

УДК 616.379-008.64-06:617.736-085.216.84-005.98-036.8

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.44>

<https://elibrary.ru/EAERCO>



Результаты лечения диабетического макулярного отека в зависимости от соблюдения режима антиангиогенной терапии в реальной клинической практике

Елена Александровна Дроздова^{1,2}, Ксения Николаевна Дашенко^{1,2},
Андрей Сергеевич Кузнецов^{1,2}, Теодор Тариелович Гезибейков^{1,2}✉

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Городская клиническая больница № 11, Челябинск, Россия

✉ gezibeykov@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Сахарный диабет (СД) — это хроническое заболевание, которое может привести к различным осложнениям, в т. ч. диабетической ретинопатии (ДР; может проявляться более чем у 30 % больных диабетом и часто осложняется диабетическим макулярным отеком (ДМО)). ДМО приводит к потере центрального зрения и снижает качество жизни. Существует несколько методов лечения ДР, включая лазерную коагуляцию сетчатки, интравитреальные инъекции антивазопролиферативных препаратов (анти-VEGF) и импланта дексаметазона, витреоретинальную хирургию.

Цель работы — оценить долгосрочные результаты лечения ДМО в зависимости от соблюдения режима анти-VEGF-терапии в офтальмоэндокринологическом центре Челябинска.

Материалы и методы. В исследование включено 76 пациентов с ДМО (23/76 (30,3 %) мужчины, 53/73 (69,7 %) женщины) в возрасте 64,4 [61,8; 70,0] лет. В общей выборке СД 1 типа установлен у 13/76 (17,1 %) пациентов, СД 2 типа — 63/76 (82,9 %); непролиферативная стадия ДР имела место у 51/76 (67,1 %) человека, пролиферативная — 25/76 (32,9 %).

Обсуждение. Наблюдаются увеличение максимально корригируемой остроты зрения и снижение толщины сетчатки после 3 загрузочных инъекций афлиберцепта. После 5-й инъекции — стабилизация морфометрических и функциональных результатов.

Заключение. Результаты проведенного исследования показывают, что эффективность лечения ДМО афлиберцептом достигается при пяти загрузочных инъекциях и регулярной терапии анти-VEGF-препаратом. При нерегулярном введении препарата улучшающий эффект не достигается, что может привести к негативному отношению к лечению и отказу от дальнейшего наблюдения.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, афлиберцепт, лазеркоагуляция, антивазопролиферативный фактор

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 15 сентября 2023 г.). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных и публикацию результатов исследования. Исследование соответствует положениям, изложенным в Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Результаты лечения диабетического макулярного отека в зависимости от соблюдения режима антиангиогенной терапии в реальной клинической практике/Е. А. Дроздова, К. Н. Дашенко, А. С. Кузнецов, Т. Т. Гезибейков//Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 44–55. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.44>. EDN: <https://elibrary.ru/EAERCO>.

Results of Diabetic Macular Edema Treatment Dependence on Adherence to Antiangiogenic Therapy in Real Clinical Practice

Elena A. Drozdova^{1,2}, Ksenia N. Dashenko^{1,2}, Andrey S. Kuznetsov^{1,2}, Teodor T. Gezibeykov^{1,2}✉

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² City Clinical Hospital No. 11 Chelyabinsk, Russia

✉ gezibeykov@mail.ru

Abstract

Relevance. Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that can lead to various complications, one of which is diabetic retinopathy (DR), which can occur in more than 30 % of diabetic patients and diabetic macular edema (DME), the most formidable complication of DR. DME results in loss of central vision and significantly reduces quality of life. There are several treatments for DR including laser retinal photocoagulation, intravitreal injections of antivasoproliferative drugs, dexamethasone implant, and vitreoretinal surgery.

The aim of the work is to evaluate long-term real results of diabetic macular edema treatment depending on adherence to anti-VEGF therapy in the ophthalmoeocrinological centre of Chelyabinsk city.

Materials and methods. 76 patients with DME (including 23/76 (30.3 %) men, 53/76 (69.7 %) women) aged 64.4 [61.8; 70.0] years. In the total sample of patients, type 1 DM was diagnosed in 13/76 (17.1 %) patients, type 2 DM — in 63/76 (82.9 %) patients; nonproliferative stage of DR occurred in 51/76 (67.1 %), proliferative — in 25/76 (32.9 %) patients.

Discussion. There was a significant increase in MCOS and a decrease in retinal thickness after 3 loading injections. Stabilization of morphometric and functional results was observed after the 5th injection.

Conclusion. The study shows that the efficacy of aflibercept treatment for DME is achieved with five loading injections and regular therapy. When the drug is not administered regularly, the improving effect is not achieved, which may lead to a negative attitude to treatment and withdrawal from further follow-up.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic macular oedema, aflibercept, laser photocoagulation, antivasoproliferative factor

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

Conformity with the principles of ethics. The research was approved by the Local Ethical Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 9 dated 15 September 2023). All patients signed informed voluntary consent for participation in the study, processing of personal data and publication of the study results. This study complies with the provisions set out in the Declaration of Helsinki.

