

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МАКУЛЯРНОЙ ЗОНЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ИМПЛАНТАТОМ ДЕКСАМЕТАЗОНА В АВИТРЕАЛЬНЫХ ГЛАЗАХ

**Д.Д. Аржуханов** — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, аспирант отделения инновационных витреоретинальных технологий; **Д.В. Петрачков** — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, заведующий отделением инновационных витреоретинальных технологий, кандидат медицинских наук.

## MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF MACULAR AREA IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA DURING THE TREATMENT WITH A DEXAMETHASONE IMPLANT IN THE VITRECTOMIZED EYES

**D.D. Arzhukhanov** — Moscow Scientific Research Institute of Eye Diseases, Post-graduate Student of Department of Innovative Vitreoretinal Technologies; **D.V. Petrachkov** — Moscow Scientific Research Institute of Eye Diseases, Head of Department of Innovative Vitreoretinal Technologies, PhD.

Дата поступления — 21.08.2021 г.

Дата принятия в печать — 10.09.2021 г.

**Аржуханов Д.Д., Петрачков Д.В.** Морфофункциональные особенности макулярной зоны у пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне лечения имплантатом дексаметазона в авитреальных глазах. Саратовский научно-медицинский журнал 2021; 17 (3): 434–438.

**Цель:** оценить динамику изменения морфофункциональных показателей макулярной зоны пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО) на фоне интравитреального введения имплантата дексаметазона (ИВВ-ИД) при авитрии и нативном стекловидном теле (НСТ). **Материал и методы.** Обследованы 60 больных (60 глаз), разделенных на две группы, с диагнозом «диабетическая ретинопатия», ДМО. I группа — пациенты с НСТ, II группа — с авитрией. Пациентам проводилась оценка максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ), оптическая когерентная томография (ОКТ), ОКТ с функцией ангиографии и микропериметрия до, через 1, 3 и 6 месяцев после ИВВ-ИД. **Результаты.** В обеих группах наблюдались повышение средней МКОЗ после ИВВ-ИД до 3 месяцев мониторинга ( $p<0,01$ ); экспоненциальное уменьшение центральной толщины сетчатки с 1-го по 3-й месяцы ( $p<0,01$ ) и увеличение — на 6-й месяц ( $p<0,05$ ); рост показателей общей сосудистой плотности в течение 6 месяцев мониторинга ( $p<0,05$ ); средняя светочувствительность (СЧ) повышалась в I группе до 3 месяцев и вернулась к исходным параметрам к 6-му месяцу ( $p<0,05$ ); во II группе — до 6-го месяца ( $p<0,05$ ); параметр K (количество точек со СЧ ниже 24 дБ) уменьшался в I группе до 3 месяцев ( $p<0,05$ ) и возвращался к исходным параметрам к 6-му месяцу; во II группе — в течение всего периода наблюдения ( $p<0,01$ ). **Заключение.** ИВВ-ИД при ДМО позволяет достоверно улучшить морфофункциональные показатели макулярной зоны в глазах и с авитрией, и с НСТ. При этом максимальный эффект препарата отмечался на 3-й месяц мониторинга.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, оптическая когерентная томография, имплантат дексаметазона.

**Arzhukhanov DD, Petrachkov DV.** Morphofunctional features of macular area in patients with diabetic macular edema during the treatment with a dexamethasone implant in the vitrectomized eyes. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2021; 17 (3): 434–438.

**Objective:** to assess the dynamics of changes in the morphofunctional parameters of the macular zone in patients with diabetic macular edema (DME) with intravitreal dexamethasone implant (IVD) in vitrectomized eyes and eyes with a native vitreous (NV). **Material and methods.** The study involved 60 patients (60 eyes) divided into two groups with a diagnosis of diabetic retinopathy, DME. Group 1 — patients with NV, group 2 — with vitrectomized eyes. The best corrected visual acuity (BCVA), optical coherence tomography (OCT), OCT angiography and microperimetry were evaluated before, 1, 3 and 6 months after IVD. **Results.** In both groups, an increase in the average BCVA after IVD up to 3 months of monitoring ( $p<0.01$ ); exponential decrease in central retinal thickness from 1 to 3 months ( $p<0.01$ ), and an increase by 6 months ( $p<0.05$ ); an increase in total vascular density during 6 months of monitoring ( $p<0.05$ ); the average photosensitivity (PS) increased in group 1 — up to 3 months, and returned to the initial parameters by 6 months ( $p<0.05$ ); in group 2 — up to 6 months ( $p<0.05$ ); Parameter K (the number of points with PS below 24 dB) decreased in group 1 to 3 months ( $p<0.05$ ) and returned to baseline by 6 months; in group 2 — during the entire observation period ( $p<0.01$ ). **Conclusion.** IVD in DME may significantly improve the morphofunctional parameters of the macular zone in the eyes with both NV and vitrectomized eyes. The maximum effect of the drug was observed on the 3<sup>rd</sup> month of monitoring.

