения инъекциями anti-VEGF препаратов пациентов с диабетическим макулярным отеком.

**Задачи:**

1. Сравнить эффективность бевацизумаба (off-label) при субтеноновом и интравитреальном способах введения для лечения ДМО.
2. Проанализировать анатомические и функциональные результаты лечения ДМО после введения загрузочной дозы бролуцизумаба.
3. Выявить ОКТ-признаки ДМО, прогнозирующие низкие функциональные результаты после проведенной терапии.

**Материалы и методы.** Работа представляет собой ретроспективное выборочное исследование, в котором были проанализированы результаты лечения 30 пациентов с ДМО anti-VEGF препаратами, выполненное на базе городского офтальмологического консультативно-диагностического центра 3 ГКБ им. Е.В. Клумова. Динамика ДМО оценивалась методом спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ), обследование проводилось до начала анти-VEGF терапии, на промежуточных этапах перед введением препаратов и через 1 месяц после завершения лечения.

На первом этапе исследования была дана описательная характеристика исследуемой выборки: по половозрастной структуре, по типу СД, длительности заболевания, по стадии компенсации и уровню гликированного гемоглобина.

На втором этапе производился анализ результатов лечения препаратом бевацизумаб и эффективности лечения рефрактерных пациентов препаратом бролуцизумаб.

На третьем этапе исследования с целью определения прогностической значимости ОКТ-биомаркеров из исследуемой выборки были выделены пациенты с незначительным ответом на проведенное лечение.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 12.0. Для признака, распределение которого отличалось от нормального, рассчитывалась медиана (Me) и межквартильный интервал (Q1; Q3), где Q1 – 25% процентиль, Q3 – 75% процентиль с представлением результатов в виде Me (Q1;Q3). Для сравнения применялся непараметрический метод статистической обработки данных – тест Манна-Уитни, где U критерий Манна-Уитни, Z – пересчет критерия Манна-Уитни при стандартном нормальном распределении, p – уровень значимости. Для сравнения групп по номинальным признакам анализировали  $\chi^2$  Пирсона, где  $\chi^2$  – критерий хи-квадрат; df – количество степеней свободы. Различия между показателями считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и их обсуждение.** I. Описательная характеристика. Половозрастная структура исследуемой выборки была следующей: мужской пол - 9 (30%), женский пол – 21 (70%). Me возраста исследуемой выборки составила 66 (63; 72) лет. Сахарный диабет 1 типа выявлен у 3 человек, у 27 пациентов – СД 2 типа. Me про-

должительности заболевания составила 20 (15; 24) лет. Уровень гликированного гемоглобина  $7,2 \pm 1,5$ , 7 пациентов (23,3%) находились в стадии декомпенсации СД.

II. На втором этапе исследования выборка была поделена на две группы. I группа – пациенты, которым выполнялись инъекции бевацизумаба; II группа – пациенты, которые были рефрактерны к предыдущему лечению anti-VEGF препаратами и получающие инъекции бролуцизумаба.

Для анализа результатов лечения при интравитреальном введении и введении препарата в субтеноновое пространство I группа была разделена на две подгруппы: А – интравитреальное введение (10 пациентов), Б – введение в субтеноновое пространство (10 пациентов). В IA подгруппе 5 инъекций было выполнено 2 пациентам, 4 инъекции – 4 пациентам, 3 инъекции получило 4 пациента. Средняя толщина центральной зоны сетчатки до лечения бевацизумабом  $552,2 \pm 157,6$  мкм, после терапии –  $352,1 \pm 118,7$  мкм ( $p < 0,05$ ). В IB подгруппе 5 инъекций было выполнено 3 пациентам, 4 инъекции – 3 пациентам, 3 инъекции получило 4 пациента. Средняя толщина центральной зоны сетчатки до лечения  $523,6 \pm 104,5$  мкм, после –  $332,4 \pm 77,5$  мкм ( $p < 0,05$ ).

II группа пациентов (10 человек) с незначительным ответом на проводимое ранее лечение. Из этой группы 4 пациента проводились интравитреальные инъекции афлиберцепта, 2 пациентам – инъекции бевацизумаба, 3 пациентам – афлиберцепта и бевацизумаба.

Средняя толщина центральной зоны сетчатки до лечения  $667,2 \pm 141,3$  мкм, максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ)  $0,15 \pm 0,09$ . Всем пациентам II группы были введены 3 загрузочные инъекции препарата бролуцизумаб. После загрузочной дозы значения средней толщины центральной зоны сетчатки составила  $406,9 \pm 154,4$  мкм ( $p < 0,05$ ), разница –  $260,9 \pm 154,5$ . МКОЗ после лечения  $0,3 \pm 0,1$  (7 пациентов).

III. У 6 пациентов (20%) наблюдались незначительные анатомические и функциональные изменения. У 6 пациентов МКОЗ после лечения осталась неизменной: IA подгруппа – 1 пациент, IB подгруппа – 2, II группа – 3. На ОКТ снимках у данных пациентов были отмечены: фовеальная эверсия (4 пациента), альтерация на уровне зоны эллипсоидов и наружной пограничной мембраны (1 пациент), симптом гипер-трансмиссии (1 пациент) (рисунок 1-3).