For citation: Drozdova EA, Dashenko KN, Kuznetsov AS, Gezibeykov TT. Results of diabetic macular edema treatment dependence on adherence to antiangiogenic therapy in real clinical practice. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(2):44–55. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.44>. EDN: <https://elibrary.ru/EAERCO>.

© Дроздова Е. А., Дашенко К. Н., Кузнецов А. С., Гезибейков Т. Т., 2025

© Drozdova E. A., Dashenko K. N., Kuznetsov A. S., Gezibeykov T. T., 2025

Список сокращений

ДМО — диабетический макулярный отек

ДР — диабетическая ретинопатия

ИВИ — интравитреальные инъекции

ИРЖ — интравитреальная жидкость

ЛК — лазерная коагуляция

МКОЗ — максимально корригированная острота зрения

ОМ — объем макулы

СД — сахарный диабет

СРЖ — субретиальная жидкость

ЦТС — центральная толщина сетчатки

COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 г. (англ. Coronavirus Disease 2019)

DRCR.net — сеть клинических исследований диабетической ретинопатии (англ. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network)

ETDRS — лечение диабетической ретинопатии на ранней стадии (англ. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

Me — медиана (англ. Median)

PRN — режим терапии «по потребности» (англ. Pro Re Nata)

Q₁ & Q₃ — 1-й и 3-й квартили (англ. 1st and 3rd Quartiles)

T&E — режим терапии «лечить и увеличивать интервал» (англ. Treat-and-Extend)

VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста (англ. Vascular Endothelial Growth Factor)

VISTA — исследование интравитреального введения афлиберцепта у пациентов с диабетическим макулярным отеком (англ. Study of Intravitreal Aflibercept Injection (IAI; EYLEA®; BAY86-5321) in Patients with Diabetic Macular Edema)

VIVID — интравитреальное введение афлиберцепта при нарушении зрения из-за диабетического макулярного отека (англ. Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME)

Введение

Сахарный диабет (СД) на протяжении многих лет остается одной из наиболее значимых проблем медицины ввиду высокой распространенности и неуклонного роста количества пациентов, развития различных осложнений, включая поражение органа зрения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире с диагнозом СД зарегистрировано более 537 млн человек [1], а в России на 2024 г. насчитывается более 5,1 млн человек [2]. Офтальмологические проявления в виде диабетической ретинопатии (ДР) развиваются более чем у трети пациентов с СД [3], в среднем около 13 % пациентов с ДР страдает от диабетического макулярного отека (ДМО), который может возникнуть на любой стадии ДР, приводит к потере центрального зрения и снижает качество жизни пациентов [4–6].

Существенными факторами, способствующими возникновению и прогрессированию ДР, являются продолжительное течение СД, повышенный уровень глюкозы, повышенное артериальное давление, нарушение липидного обмена и ряд других [7–9]. В ответ на хроническую гипергликемию запускаются патологические механизмы, включая оксидативный стресс, повышение факторов воспаления и сосудистых факторов роста. Критичное повышение сосудистого эндотелиального фактора роста (англ. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) рассматривается как один из ключевых механизмов повреждения гематоофтальмического барьера, в результате которого в макулярной зоне сетчатки накапливается интравитреальная и субретиальная жидкости, и повышенной проницаемости клеток эндотелия ретинальных сосудов [3, 9].

В связи с этим в настоящее время в качестве первой линии терапии ДМО рекомендуются интравитреальные инъекции (ИВИ) антивазопролиферативных (анти-VEGF) препаратов, а при наличии ряда показаний глюкокортикостероиды [10]. Место лазерной коагуляции (ЛК) в макулярной зоне в настоящее время минимально ввиду ее деструктив-

ного действия на сетчатку. Результаты показывают, что анти-VEGF-препараты превосходят результаты ЛК и приводит к повышению максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), снижению центральной толщины сетчатки (ЦТС) и стабилизации результатов [11]. На территории России в настоящее время для лечения ДМО зарегистрировано четыре антивазопролиферативных препарата: ранибизумаб, бrolуцизумаб, афлиберцепт и фарицимаб [12, 13]. Однако наиболее широко распространенным и изученным на сегодня является афлиберцепт. Ранее на основании клинических исследований убедительно доказано, что даже при худших исходных уровнях МКОЗ афлиберцепт более эффективен в лечении ДМО в сравнении с ранибизумабом и бевацизумабом, что позволило далее применять его в качестве эталона сравнения при исследовании новых антивазопролиферативных молекул [14–18]. Интравитреальное введение афлиберцепта является эффективным методом лечения ДМО и позволяет добиться первичного ответа у большинства пациентов [19]. Опубликованные результаты применения препарата в реальной клинической практике основаны на соблюдении рекомендованного в клинических исследованиях (DRCR.net¹ протокол Т) режима 5 загрузочных инъекций и дальнейшего регулярного продолжения лечения в режиме «лечить и увеличивать интервал» (англ. Treat-and-Extend, T&E) [20, 21]. Однако в реальной клинической практике в силу различных обстоятельств нередко пациентам выполняется 1 или несколько нерегулярных ИВИ различных антивазопролиферативных препаратов, что создает иллюзию лечения и формирует неоправданные ожидания у пациентов и медицинских работников.

