Check for updates



https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-42-49

# Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (2-летние результаты)

А.Ж. Фурсова<sup>1, 2</sup>, А.С. Дербенева<sup>1, 2</sup>, М.С. Тарасов<sup>1, 2</sup>, М.А. Васильева<sup>1</sup>, Ю.А. Гамза<sup>2</sup>, Н.В. Чубарь<sup>1</sup>

**Цель** работы — оценить клиническую эффективность анти-VEGF терапии пациентов с диабетическим макулярным оте-ком (ДМО) в режиме «лечить и увеличивать интервал» (Т & E) в течение 96 нед. **Материал и методы.** В исследование включены 59 пациентов (101 глаз) с ДМО. Среднее количество интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза (ИВИИА) — афлиберцепта за весь период лечения составило 12,87 ± 3,50, в том числе в первый год 7,78 ± 1,20, во второй — 4,82 ± 2,66. **Результаты.** У всех пациентов отмечено повышение остроты зрения (+0,33, p < 0,001) с максимальным значением после 5 инъекций (+0,24; p = 0,001). Центральная толщина сетчатки снизилась с исходного значения 397,36 ± 100,00 до 276,59 ± 52,90 мкм (-120,8 мкм) после 5 загрузочных инъекций, 263,85 ± 45,20 (-133,91 мкм) через год и до 248,6 ± 46,9 (-148,76 мкм) через 2 года. Резорбция отслойки нейроэпителия сетчатки наблюдалась в 84,16 % случаев уже после загрузочных инъекций и в 100 % случаев к 48-й неделе наблюдения. Получены сильные обратные корреляции между исходным наличием интраретинальных кист средних и больших размеров и остротой зрения как исходной, так и финальной (-0,35 и -0,42, p < 0,01). Наличие дезорганизации внутреннего слоя сетчатки на исходном уровне было предиктором худшего визуального результата в конце наблюдения. К концу наблюдения 44 (43,5 %) пациента получали ИВИИА с интервалом ≥ 12 нед, максимальный интервал между инъекциями составил 16 нед и был достигнут в 19 (28,01 %) глазах. Заключение. Результаты 2-летнего исследования эффективности афлиберцепта при ДМО по-казали возможность использования режима Т & Е с высокими функциональными результатами. Гибкое планирование количества ИВИИА во второй год позволило избежать избыточного лечения без снижения ожидаемой эффективности.

**Ключевые слова:** диабетический макулярный отек; anti-VEGF терапия; ОКТ-биомаркеры; эффективность антиангиогенной терапии; отслойка нейроэпителия

Конфликт интересов: отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Для цитирования:** Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С., Васильева М.А., Гамза Ю.А., Чубарь Н.В. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (2-летние результаты). Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2):42-9. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-42-49

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091. Россия

# Clinical efficacy of antiangiogenic therapy for diabetic macular edema in real clinical practice (2-year results)

Anzhella Zh. Fursova<sup>1, 2</sup>, Anna S. Derbeneva<sup>1, 2</sup>, Mikhail S. Tarasov<sup>1, 2</sup>, Maria A. Vasil'eva<sup>1</sup>, Julia A. Gamza<sup>2</sup>, Nadezhda V. Chubar<sup>1</sup>

**Purpose:** to evaluate the clinical efficacy of anti-VEGF therapy of patients with diabetic macular edema (DMO) in T & E regimen for 96 weeks. **Materials and methods.** The study included 59 patients (101 eyes) with DMO. The average number of intravitreal injections of anti-VEGF agent (IIAVA) — aflibercept given during the whole period was  $12.87 \pm 3.56$ , including  $7.78 \pm 1.20$  in the first year, and  $4.82 \pm 2.66$  in the second year. **Results.** All patients showed an increase in visual functions (+0.33, p < 0.001) with a maximum achieved after 5 injections (+0.24; p = 0.001). Central macular thickness decreased from  $397.36 \pm 100,00 \,\mu\text{m}$  at the initial level to  $276.59 \pm 52.90$  after 5 loading injections (-120.8  $\mu$ m), to  $263.85 \pm 45.20$  (-133, 91  $\mu$ m) after 1 year and to  $248.6 \pm 46.9$  (-148.76  $\mu$ m) after 2 years. A resorption of retinal neuroepithelial detachment was observed in 84.16 % of cases as soon as loading injections were given, and reached 100 % of cases by the 48th week of observation. Strong inverse correlations were revealed between the initial presence of medium and large intraretinal cysts and visual acuity, both initial and final (-0.35 and -0.42, p < 0.01). The disorganization of retina inner layers at the initial level was a predictor of a worse visual outcome at the end of the observation period. By the end of this period, 44 patients (43.5 %) received IIAVA with an interval of ≥ 12 weeks, the maximum interval between injections was 16 weeks and was achieved in 19 (28.01 %) eyes. **Conclusion.** The results of a 2-year retrospective study of the efficacy of aflibercept in DME showed that T&E regimen can be used with high functional results. Due to flexible planning of the number of IIAVA in the second year, over-treatment could be avoided without reducing the expected efficacy.