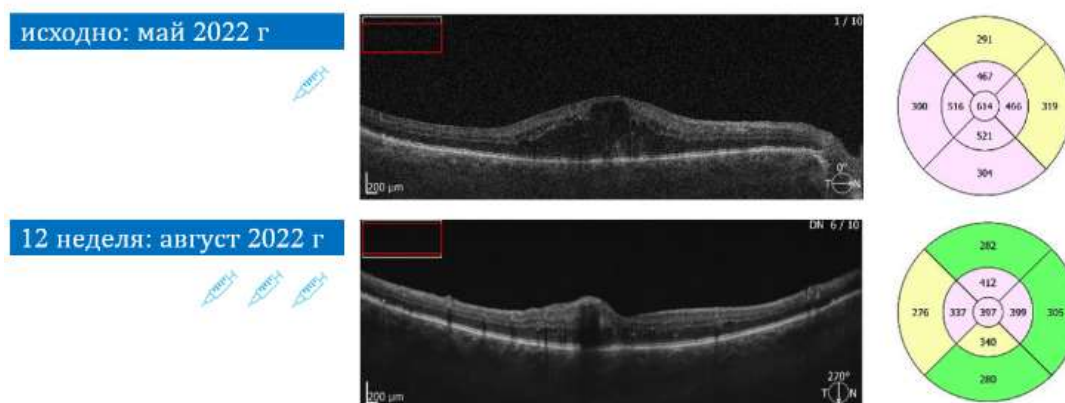


Рис. 1 – Пациент В., 69 лет, СД II типа – продолжительность заболевания 9 лет, стадия декомпенсации. Фовеальная эверсия

исходно: ноябрь 2022 г

867 мкм  
ОЗ: 0,04



12 недель: февраль 2023 г

852 мкм  
ОЗ: 0,04

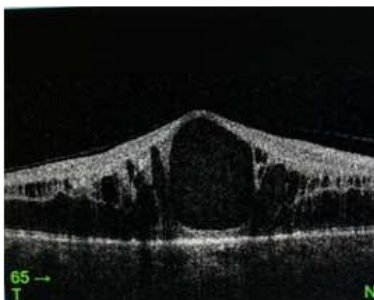
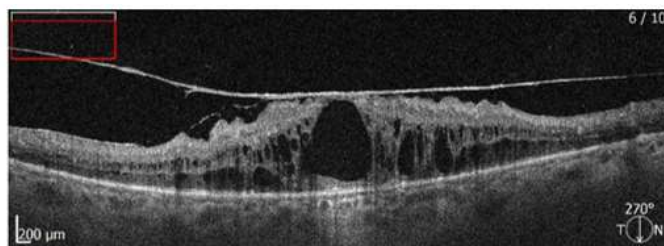


Рис. 2 – Пациент Ш., 62 года, СД II типа – продолжительность заболевания 11 лет, стадия декомпенсации. Фовеальная эверсия, симптом гипертрансмиссии

исходно: январь 2023 г

758 мкм  
ОЗ: 0,08



12 недель: апрель 2023 г

449 мкм  
ОЗ: 0,08

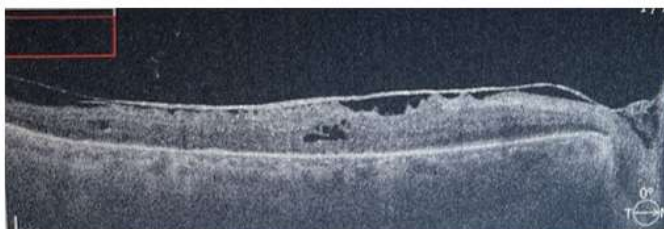


Рис. 3 – Пациент В., 65 лет, СД II типа – продолжительность заболевания 12 лет, стадия декомпенсации. Фовеальная эверсия, альтерация на уровне зоны эллипсоидов и наружной пограничной мембраны

### Выводы:

1. Терапия анти-VEGF препаратом бевацизумаб показала свою эффективность не зависимо от способа введения ( $\chi^2 = 2,978$ ). Применение данного препарата уменьшает толщину сетчатки и повышает МКОЗ пациентов, однако интравитреальный способ является более эффективным. При анализе дальнейшего лечения (у пациентов, которым продлили терапию после 3 инъекций) в IA группе потребовалось меньшее количество инъекций для сохранения терапевтического эффекта.

2. Препарат бролуцизумаб был использован для лечения ДМО у пациентов, рефрактерных к предыдущему лечению и имеющих непродолжительный терапевтический эффект после лечения другими анти-VEGF препаратами. Анатомические и

функциональные результаты терапии бролуцизумабом в значительной степени отличались от предыдущих.

3. Были выявлены ОКТ-биомаркеры ДМО, прогнозирующие низкие функциональные результаты лечения анти-VEGF препаратами (фовеальная эверсия, альтерация на уровне зоны эллипсоидов и наружной пограничной мембраны, симптом гипер-трансмиссии).

#### Литература

1. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации по данным федеральной статистики / В. В. Нероев [и др.] // Российский офтальмологический журнал. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 25–32.
2. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy / J.W.Y. Yau [et al.] // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, № 3. – P. 556–564.
3. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) / U. Schmidt-Erfurth [et al.] // Ophthalmologica. – 2017. – Vol. 237. – P. 185–222