Цель работы — оценить долгосрочные результаты лечения ДМО в зависимости от соблюдения режима анти-VEGF-терапии в офтальмоэндокринологическом центре Челябинска.

Материалы и методы

Клиническое исследование выполнено на базе офтальмоэндокринологического центра городской клинической больницы № 11 (Челябинск). Методом сплошной выборки из электронной базы отобрано 76 пациентов с ДМО (23/76 (30,3 %) мужчины, 53/76 (69,7 %) женщины) в возрасте 64,4 [61,8; 70,0] лет. В общей выборке СД 1 типа установлен у 13/76 (17,1 %) пациентов, СД 2 типа — 63/76 (82,9 %); непролиферативная стадия ДР имела место у 51/76 (67,1 %) человека, пролиферативная — 25/76 (32,9 %). Все пациенты находились под наблюдением эндокринолога и получали необходимую системную терапию. Исследование включало в себя ретроспективный и проспективный этапы. При офтальмологическом обследовании пациентам проводились визометрия с определением МКОЗ по Снеллену, тонометрия, биомикроскопия и офтальмоскопия с мидриазом. Оптическая когерентная томография сетчатки выполнена на томографе DRI OCT Triton Topcon (Topcon, Япония) с применением протокола 5 загрузочных инъекций с фокусом на фовеа; расчет ЦТС, объем макулы (ОМ) выполнялись в автоматическом режиме; высота интравитреальной (ИВЖ) и субретинальной жидкостей (СРЖ) оценивалась в ручном режиме.

Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет, наличие клинически значимого ДМО согласно критериям ETDRS² [12]. Критерии исключения: перенесенный инфаркт, инсульт менее 6 мес. до исследования, наличие сопутствующих офтальмологических заболеваний (миопии высокой степени, увеита, глаукомы и т. д.).

¹ DRCR.net — сеть клинических исследований диабетической ретинопатии (англ. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network).

² ETDRS — лечение диабетической ретинопатии на ранней стадии (англ. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

При первичной диагностике ДМО всем пациентам планировалось ИВИ афлиберцепта (2 мг (0,05 мл); Eylea, Regeneron Pharmaceuticals Inc., США) согласно инструкции и существующим рекомендациям. Однако в связи с различными причинами, включая период пандемии COVID-19¹, у части пациентов схема была нарушена. В зависимости от соблюдения режима терапии пациенты разделены на две группы:

- 1) 50/76 (65,8 %) человек, которым выполнено 5 ежемесячных загрузочных инъекций афлиберцепта, далее 6-я инъекция через 2 мес., 7-я — индивидуально через 2–3 мес., всего 7 инъекций за 1-й год. На 2-й г. пациенты получали по 3–4 инъекции (1 раз в 3–4 мес.), 3-й — по 3 инъекции (раз в 4 мес.);
- 2) 26/76 (34,2 %) пациентов, которые по разным обстоятельствам не смогли получить загрузочные инъекции, инъекции получали хаотично от 1 до 4 в течение 1 года, в среднем 3,8 инъекций.

Включенные в группы пациенты не различались по возрасту, уровню гликированного гемоглобина, МКОЗ, а также морфометрическим параметрам сетчатки (ЦТС). По поводу пролиферативной ДР ранее, не менее 6 мес. до начала терапии ДМО, выполнена панретинальная ЛК сетчатки. У пациентов 1-й группы ЛК сетчатки в макуле не выполнялась; 2-й — в 21/26 (80,7 %) случае ЛК в макуле проведена после 1–2 ИВИ афлиберцепта и спустя 4–6 мес. после нарушения режима при очередной явке на осмотр.

Продолжительность наблюдения пациентов 1-й группы составила 3 года (156 недель); 2-й — 1 год (52 недели).

Статистическая обработка выполнена с помощью программного обеспечения Jamovi (2.6.24). В связи с тем, что распределение признаков отличалось от нормального закона, использовались методы непараметрической статистики. Для проверки гипотезы о соответствии признаков нормальному закону применен критерий Шапиро — Уилка. В качестве характеристик описательных статистик количественных данных использованы медианы (*англ.* Median, Me), 1-й и 3-й квартили (*англ.* 1st and 3rd Quartiles, Q_1 & Q_3) — Me [Q_1 ; Q_3]. При сравнении 2 несвязанных групп по количественным признакам использован критерий Манна — Уитни; 3 и более связанных групп по количественным признакам — критерий Фридмана с последующими попарными сравнениями 2 связанных выборок при помощи критерия Дарбина — Коновера. Для описания качественных признаков рассчитаны абсолютная и относительная частоты (в %); сравнение двух несвязанных групп проведено при помощи χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера (если в таблице сопряженности были ячейки с ожидаемой частотой меньше 5). Различия считались достоверными при $p < 0,050$.