**Keywords:** diabetic macular edema; anti-VEGF treatment; OCT biomarkers; antiangiogenic therapy efficacy; neuroepithelium detachment

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Tarasov M.S., Vasil'eva M.V., Gamza J.A., Chubar N.V. Clinical efficacy of antiangiogenic therapy for diabetic macular edema in real clinical practice (2-year results). Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 42-9 (In Russian). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-42-49

Диабетический макулярный отек (ДМО) является самым частым осложнением диабетической ретинопатии (ДР) и причиной слепоты и слабовидения у пациентов с сахарным диабетом (СД) [1]. ДМО развивается у 7 % и является основной причиной снижения зрения у 20 % пациентов с СД І типа и 14–25 % пациентов с СД ІІ типа в первые 10 лет заболевания [2]. Распространенность СД II типа среди населения России составляет 5,4 % (около 6 млн человек). Согласно показателям заболеваемости, можно считать, что количество пациентов с ДМО в России составляет около 500 тыс. человек. С учетом билатерального характера заболевания у 33-80 % пациентов оптимизация организации помощи и выбор режима терапии приобретают значительную актуальность [3]. Повышенная проницаемость сосудов, индуцированная фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), считается одним из основных и наиболее важных патофизиологических механизмов развития ДМО. Эффективность лечения ДМО с помощью инъекций анти-VEGF препаратов продемонстрирована крупными рандомизированными клиническими исследованиями. Эта терапия считается в настоящее время золотым стандартом [4]. В то же время введение препаратов в фиксированном режиме является тяжелым экономическим бременем как для пациентов, так

и для системы здравоохранения. Предложенная схема «лечить и увеличивать интервал» (Т & E) (treat and extend) при неоваскулярной возрастной макулодистрофии с изменением интервала между инъекциями на 2-й и 4-й неделях с учетом признаков активности заболевания у каждого конкретного пациента показала свою эффективность и нашла широкое применение [5, 6].

**ЦЕЛЬ** исследования — оценить клиническую эффективность антиVEGF-терапии пациентов с ДМО в режиме Т & Е в течение 96 нед.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование, проведенное на базе офтальмологического отделения Новосибирской государственной областной больницы в период с августа 2018 г. по декабрь 2020 г., носило проспективный характер. Под наблюдением в течение 96 нед находились 59 пациентов (101 глаз), из них 43 (72,8%) женщины и 16 (27,2%) мужчин, в возрасте  $60,27\pm9,50$  года, длительность заболевания СД составляла  $13,68\pm6,57$  года.

Критерии включения в исследование: возраст  $\geq 19$  лет, СД II типа, наличие ДМО с вовлечением фовеа, центральная толщина сетчатки (ЦТС) макулярной зоны в центральном подполе  $\geq 300$  мкм по данным оптической когерентной то-

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Novosibirsk State Regional Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia anzhellafursova@yandex.ru

мографии (OKT), максимально корригированная острота зрения (MKO3)  $\geq 0.01$ .

Критерии исключения из исследования: выраженные помутнения хрусталика, МКОЗ < 0.01, сфероэквивалент более  $\pm 6.0$  дптр, пролиферативная ДР, лазеркоагуляция в анамнезе, медикаментозная интравитреальная терапия в анамнезе, хирургические вмешательства на стекловидном теле, наличие глаукомы, увеита, а также патологии витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом и витреомакулярной адгезией.

Макулярную область сканировали в вертикальном и горизонтальном меридиане с помощью 5-линейного растра, центрированного через фовеа в бескрасном цвете. Фовеолярная толщина сетчатки определялась автоматически как средняя толщина сетчатки в пределах окружности диаметром 500 мкм, центрированной в фовеа с помощью ОКТ (Cirrus HD-OCT, Humphrey Zeiss, Inc). При каждом посещении определяли МКОЗ, выполняли биомикроскопию, тонометрию по Маклакову, фоторегистрацию глазного дна, ОКТ. Нарушения эллипсоидной зоны (EZ) измерялись вручную в пределах 1000 мкм с использованием горизонтального сканирования с центром в фовеа и оценивались как 0 в случае целостности EZ, 1 — при ограниченном нарушении целостности (< 200 мкм), 2 — при разрыве длиной ≥ 200 мкм.

Все пациенты получали 5 последовательных инъекций афлиберцепта 2 мг через каждые 4 нед, затем 1 раз в 2 мес до достижения стабильных функциональных и анатомических показателей с постепенным удлинением интервала между инъекциями на 2 нед. Интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза (ИВИИА) выполнялись при каждом посещении. Критерием отсутствия активности процесса считалось отсутствие жидкости. При возникновении ОКТ-признаков экссудации интервалы лечения сокращали до минимального срока — 4 нед.

Инъекции выполнялись по стандартной методике в условиях операционной эндовитреально после местной эпибульбарной анестезии раствором 0,5 % проксиметакаина (алкаина) (Alcon,США) через иглу 27 G в 3 мм от лимба.

Все пациенты состояли на диспансерном учете у эндокринолога с диагнозом СД II типа, получали лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином в виде монотерапии или в комбинации.