Результаты

При оценке функционального результата выявлено, что МКОЗ в обеих группах до начала лечения была сопоставима: в 1-й — 0,18 [0,10; 0,20], 2-й — 0,28 [0,10; 0,40] ($p = 0,185$). Медиана МКОЗ через 6 мес. после начала терапии у пациентов в 1-й группе составила 0,50 [0,42; 0,62], 2-й — 0,25 [0,10; 0,40]; через 1 год после начала терапии в 1-й — 0,50 [0,40; 0,53], 2-й — 0,20 [0,09; 0,30]. По полученным данным выявлены статистически значимые различия МКОЗ между группами ($p < 0,010$).

Наибольшие улучшения МКОЗ наблюдались у пациентов 1-й группы (наблюдались в течение 3 лет и регулярно получали инъекции анти-VEGF-препарата афлиберцепта): уже

¹ COVID-19 — коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019).

после 1-й инъекции Ме МКОЗ составила 0,30 [0,20; 0,40], отмечено повышение, но наибольший прирост зафиксирован после 3 загрузочных инъекций (0,50 [0,40; 0,55]), после 5-й отмечалась стабилизация остроты зрения (0,50 [0,41; 0,60]). Через 6 мес. после начала терапии МКОЗ увеличилась с 0,18 [0,10; 0,20] до 0,52 [0,40; 0,60] от исходного ($p < 0,010$). При последующем лечении и наблюдении пациентов 1-й группы в течение 3 лет показатель МКОЗ был стабилен, усредненная прибавка от исходной составила 0,31 [0,30; 0,40].

Во 2-й группе (пациенты наблюдались в течение 1 года) МКОЗ статистически значимо не изменялась: через 6 мес. после начала лечения значение увеличилось с 0,28 [0,10; 0,40] до 0,29 [0,10; 0,40] мкм, что было статистически не значимо ($p = 0,556$); более того, отмечена тенденция к снижению остроты зрения — 0,20 [0,09; 0,30] к концу наблюдения.

На рис. 1 представлена динамика показателей МКОЗ у пациентов исследуемых групп.

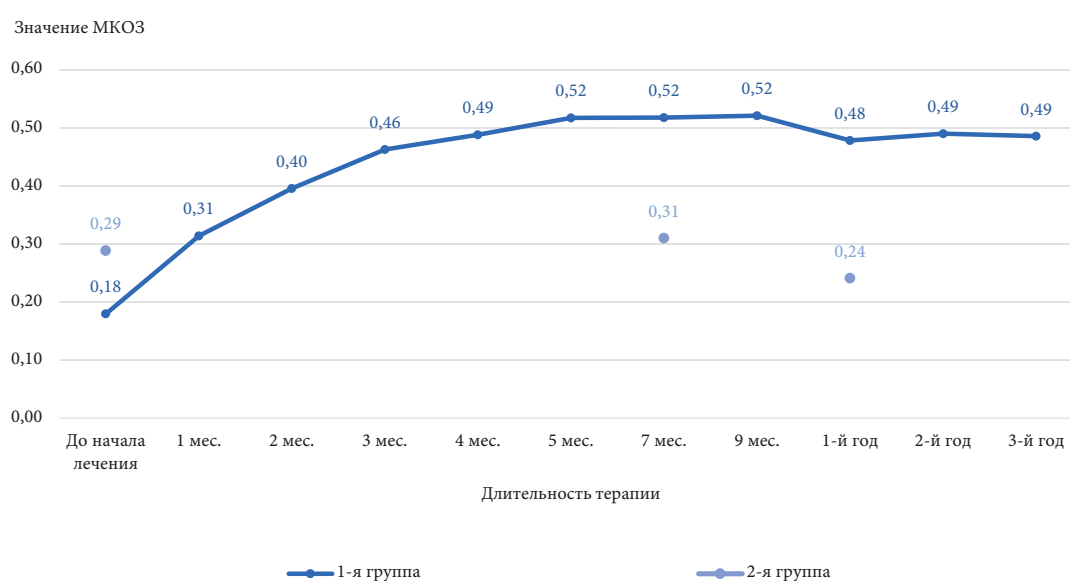


Рис. 1. Динамика Ме МКОЗ в исследуемых группах в процессе лечения

ИРЖ выявлена у 73/76 (96,1 %) пациентов, в т. ч. в 1-й группе у 48/50 (96,0 %), 2-й группе у 25/26 (96,2 %). Группы сопоставимы по этому признаку ($p = 0,999$). Через 6 мес. произошло уменьшение объема кист (в 1-й группе высота ИРЖ уменьшилась у 41/50 (82,0 %), во 2-й — 5/26 (19,2 %)), различия статистически значимы между 2 группами ($p < 0,010$). Через 1 год наблюдалось дальнейшее снижение высоты ИРЖ в 1-й группе, но полного высушивания не произошло, у 17/50 (34,0 %) человек ИРЖ сохранялась, во 2-й — 15/26 (57,7 %); разница между группами статистически значима ($p < 0,050$).

СРЖ исходно выявлена у 24/76 (31,6 %) пациентов, из них 16/50 (32,0 %) в 1-й группе и 8/26 (30,8 %) во 2-й, статистических различий не выявлено ($p = 0,913$). Полная резорбция СРЖ у 16/50 (32,0 %) пациентов 1-й группы произошла после 2 инъекций афлиберцепта (со 126,50 мкм [105,50; 218,20] до 0 мкм), и результат сохранялся в течение всего периода наблюдения ($p < 0,050$). Во 2-й группе достоверно показатель СРЖ снижался в течение первых 6 мес. (со 112,00 [83,20; 184,00] до 9,90 [6,80; 12,10]), но у 2/26 (7,7 %) СРЖ сохранялась, что статистически значимо в сравнении с пациентами 1-й группы ($p < 0,050$). В течение следующих 6 мес. СРЖ выявлена у 7/26 (26,9 %) человек (в отличие от пациентов 1-й группы), разница между группами значимая ($p < 0,001$).

Результаты анализа, проведенного с качественными (бинарными) данными, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты анализа, проведенного с качественными (бинарными данными) ИРЖ и СРЖ, абс. (отн.)

Показатель	1-я группа (n = 50)			2-я группа (n = 26)			p (χ^2)
	До	Через 6 мес.	Через 1 год	До	Через 6 мес.	Через 1 год	
	1	2	3	4	5	6	
ИРЖ	48 (96,0)	9 (18,0)	17 (34,0)	25 (96,2)	21 (80,8)	15 (57,7)	$p_{1:4} = 0,999$ $p_{2:5} < 0,001$ $p_{3:6} = 0,047$
СРЖ	16 (32,0)	0 (0)	0 (0)	8 (30,8)	2 (7,7)	7 (26,9)	$p_{1:4} = 0,913$ $p_{2:5} = 0,047$ $p_{3:6} < 0,001$

В табл. 2 приведен анализ морфометрических показателей сетчатки в макуле в течение 1-го года лечения. У пациентов 1-й группы ЦТС достоверно постепенно уменьшалась до 5-й инъекции, после чего наблюдался период стабилизации процесса. При нерегулярном лечении у пациентов 2-й группы в течение года не получено достоверного уменьшения ЦТС.

Таблица 2

Динамика морфометрических показателей сетчатки в макулярной зоне у пациентов двух групп в течение года наблюдения, Me [Q₁; Q₃]

Показатель		1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 26)	p (кр. Манна — Уитни)
ЦТС, мкм	1. Исходно	561,5 [488,2; 638,7]	485,0 [361,0; 617,0]	0,185
	2. Через 24 недели	229,0 [202,0; 250,2]	385,5 [275,0; 505,5]	<0,001
	3. Через 48 недель	232,0 [190,5; 277,5]	452,0 [350,7; 611,2]	<0,001
	p (кр. Фридмана)	$p < 0,001$ $p_{1:2} < 0,001$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{2:3} = 0,652$	$p = 0,104$	—
ОМ, мкм ³	1. Исходно	10,7 [9,3; 11,6]	10,4 [9,6; 11,1]	0,178
	2. Через 24 недели	8,0 [7,9; 8,2]	9,4 [8,8; 10,3]	<0,001
	3. Через 48 недель	8,1 [7,75; 8,40]	9,48 [8,58; 10,66]	<0,001
	p (кр. Фридмана)	$p < 0,001$ $p_{1:2} < 0,001$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{2:3} = 0,202$	$p = 0,215$	—
ИРЖ, мкм	1. Исходно	286,0 [205,7; 391,2]	284,0 [187,0; 415,0]	0,825
	2. Через 24 недели	70,0 [58,0; 74,0]	227,0 [106,0; 328,0]	<0,001
	3. Через 48 недель	0 [0; 57,5]	153,0 [0; 314,0]	<0,001
	p (кр. Фридмана)	$p < 0,001$ $p_{1:2} < 0,001$ $p_{1:3} < 0,001$ $p_{2:3} = 0,176$	$p = 0,259$	—

Окончание табл. 2

Показатель		1-я группа (n = 50)	2-я группа (n = 26)	p (кр. Манна — Уитни)
СРЖ, мкм	1. Исходно	126,5 [105,5; 218,2]	112,0 [83,2; 184,0]	0,245
	2. Через 24 недели	0	9,9 [6,8; 12,1]	0,051
	3. Через 48 недель	0	26,8 [0; 38,2]	<0,001
	p (кр. Фридмана)	p < 0,001 p _{1:2} < 0,001 p _{1:3} < 0,001 p _{2:3} > 0,999	p < 0,050 p _{1:2} < 0,001 p _{1:3} < 0,001 p _{2:3} = 0,999	—