Для статистической обработки полученных данных использованы пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Оценка значимости различия между группами проводилась непараметрическими методами — при помощи U-критерия Манна — Уитни. Оценку взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (г). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости p = 0.05, т. е. различие считалось статистически значимым, если p < 0.05.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Исходные демографические данные пациентов представлены в таблице 1.

Непролиферативная ДР (НПДР) исходно наблюдалась на 74 (73,2 %) глазах, препролиферативная ДР (ППДР) — на 27 (26,73 %) глазах. 38 пациентов находились на инсулинотерапии, средний стаж которой составил 4,97 года. Средний уровень гликированного гемоглобина ( $\mathrm{Hb}_{\mathrm{Alc}}$ ) составил 7,45  $\pm$  2,39 %.

Количество визитов в клинику, не включая скрининговые, составил  $13.5\pm1.9$  (диапазон — 12-15, медиана — 13). Динамика функциональных и морфологических показателей сетчатки представлена в таблице 2.

**Таблица 1.** Исходные демографические данные пациентов **Table 1.** Baseline patients' demographics

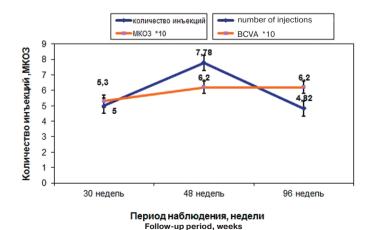
Количество пациентов/глаз Number of patients/eyes	59/101
Мужчины/женщины Male/Female	16/43
Правый/левый Right/Left	54/57
Длительность заболевания, годы Diabetes duration, years	$13,68 \pm 6,57$
Длительность ДМО DME duration	$2,49 \pm 0,92$
Возраст, годы/Age, years	$60,27 \pm 9,5$
Факичные/артифакичные Phakic/Pseudophakic	37/74
Hb <sub>Alc</sub> , %	$7,45 \pm 2,39$
Стаж инсулинотерапии, годы Insulin therapy duration, yrs	$4,97 \pm 5,78$

Как показано в таблице 2, исходная МКОЗ составила  $0.29\pm0.25$ . У всех пациентов отмечено повышение зрительных функций с максимальным значением после 5 инъекций (+0.24; p=0.001) и дальнейшим ростом на протяжении всего исследования до 96 нед (+0.33; p<0.001) (рис. 1). При анализе динамики остроты зрения в зависимости от исходного значения обращает на себя внимание максимальное ее повышение в 7.2 раза (620%) — до  $0.50\pm0.22$  (р <0.01) к 96-й неделе у пациентов с наименьшей остротой зрения (0.01-0.1) по сравнению с группой 0.2-0.4, в которой зафиксировано повышение остроты зрения в 2 раза (97.6%; p<0.01), и 0.5-1.0, в которой зафиксировано повышение остроты зрения в 1.3 раза (25.35%; p<0.01).

Среднее количество инъекций за 96 нед составило  $12,87\pm3,50$  (диапазон — 11-15, медиана — 13), при этом в первый год —  $7,78\pm1,20$  (диапазон — 5-19, медиана — 8), во второй —  $4,82\pm1,20$  (диапазон — 5-9, медиана — 5).

В конце 48-й недели наблюдения 20 (19,8 %) глаз получали ИВИИА с интервалом ≥ 12 нед, в конце 96-й недели — 44 (43,5 %) глаза. Максимальный интервал в 16 нед достигнут в 19 (28,01 %) глазах. Данные о распределении длительности интервалов между инъекциями представлены в таблице 3.

Подгруппа с низкими значениями МКОЗ получила максимальное количество инъекций в первый год лечения —  $8,18\pm0,11$  из них  $39\,(97,5\,\%)$  глаз — в фиксированном режиме каждые 8 нед. При исходно высокой остроте зрения (0.5-1,0)



**Puc. 1.** Динамика МКОЗ и количество инъекции **Fig. 1.** Dynamics of BCVA and number of injections

**Таблица 2.** Динамика функциональных и морфологических показателей сетчатки на протяжении исследования **Table 2.** Comparative dynamics of functional and morphological parameters of the retina throughout the study

Показатели Parameters	Исходно Initially	После 5 загрузочных инъекций After 5 loading injections	48 недель 48 weeks	96 недель 96 weeks
Количество глаз Number of eyes	101	101	101	101
MKO3, среднее значение BCVA average	$0,29 \pm 0,25$	$0,53 \pm 0,25$	$0,62 \pm 0,23$	$0,62 \pm 0,28$
MKO3>0,01-0,1 (n = 40)	$0,30 \pm 0,07$	$0,36 \pm 0,16$	$0,49 \pm 0,21$	$0,50 \pm 0,22$
Best corrected visual acuity >0,01-0,1				
MKO3 0,2-0,4 (n = 41)	$0,30 \pm 0,07$	$0,53 \pm 0,16$	$0,59 \pm 0,16$	$0,60 \pm 0,15$
Best corrected visual acuity 0,2–0,4 MKO3 0,5–1,0	$0.71 \pm 0.16$	$0.88 \pm 0.13$	$0.92 \pm 0.13$	$0.89 \pm 0.15$
(n = 20) Best corrected visual acuity 0,5–1,0				
ЦТС, мкм, среднее значение Central macular thickness, average, µm	397,36 ± 100,90	$276,59 \pm 52,90$	$263,85 \pm 45,20$	$248,6 \pm 46,9$
ЦТС < 300 мкм	$255,36 \pm 56,90$	245,67 ± 69,10	$234,23 \pm 58,80$	$229,45 \pm 77,10$
(n = 28) Central macular thickness, < 300 μm				
UTC 300—500 мкм (n = 46) Central macular thickness, 300—500 µm	$437,36 \pm 89,50$	399,36 ± 88,30	$266,55 \pm 83,90$	$257,22 \pm 81,30$
ЦТС ≥ 500 мкм	578,22 ± 90,60	406,11 ± 45,80	$297,16 \pm 79,30$	$271,22 \pm 50,90$
(n = 47) Central macular thickness, ≥ 500 μm				
Макулярный объем, мм <sup>3</sup> , среднее значение Macular volume, mm <sup>3</sup> , average	$12,02 \pm 2,20$	$11,23 \pm 1,0$	$10,48 \pm 0,90$	$10,45 \pm 0,87$
Отслойка нейроэпителия Neuroepithelium detachment	45 (44,5 %)	16 (15,84 %)	0	0
Гиперрефлективные фокусы Нуретreflective foci	91 (91 %)	46	11	11
Гиперрефлективные фокусы, 2—10 Hyperreflective foci, 2—10	29 (29 %)	7	0	0
Гиперрефлективные фокусы, 11-20 Нуретгепестіче foci, 11-20	41 (41 %)	23	7	5
Гиперрефлективные фокусы, > 20 Hyperreflective foci, > 20	30 (30 %)	19	17	11
Деструкция EZ: 0 Ellipsoid zone destruction: 0	84	92	98	98
Деструкция EZ: 1 Ellipsoid zone destruction: 1	9	5	0	0
Деструкция EZ: 2 Ellipsoid zone destruction: 2	8	4	3	3
Дезорганизация внутренних слоев сетчатки, глаз Disorganization of retina inner layers, eyes	31 (31 %)	19 (18,8 %)	11 (10 %)	11 (10 %)
Интраретинальные кисты < 250 мкм Intraretinal cysts < 250 µm	5 (5 %)	15 (15 %)	7 (7 %)	10 (10 %)
Интраретинальные кисты 250—500 мкм Intraretinal cysts 250—500 µm	79 (78,22 %)	54 (54 %)	18 (18 %)	6 (6 %)
Интраретинальные кисты > 500 мкм Intraretinal cysts > 500 µm	2 (2 %)	2 (45 %)	1 (0,99 %)	1 (0,99 %)
Среднее количество инъекций Average number of injections		5	$7,78 \pm 1,20$	$12,87 \pm 3,50$

**Таблица 3.** Распределение длительности интервалов между инъекциями у пациентов на протяжении исследования **Table 3.** Distribution of the duration of intervals between injections in patients over the course of the study

Интервал, нед Interval, weeks	48-я неделя 48 weeks	96-я неделя 96 weeks
8	66 (65,34 %)	5 (5 %)
10	15 (14,85 %)	33 (32,6 %)
12	20 (19,8 %)	44 (43,5 %)
16	_	19 (28,01%)

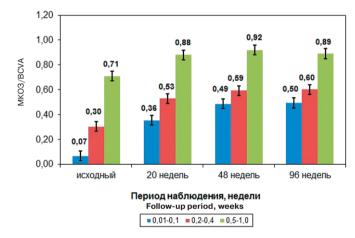
количество инъекций составило  $6,77\pm0,25$  со средним интервалом в 12 нед в  $85\,\%$  глаз.

Динамика МКОЗ в зависимости от исходных значений представлена на рисунке 2. Количество глаз с остротой зрения  $\geq 0.5$  увеличилось с 20 % на исходном уровне до 48 % на 48-й неделе (p = 0.013) и до 50 % на 96-й неделе, при этом 7 (6.98 %) пациентов достигли зрения 1.0 на последнем визите.

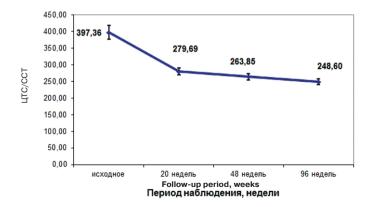
ЦТС снизилась с исходного уровня  $397,36\pm100,00$  до  $276,59\pm52,90$  мкм (-120,8 мкм) после 5 загрузочных инъекций,  $263,85\pm45,20$  мкм (-133,91 мкм) через год и до  $248,6\pm46,90$  мкм (-148,76 мкм) через 2 года. В группе с максимальной ЦТС > 500 мкм снижение параметра составило 307 (53,1%) мкм, в группе 300-500 мкм — 180,14 (70,54%) мкм, менее 300 мкм — 25,9 (10,14%) мкм. Динамика изменения ЦТС представлена на рисунке 3.