Из табл. 1 следует, что в 1-й группе через 24 недели (6 мес.) регулярной терапии Ме ЦТС снизилась в 2,5 раза от исходных показателей ($p < 0,001$), 48 недель — в 2,4 раза от исходной ($p < 0,001$); значимой разницы между показателями не выявлено ($p = 0,652$). Во 2-й группе Ме ЦТС снизилась в 1,2 раза через 24 недели от начала лечения, 48 недель — в 1,1 раза от исходных данных; указанные изменения статистически не значимы ($p = 0,104$). Ме ИРЖ в 1-й группе за первые 6 мес. терапии снизилась в 4 раза от исходной, а во 2-й — в 1,3 раза. Через 12 мес. положительный результат в 1-й группе сохранялся и был значимым в сравнении с исходным ($p < 0,001$); во 2-й — незначительное улучшение, ИРЖ снизилась в 1,8 раза от показателей до начала лечения, но эти изменения статистически не значимы ($p = 0,259$). СРЖ в 1-й группе пациентов полностью рассосалась уже после 2-й инъекции афлиберцепта; во 2-й группе Ме СРЖ снизилась в 11 раз за 24 недели наблюдения (статистически значимо, $p < 0,001$), но с 24 по 48 неделю Ме высоты СРЖ выросла в 2,8 раза (не значимо, $p = 0,999$).

Улучшение морфометрических показателей сетчатки наблюдалось в обеих группах пациентов после 1-й инъекции афлиберцепта, при этом Ме ЦТС снижалась в 2,7 раза ($p < 0,001$). Ме ОМ уменьшилась в 1,3 раза.

Максимальное уменьшение высоты ИРЖ в 1-й группе зафиксировано после 5-й инъекции — 256/319 мкм (80 %). Однако в 5/50 (10 %) случаях полной резорбции не произошло; ЦТС снизилась на 362 [286,0; 389] мкм, ОМ — на 2,67 [2,4; 3,3] мкм³, высота ИРЖ — на 223 [148,0; 310,0] мкм, высота СРЖ — на 154 [106,0; 218,0] мкм.

Динамическое наблюдение и регулярный мониторинг оптической когерентной томографии пациентам 1-й группы ежемесячно в 1-й год и в течение 3 лет представлен на рис. 2.

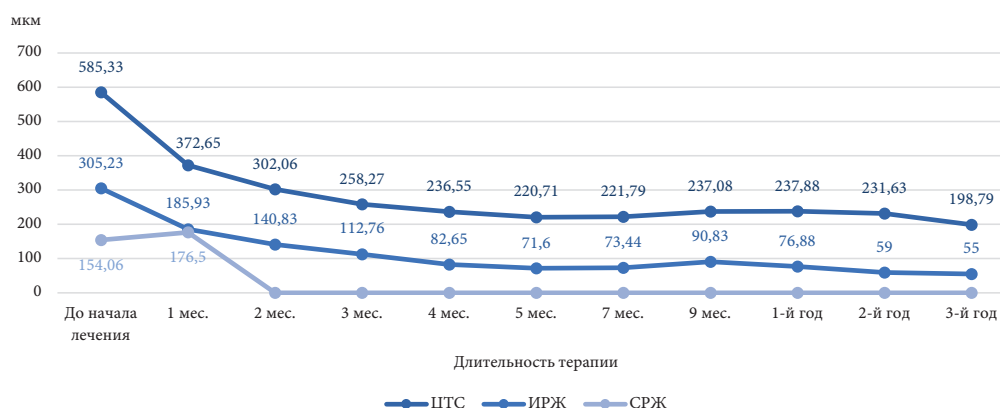


Рис. 2. Динамика морфометрических показателей сетчатки у пациентов 1-й группы

За 3 года наблюдения пациентов 1-й группы в среднем ЦТС снизилась на 385,0 [315,6; 454,4] мкм; ИРЖ сохранялась у 5/50 (10,0 %) человек, полного «высушивания» сетчатки не произошло, резорбция СРЖ осуществлена уже после 2-й инъекции у всех пациентов.

Обсуждение

Эффективность афлиберцепта в лечении ДМО ранее убедительно доказана в клинических исследованиях VIVID и VISTA¹, где показано, что 80 % пациентов достигают статистически значимого повышения зрения после 5 загрузочных инъекций афлиберцепта по 2 мг, что снижает риск недостаточной терапии. С учетом ключевой роли повышенного уровня VEGF в развитии ДМО рекомендуется применение непрерывной и агрессивной начальной антивазопролиферативной терапии [23]. Согласно протоколу T (DRCR.net), максимальный функциональный и анатомический результаты достигаются к 6-й инъекции, а полная резорбция жидкости наблюдается лишь у 13,5 % глаз после 3-й инъекции [24]. В дальнейшем рекомендуется применение режима терапии T&E, который по сравнению с режимом «по потребности» (*англ.* Pro Re Nata, PRN) позволяет сократить число рецидивов, частоты посещений пациентом клиники и улучшить приверженность больных к лечению. Последующие опубликованные результаты реальной клинической практики подтвердили эффективность такой тактики [25]. Тем не менее дискуссия о лечебных режимах, включая число инъекций, по истечении которых возможно оценить эффект терапии ДМО, активно продолжается, что, в частности, обусловлено рядом экономических проблем и проблемой доступности терапии в разных странах мира.