Анализ ОКТ биомаркеров показал следующие результаты: резорбция отслойки нейроэпителия сетчатки (ОНЭС) наблюдалась в 84,16 % случаев уже после загрузочных инъекций и в 100% — к 48-й неделе наблюдения, при этом не обнаружено статистически значимого отличия степени снижения ЦТС от общей группы пациентов. Показана обратная зависимость исходной и финальной остроты зрения от наличия ОНЭ (-0,39, p < 0,01).

При оценке резорбции интраретинальной жидкости и интраретинальных кист (ИРК) в зависимости от их количества и размеров обращает на себя внимание выраженная положительная динамика уже после 5 загрузочных инъекций с уменьшением количества ИРК и сокращением их разме-



**Puc. 2.** Динамика МКОЗ в зависимости от исходного значения **Fig. 2.** Dynamics of BCVA depending on the initial value



**Рис. 3.** Динамика ЦТС в период наблюдения **Fig. 3.** Central macular thickness dynamics during the observation period

ров во всех группах. К концу периода наблюдения только в 10~% глаз отмечено наличие ИРК < 250 мкм и в 6~% - 250 - 500 мкм, лишь у одного пациента сохранилась киста размером > 500 мкм. Отмечены сильные корреляционные обратные связи между исходным наличием ИРК средних и больших размеров и остротой зрения как исходной, так и финальной (-0.35 и -0.42, р < 0.01). По мере разрешения макулярного отека на фоне антивазопролиферативной терапии отмечена резорбция гиперрефлективных фокусов: от 91~% глаз, где они исходно визуализированы, до 46~% после фазы загрузки и до 11~% глаз к 96-й неделе со среднего значения  $28.42 \pm 12.20$  до  $17.8 \pm 49.11$  преимущественно в группе с их количеством > 20 (р < 0.01).

Нарушение целостности EZ исходно диагностировано в 17 (16,8 %) глазах, к 96-й неделе произошло ее полное восстановление в 13 (12,87 %) глазах, в 4 (3,96 %) отмечено уменьшение размеров дефекта и в 2 (1,98 %) глазах динамика не зарегистрирована.

Дезорганизация внутренних слоев сетчатки (DRIL) наблюдалась в 31 (30,69 %) случае до лечения ингибиторами ангиогенеза и сохранялась в 11 (10,89 %) глазах после 2 лет терапии. Необходимо отметить, что при значимом снижении ЦТС в общей группе после загрузочной фазы на 120 мкм у пациентов с DRIL снижение составило 90,8 мкм, 103,54 мкм через год и 108,76 мкм через 2 года, что ниже показателей общей группы на 29,2, 30,37 и 40 мкм соответственно (р < 0,005). При этом, несмотря на то, что пациенты имели самое высокое количество инъекций в первый год — 8,4  $\pm$  0,2, а во второй год — 6,4  $\pm$  1,3 с максимальным интервалом 10 нед, полного восстановления структуры внутренних отделов не удалось достичь в 11 (10,9 %) глазах.

В нашем исследовании обнаружена сильная обратная корреляционная связь между исходными, финальными показателями остроты зрения и наличием дезорганизации наружных (-0,47; p < 0,005) и внутренних слоев сетчатки (-0,45; p < 0,01). Пациенты с DRIL имели минимальные функциональные показатели в своих группах.

# ОБСУЖДЕНИЕ

Фиксированное введение ингибиторов ангиогенеза является наиболее эффективным режимом лечения ДМО, но его невозможно применять для долгосрочного лечения в реальной клинической практике. Оптимальным представляется режим Т & Е. Анализ наших результатов эффективности 2-летней терапии в режиме Т & Е при лечении ДМО препаратом Афлиберцепт продемонстрировал повышение функциональных показателей у 100 % пациентов, среднее значение МКОЗ увеличилось на 0,33 (113,7 %), при этом более чем на 3 строки в 39 (38,61 %) глазах со средним количеством инъекций 12,87 ± 3,50. Полученное улучшение функциональных результатов сопоставимо с результатами использования фиксированных режимов (2 мг афлиберцепта каждые 8 нед) в исследованиях VIVID (+9,4 буквы) и VISTA (+11,1 буквы) и режиме Т & Едля ранибизумаба (+9,6 буквы для TREX-DME) [7, 8]. Количество инъекций на первом году, включая 5 загрузочных, составило  $7.78 \pm 1.20$ , что соответствует VIVID (8.7) и VISTA (8.4) [7]. Следует отметить, что в группе с низкими функциональными показателями количество инъекций было максимальным —  $8.18 \pm 0.11$ , в отличие от группы с высокой остротой зрения (0,5-1,0), где количество инъекций составило 6,77 ± 0,25 со средним интервалом 12 нед в 85 % глаз. На 2-й год количество инъекций снизилось до  $5.09 \pm 1.50$ , учитывая тот факт, что только 5 % глаз получали анти-VEGF терапию в фиксированном режиме и нам не удалось продлить интервал более чем на 8 нед. В 44 (43,5%) случаях интервал составил 12 нед и в 19 (28 %) — 16 нед, в 33 (32,6 %) случаях к концу 2-го года наблюдения продолжали лечение с интервалом 10 нед. Полученные результаты согласуются с результатами протокола «T», показавшего, что при низком уровне остроты зрения с большей вероятностью может быть достигнута максимальная прибавка, но с меньшей вероятностью возможно достижение его максимальных значений [9].

Широко признанный и доказанный факт возможности использования динамики ЦТС для мониторинга и оценки эффективности антиангиогенной терапии у пациентов с ДМО подтвержден многочисленными исследованиями лечения ранибизумабом, триамцинолоном и лазерного лечения [10]. Крупный метаанализ L. Zhang и соавт. [11] показал преимущества интравитреального введения афлиберцепта для снижения ЦТС, в том числе и при долгосрочном наблюдении, что подтверждают полученные нами данные снижения ЦТС в 100 % случаев. Показаны сильные корреляционные связи между толщиной сетчатки и исходным функциональным состоянием, но в связи с широким и углубленным изучением биомаркеров активности заболевания эта характеристика стала одним из критериев наряду с другими не менее важными прогностическими факторами.

Необходимо отметить отсутствие случаев ухудшения зрительных функций и отрицательной динамики по данным ОКТ, которые отражают достижение анатомических параметров макулярного профиля и резорбцию патологических биомаркеров активности ДМО. В 100 % глаз отмечена положительная динамика, но степень ее выраженности была различной, она коррелировала с показателями остроты зрения и влияла на конечный функциональный результат. Анализ влияния различных биомаркеров на степень ответа на антиангиогенную терапию не являлся целью этого исследования, но динамика изменения показателей в ходе лечения оценивалась, поскольку являлась одним из критериев определения показаний для увеличения интервала между инъекциями.

Серозная ОНЭС представляет собой отслоение нейросенсорной сетчатки от пигментного эпителия, отображается в виде скопления субретинальной жидкости, что коррелирует с высокой концентрацией воспалительных цитокинов в стекловидном теле. ОНЭС связана с нарушением как фоторецепторного слоя, так и наружной пограничной мембраны, что определяет ее сильную корреляцию с низкими функциональными показателями у пациентов, получавших анти-VEGF терапию [12]. Анализ большого количества глаз с ДМО и наличием или отсутствием ОНЭС показал корреляции с ЦТС, большим количеством гиперрефлективных фокусов (ГРФ) и нарушением целостности эллипсоидной зоны [13]. В нашем исследовании ОНЭС, сопровождавшаяся низкой остротой зрения (< 0,1 более чем 45 % глаз в группе), исходно зарегистрирована в 80 % глаз. В 97 (96,03 %) глазах диагностированы ГРФ, в 30 (29,7 %) глазах их количество составило > 20, все 100 % глаз с деструкцией ЕZ сопровождались наличием ОНЭС.

Достаточно большое значение в последнее время уделяется наличию интраретинальной жидкости и ИРК. При ДМО эти цистоидные пространства могут быть связаны со специфическими слоями внутри сетчатки. R. Antcliff и соавт. [14] показали, что внутренний и наружный плексиформные слои оказывают физическое сопротивление движению жидкости. Но изменения обычно не ограничиваются только одним слоем, а затрагивают несколько слоев одновременно. В нашем исследовании 83,3 % всех пациентов имели кисты в наружном ядерном слое, при этом у большинства их размер составлял ≥ 200 мкм, что может быть призна-

ком длительного течения макулярного отека. L. Reznicek и соавт. [15] показали, что большие кисты отрицательно влияют на функцию макулы (результаты микропериметрии) и могут быть прогностическим фактором худшего функционального ответа. Согласно результатам исследования Т. Murakami и соавт. [16], кистоидные изменения под наружным плексиформным слоем являются фактором риска нарушения целостности соединения сегментов фоторецепторов и тем самым серьезного необратимого воздействия на центральные зрительные функции. В нашем исследовании ни размер, ни расположение ИРК не повлияли на функциональный результат. По-видимому, для высокой МКОЗ решающее значение имеет не только абсолютный размер и объем кисты, но и оставшаяся ткань между кистами в центральных отделах макулы. При этом в группе пациентов с кистами размером 200-500 мкм показана сильная корреляционная связь с количеством инъекций, потребовавшихся для купирования активности процесса.

Мы проанализировали влияние DRIL на количество инъекций при попытке продления интервалов лечения. J. Sun и соавт. [17] определили DRIL как важный биомаркер. сильно коррелирующий с МКОЗ как до начала лечения, так и в его процессе. В текушем исследовании мы получили статистически значимую разницу в исходной МКОЗ между глазами с DRIL и без нее. Исходное наличие DRIL предсказуемо определяло худший визуальный результат в конце наблюдения. Анализируя изменение DRIL с течением времени, S. Radwan и соавт. [18] показали плохой прогноз по зрению в глазах с расширением площади и размеров DRIL. Несмотря на отсутствие в нашем исследовании пациентов с увеличением и расширением зоны дезорганизации в течение периода наблюдения, нами получена корреляционная связь этого показателя с увеличением количества инъекций и невозможностью удлинения интервала в 5 % глаз и более 10 нед в остальных случаях. Это, очевидно, подчеркивает хронический характер процесса и может стать предметом дальнейших исследований по доказательству роли данного маркера как признака персистенции макулярного отека и одного из неблагоприятных прогностических факторов. Наши результаты косвенно подтверждают утверждения К. Joltikov и соавт. [19], показавших влияние гипергликемии на снижение функции сетчатки и охарактеризовавших DRIL как следствие СД на клеточном уровне, развивающееся уже на ранних стадиях ДР.