В нашем исследовании мы хотели проанализировать реальное состояние проблемы лечения ДМО на примере сплошной выборки пациентов, наблюдающихся в специализированном городском офтальмоэндокринологическом центре. В группе больных, получивших 5 загрузочных инъекций и продолживших дальнейшее наблюдение и лечение, получено статистически значимое повышение МКОЗ и снижение толщины сетчатки в макуле после 3 загрузочных инъекций, после 5-й отмечалась стабилизация остроты зрения. Полученные нами данные можно соотнести с результатами, опубликованными А.Ж. Фурсовой и др., касающиеся оценки клинической эффективности афлиберцепта в реальной клинической практике в течение 2 лет терапии. В результате пациенты получили в течение 1-го года терапии 7,78 [6,58; 8,60] инъекций афлиберцепта, 2-го — 4,82 [3,29; 5,13], что позволило увеличить интервал и сократить количество введений при сохранном функциональном и структурном результатах.

В нашем исследовании у пациентов 1-й группы после загрузочной фазы из 5 ежемесячных инъекций в последующем выполнено меньшее количество ИВИ афлиберцепта, что составило суммарно 7 введений в 1-й год лечения, во 2-й и 3-й годы лечения — 3–4 инъекции с интервалом 3–4 мес. Подобная тактика связана в первую очередь с реальными возможностями медицинской организации по наблюдению пациентов и обеспечением необходимого количества препарата. Во 2-м, 3-м годах лечения пациенты приглашались в клинику в плановом порядке 1 раз в 3 мес. для оценки состояния сетчатки, при необходимости — ИВИ препарата. Подобную схему лечения можно условно отнести к режиму PRN. Тем не менее,

¹ VIVID — интравитреальное введение афлиберцепта при нарушении зрения из-за диабетического макулярного отека (*англ.* Intravitreal Aflibercept Injection in Vision Impairment Due to DME); VISTA — исследование интравитреального введения афлиберцепта у пациентов с диабетическим макулярным отеком (*англ.* Study of Intravitreal Aflibercept Injection (IAI; EYLEA®; BAY86-5321) in Patients with Diabetic Macular Edema).

несмотря на увеличение интервала между инъекциями, регулярное их повторение в 1-й группе пациентов позволило удержать достигнутые в 1-й год терапии функциональные и анатомические результаты, что мы связываем с первоначальным подавлением VEGF путем ежемесячных 5 инъекций.

Во 2-й группе пациентов, получивших несколько нерегулярных инъекций, эффекта от такой терапии не наблюдалось. Обстоятельства, приведшие к нарушению режима терапии, были различны и включали в себя тяжесть течения СД и коморбидных заболеваний, нерегулярные поставки препаратов для ИВИ, неявка пациентов на запланированный осмотр и отказ от продолжения терапии. Немалое значение в период сбора материала сыграла пандемия COVID-19. В случае невозможности соблюдения графика загрузочных инъекций, дальнейшего наблюдения за пациентом и продолжения терапии, на наш взгляд, возможно, более целесообразно после выполнения 1–2 инъекций анти-VEGF-препарата для уменьшения толщины сетчатки в макуле и дальнейшего выполнения фокальной ЛК или по типу «решетки», согласно разработанным ранее методикам. Наиболее существенными остаются контакт с пациентом и регулярный мониторинг.

Заключение

Проведенное исследование доказывает, что эффективность лечения ДМО ИВИ афлиберцепта достигается при соблюдении режима 5 загрузочных инъекций и последующей регулярной терапии. Однако при возникновении сложностей экономического или организационного характера интервал между введением препарата может индивидуально увеличиваться во 2-й год лечения.

При разовой или нерегулярной постановке ИВИ афлиберцепта не удастся достичь улучшения и стабилизации процесса, что часто приводит к неоправданным ожиданиям; при отсутствии реального результата — к формированию негативного отношения к такому виду терапии и, как следствие отказу от дальнейшего наблюдения и лечения.

Список источников | References

1. Lipatov DV, Aleksandrova VK, Bessmertnaya EG, Tolkacheva AA, Smirnova NB, Chistyakov TA. Epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in Russia. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2024; 1(4):26–27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2024-4-26-27>.
2. Lipatov DV, Aleksandrova VK, Bessmertnaya EG, Tolkacheva AA, Smirnova NB, Chistyakov TA, et al. Epidemiology and prevalence of diabetic retinopathy in Russia — current state of the problem. *Russian National Ophthalmology Forum*. 2024;2(4):599–600. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/JMVISS>.
3. Ionkina IV, Zherebtsova OM, Grinev AG. Pathogenetic factors of formation of morphological forms of diabetic macular edema (literature review). *Medical Science and Education of the Urals*. 2020;21(3):131–135. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2020-21-3-131-135>.
4. Fursova AJ, Chubar NV, Tarasov MS, Nikulich IE, Vasilieva MA, Gusarevich OG. Antiangiogenic therapy of diabetic macular oedema. From theory to clinical practice. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2018; 134(2):12–22. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134212-22>.
5. Amirov AN, Abdulaeva EA, Minkhuzina EL. Diabetic macular oedema: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical picture, treatment. *Kazan Medical Journal*. 2015;96(1):70–76. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-070>.
6. Vorobeva IV. Modern approach to early diagnosis and pathogenetic treatment of diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2016;132(5):60–67. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132560-67>.
7. Ionkina IV, Zherebtsova OM, Grinev AG. Clinico-anamnestic and morphological features of diabetic macular edema development. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019;16(3):51–54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-3-51-54>.