Гиперрефлективные фокусы, связанные с экстравазацией липопротеинов после разрушения внутреннего гематоретинального барьера на начальных этапах развития интраретинальных твердых экссудатов, в нашем исследовании обнаружены в большинстве глаз (90 %). При этом получена корреляционная связь между более высокой остротой зрения и толщиной сетчатки в случае их меньшего количества или отсутствия. Следует отметить, что резорбция и исчезновение этих фокусов сопровождались повышением остроты зрения, но влияния на количество инъекций не было обнаружено.

Наличие дефектов целостности EZ наблюдалось в 17 % глаз и зависело от длительности течения СД и, очевидно, длительности макулярного отека. Обнаружено, что МКОЗ сильнее коррелирует с EZ, чем с ЦТС. Это согласуется с утверждениями Y. Могі и соавт. [20], показавшими, что улучшение МКОЗ коррелировало с сокращением дефектов EZ через 12 мес у 62 пациентов с ДМО, получавших интравитреальные инъекции ранибизумаба (r = -0.43, P < 0.001). Авторы пришли к выводу, что восстановление фоторецепторов способствует улучшению МКОЗ независимо от восстановления анатомического профиля сетчатки. Ранее нами

была показана взаимосвязь между целостностью соединения внутреннего и внешнего сегментов фоторецепторов (IS/OS) по ОКТ и остротой зрения и был сделан вывод о прогностическом значении статуса фоторецепторов и возможного восстановления их целостности для восстановления зрения у пациентов с ДМО при лечении ингибиторами ангиогенеза [21]. В текущем исследовании получено подтверждение этой корреляции в течение более длительного периода наблюдения (~ 96 нед).

Таким образом, результаты 2-летнего исследования эффективности афлиберцепта при ДМО, проведенного в рутинной клинической практике у пациентов, которые ранее не получали анти-VEGF терапию, продемонстрировали не только высокую клиническую эффективность препарата, подтвердив результаты крупных рандомизированных исследований, но и показали возможность использования режима Т & Е с сохранением сопоставимых функциональных результатов. Гибкое планирование количества интравитреальных инъекций во 2-й год позволило избежать избыточного лечения без снижения ожидаемой эффективности. Индивидуальный подход, основанный на контроле за состоянием активности процесса по данным ОКТ с возможностью удлинения интервалов между инъекциями в каждом конкретном случае, должен стать определяющим при выработке плана лечения пациентов.

# Jumepamypa/References

- Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F., et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017; 237 (4): 185–222. https://doi.org/10.1159/000458539
- Ross E., Hutton D., Stein J., Bressler N., Jampol L., Glassman A. Costeffectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for diabetic macular edema treatment. JAMA Ophthalmol. 2016; 134 (8): 888. https://doi. org/10.1001/jamaophthalmol.2016.1669
- Липатов Д.В., Льшканец О.И. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (4): 128. [Lipatov D., Lyshkanets O. Intravitreal therapy of diabetic macular edema in Russian Federation: current state of the problem. Vestnik oftal'mologii. 2019; 135 (4): 128–39.] https://doi.org/10.17116/oftalma2019135041128
- Wells J., Glassman A., Ayala A., et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2016; 123 (6): 1351–9. doi. org/10.1016/j.ophtha.2016.02.022
- Ohji M., Takahashi K., Okada A., Y., et al. Efficacy and safety of intravitreal Aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR. Adv. Ther. 2020; 37 (3): 1173–87. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01236-x
- Санторо Э.Ю. Опыт применения афлиберцепта в лечении диабетического макулярного отека по стандартному протоколу в реальной клинической практике. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (4): 80-5.
   [Santoro E. Yu. Experience of using Aflibercept in diabetic macular edema treatment: data from routine clinical practice. Russian ophthalmological journal.