8. Filippov VM, Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Sidamonidze AL. Modern concepts of pathogenesis of diabetic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(5–2):306–313. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052306>.
9. Budzinskaya MV, Lipatov DV, Pavlov VG, Petrachkov DV. Biomarkers of diabetic retinopathy. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):88–94. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/DM10045>.
10. Bikbov MM, Zainullin RM, Kudoyarova KI, Kalanov MR. Efficacy of intravitreal dexamethasone implant as a starting monotherapy and when switching from an anti-VEGF drug in diabetic macular edema. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(6):5–11. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma20211370615>.
11. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376–2385. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.07.032>.
12. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, et al. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1193–1203. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414264>.
13. Budzinskaya MV, Fursova AZh, Pedanova EK. Specific biomarkers of response to antiangiogenic therapy. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(2):117–124. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136021117>.
14. Korobelnik J, Do D, Schmidt-Erfurth U, Boyer D, Holz F, Heier J, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247–2254. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.006>.
15. Mira F, Paulo M, Henriques F, Figueira J. Switch to aflibercept in diabetic macular edema patients unresponsive to previous anti-VEGF therapy. *Journal of Ophthalmology*. 2017;2017:5632634. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5632634>.
16. Santoro EY. Experience of using aflibercept in the treatment of diabetic macular oedema according to the standard protocol in real clinical practice. *Russian Ophthalmological Journal*. 2018;11(4):80–86. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-80-85>.
17. Neroev VV. Modern aspects of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema treatment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(1):61–65. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.112>.
18. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185–222. DOI: <https://doi.org/10.1159/000458539>.
19. Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Pavlov VG, Arzhukhanov DD. Primary response in patients with diabetic macular oedema to antiangiogenic therapy. *Point of View. East — West*. 2019;(2):25–28. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2019-2-25-28>.
20. Bobykin EV. Modes of application of antiangiogenic therapy for the treatment of macular diseases in ophthalmology (literature review). *Practical Medicine*. 2018;16(5):104–111. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-16-5-104-111>.
21. Faizrakhmanov RR. Anti-VEGF dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration treatment. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2018;134(6):107–115. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061107>.
22. Kovacs K, Marra KV, Yu G, Wagley S, Ma J, Teague GC, et al. Angiogenic and inflammatory vitreous biomarkers associated with increasing levels of retinal ischemia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(11):6523–6530. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.15-16793>.
23. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Writing Committee; Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Browning DJ, Chalam KV, Davis M, et al. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(12):E5–E14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.058>.
24. Kirilyuk ML, Ishchenko VA. Pathogenesis of diabetic retinopathy: A review of the literature. *International Endocrinology Journal*. 2019;15(7):567–575. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.7.2019.186061>.
25. Bressler SB, Ayala A, Bressler NM, Melia M, Qin H, Ferris FL 3rd, et al. Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(3):278–285. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5346>.

Информация об авторах

Елена Александровна Дроздова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; офтальмолог, Городская клиническая больница № 11, Челябинск, Россия.

E-mail: dhelena2006@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1799-211X>

Ксения Николаевна Дашенко — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; офтальмолог, Городская клиническая больница № 11, Челябинск, Россия.

E-mail: k.dashenko@mail.ru

Андрей Сергеевич Кузнецов — старший лаборант кафедры офтальмологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; офтальмолог, Городская клиническая больница № 11, Челябинск, Россия.

E-mail: andrey_vr@inbox.ru

Теодор Тариелович Гезибейков — аспирант кафедры офтальмологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия; офтальмолог, Городская клиническая больница № 11, Челябинск, Россия.

E-mail: gezibeykov@mail.ru

Information about the authors

Elena A. Drozdova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Ophthalmologist, City Clinical Hospital No. 11 Chelyabinsk, Russia.

E-mail: dhelena2006@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1799-211X>

Ksenia N. Dashenko — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Ophthalmology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Ophthalmologist, City Clinical Hospital No. 11 Chelyabinsk, Russia.

E-mail: k.dashenko@mail.ru

Andrey S. Kuznetsov — Senior Laboratory Technician of the Department of Ophthalmology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Ophthalmologist, City Clinical Hospital No. 11 Chelyabinsk, Russia.

E-mail: andrey_vr@inbox.ru

Teodor T. Gezibeykov — Postgraduate Student of the Department of Ophthalmology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; Ophthalmologist, City Clinical Hospital No. 11 Chelyabinsk, Russia.

E-mail: gezibeykov@mail.ru

Рукопись получена: 22 ноября 2024. Одобрена после рецензирования: 26 февраля 2025. Принята к публикации: 8 апреля 2025.

Received: 22 November 2024. Revised: 26 February 2025. Accepted: 8 April 2025.