- 2018; 11 (4): 80-5 (in Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-80-85
- Heier J., Korobelnik J., Brown D., et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2016; 123 (11): 2376–85. https://doi. org/10.1016/j.ophtha.2016.07.032
- Brown D., Schmidt-Erfurth U., Do D., et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2015; 122 (10): 2044–52. https://doi. org/10.1016/j.ophtha.2015.06.017
- Bressler S., Ayala A., Bressler N., et al. Persistent macular thickening after Ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. JAMA Ophthalmol. 2016; 134 (3): 278. https://doi.org/10.1001/ jamaophthalmol.2015.5346
- Bressler N., Odia I., Maguire M., et al. Association between change in visual acuity and change in central subfield thickness during treatment of diabetic macular edema in participants randomized to Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab. JAMA Ophthalmol. 2019; 137 (9): 977. https://doi.org/10.1001/ jamaophthalmol.2019.1963
- Zhang L., Wang W., Gao Y., Lan J., Xie L. The efficacy and safety of current treatments in diabetic macular edema: a systematic review and network metaanalysis. PLoS One. 2016; 11 (7): e0159553. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0159553
- 12. Wykoff C., Ou W., Khurana R., et al. Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. Br. Journ. Ophthalmol. 2017; 102 (5): 631–6. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310941
- Vujosevic S., Bini S., Torresin T., et al. Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes. Retina. 2017; 37 (6): 1092–103. https://doi.org/10.1097/ iae.0000000000001304
- Antcliff R. Hydraulic conductivity of fixed retinal tissue after sequential excimer laser ablation. Archives of Ophthalmology. 2001; 119 (4): 539. doi.org/10.1001/ archopht.119.4.539
- Reznicek L., Cserhati S., Seidensticker F., et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. Acta Ophthalmol. 2013; 91 (7): e529-e536. https:// doi.org/10.1111/aos.12153
- Murakami T., Nishijima K., Akagi T., et al. Optical Coherence Tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema. Invest. Opthalmol. Vis. Sci. 2012; 53 (3): 1506. https://doi.org/10.1167/iovs.11-9231
- Sun J., Radwan S., Soliman A., et al. Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema. Diabetes. 2015; 64 (7): 2560–70. https://doi.org/10.2337/db14-0782
- Radwan S., Soliman A., Tokarev J., et al. Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema. JAMA Ophthalmol. 2015; 133 (7): 820. https://doi.org/10.1001/ jamaophthalmol.2015.0972
- Joltikov K., Sesi C., de Castro V., et al. Disorganization of retinal inner layers (DRIL) and neuroretinal dysfunction in early diabetic retinopathy. Invest. Opthalmol. Vis. Sci. 2018; 59 (13): 5481. https://doi.org/10.1167/iovs.18-24955
- Mori Y., Suzuma K., Uji A., et al. Restoration of foveal photoreceptors after intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema. Sci. Rep. 2016; 6 (1). https://doi.org/10.1038/srep39161
- Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С., Сайфуллина И.Ф., Пустовая Г.Г. Клинические параллели состояния фоторецепторов сетчатки и восстановления зрительных функций при диабетическом макулярном отеке. Вестник офтальмологии. 2017; 133 (1): 11—8. [Fursova A., Chubar' N., Tarasov M., Sayfullina I., Pustovaya G. Clinical associations between photoreceptor status and visual outcomes in diabetic macular edema. Vestnik oftal mologii. 2017; 133 (1): 11—8]. https://doi.org/10.17116/oftalma2017133111-18

**Вклад авторов в работу:** А.Ж. Фурсова — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста; А.С. Дербенева — статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Ю.А. Гамза — написание текста, редактирование; М.С. Тарасов, М.А. Васильева, Н.В. Чубарь — редактирование.

**Author's contribution:** A.Zh. Fursova — design of the study, clinical examinations, writing and editing the article; A.S. Derbeneva — clinical examinations, data processing writing and editing the article; J.A. Gamza — writing and editing the article; M.S. Tarasov, M.A. Vasil'eva, N.V. Chubar — editing the article.

Поступила: 02.02.2021. Переработана: 19.02.2021. Принята к печати: 20.02.2021 Originally received: 02.02.2021. Final revision: 19.02.2021. Accepted: 20.02.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ ABTOPAX / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

- <sup>1</sup> ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия
- <sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия
- **Анжелла Жановна Фурсова** д-р мед. наук, зав. офтальмологическим отделением $^1$ , зав. кафедрой офтальмологии $^2$
- **Анна Сергеевна Дербенева** врач-офтальмолог<sup>1</sup>, ассистент кафедры офтальмологии<sup>2</sup>
- **Михаил Сергеевич Тарасов** врач-офтальмолог $^{1}$ , ассистент кафедры офтальмологии $^{2}$
- **Мария Андреевна Васильева** врач-офтальмолог<sup>1</sup>
- **Юлия Александровна Гамза** ассистент кафедры офтальмологии<sup>2</sup> **Надежда Викторовна Чубарь** — врач-офтальмолог<sup>1</sup>
- Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова, anzhellafursova@yandex.ru

- <sup>1</sup> Novosibirsk State Region Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko str, Novosibirsk, 630087, Russia
- <sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
- **Anzhella Zh. Fursova** Dr. of Med. Sci., head of ophthalmology department<sup>1</sup>, head of chair of ophthalmology<sup>2</sup>
- **Anna S. Derbeneva** ophthalmologist<sup>1</sup>, assistant professor of chair of ophthalmology<sup>2</sup>
- Mikhail S. Tarasov ophthalmologist<sup>1</sup>, assistant professor of chair of ophthalmology<sup>2</sup>
- Maria A. Vasil'eva ophthalmologist<sup>1</sup>
- **Julia A. Gamza** assistant professor of chair of ophthalmology<sup>2</sup>
- Nadezhda V. Chubar ophthalmologist<sup>1</sup>
- Contact information: Anzhella Zh. Fursova, anzhellafursova@yandex.ru