**Keywords:** diabetic retinopathy, diabetic macular edema, optical coherence tomography, dexamethasone implant.

**Введение.** Диабетический макулярный отек остается одной из главных причин снижения зрения у пациентов, страдающих сахарным диабетом, по данным многочисленных клинических исследований. Так, частота возникновения ДМО при длительности сахарного диабета более 15 лет составляет 20% [1, 2].

Золотым стандартом лечения ДМО является интравитреальное введение (ИВВ) препаратов, ингибирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (от англ. vascular endothelial growth factor, VEGF). Однако в ряде случаев отмечается сниженный ответ на проводимую терапию [3, 4]. Одним из факторов, влияющих на данную резистентность, является наличие тракционного компонента. Присутствие тангенциальных или переднезадних тракций в сочетании с классическим патогенезом ДМО, обусловленным дисфункцией гематоретинального барьера, ишемией на фоне гипергликемии и последующим нарушением эндотелиальной целостности сосудов, формируют смешанную клиническую картину, осложняющую определение наилучшей тактики лечения для практикующего врача [5].

Рядом работ была показана целесообразность проведения витректомии с пилингом внутренней пограничной мембраны в качестве первого этапа лечения тракционного ДМО. Однако, несмотря на проведенную хирургию, возможно рецидивирование отека. Следующий этап подразумевает использование ИВВ анти-VEGF препаратов или глюкокортикостероидов (ГКС). Примером ГКС, разрешенного в Российской Федерации, является Озурдекс (биodeградируемый имплантат дексаметазона 0,7 мг, Allergan Inc., Irvine CA) [6].

Продолжаются обсуждения наиболее предпочтительной тактики лечения ДМО, при этом стероидная терапия в настоящее время не относится к терапии первой линии вследствие описанных рисков возникновения таких побочных явлений, как офтальмогипертензия и усиление катарактогенеза. В то же время, по мнению ряда авторов, ГКС могут рассматриваться как стартовая терапия ДМО в авитреальных глазах с артрафакцией, а также в случаях, когда анти-VEGF терапия противопоказана ввиду отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза [7–10]. Немаловажным является и добровольное следование пациента предписанному ему режиму лечения или приверженность лечению, определяемая как комплаенс (от англ. compliance — согласие, соответствие, т. е. действие в соответствии с запросом или указанием). Первичная антиангиогенная терапия включает пять ежемесячных ИВВ-инъекций, с необходимостью ежемесячного мониторинга, что приводит к снижению комплаенса [11]. Данное рода недостаток может быть минимизирован посредством использования имплантата дексаметазона за счет более длительного действия препарата.

Анализ имеющейся литературы выявил недостаток публикаций, касающихся алгоритмов назначения повторного ИВВ ГКС, а именно в режиме *pro re nata* при использовании имплантата дексаметазона в качестве первичной терапии и последующих реинъекций [12].

**Цель** — оценить динамику изменения морфофункциональных показателей макулярной зоны пациентов с ДМО на фоне ИВВ-ИД при авитрии и НСТ.

**Материал и методы.** Проведено обследование 60 пациентов (60 глаз), разделенных на две группы, которым ранее был поставлен диагноз ДМО. Первая группа включала пациентов с нативным стекловидным телом, вторая — с авитрией. Критерием исключения из исследования являлись пролиферативные изменения глазного дна с целью дифференциальной диагностики диабетического и тракционного отеков. Во всех авитреальных глазах в ходе витреоретинальной хирургии выполнен пилинг внутренней пограничной мембраны. В настоящем исследовании оценивались как функциональные, так и морфометрические показатели макулярной зоны. К функциональным показателям относились максимальная корригируемая острота зрения, оцениваемая по таблицам ETDRS, средняя пороговая величина стимула (average threshold, Av. Tr.) и параметр *K* (*K*-value), определяемый как количество точек со светочувствительностью ниже 24 дБ (уровень ниже 24 дБ является пороговым и не встречается в норме) по данным микропериметрии [13]. Морфометрические показатели регистрировались при ОКТ и включали центральную толщину сетчатки (central retinal thickness, CRT), объем сетчатки в зоне фовеа (foveal volume, FV), общий объем сетчатки в макулярной зоне (retinal volume, RV). Помимо этого, по данным ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА) фиксировались такие показатели, как сосудистая плотность (СП) поверхностного (superficial capillary plexus, SCP) и глубокого (deep capillary plexus, DCP) капиллярных сплетений. Анализировались общая СП макулярной зоны (SCP-T и DCP-T).

Динамический мониторинг резорбции отека проводился через 1, 3 и 6 месяцев после интравитреального введения имплантата дексаметазона (ИВВ-ИД).

Статистическая обработка данных проводилась в пакете программ IBM SPSS Statistics v. 21 (Statistical Package for the Social Science). Характер распределения выборок определялся при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Распределение нормальное. Данные представлены в формате  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее значение,  $\sigma$  — среднеквадратическое отклонение. Для сравнения показателей выборок применяли непараметрические методы:  $U$ -критерий Манна — Уитни (для независимых выборок). Во всех случаях различия считали значимыми при достижении уровня значимости  $p$  меньше 0,05.

**Результаты.** Полученные в ходе исследования данные I и II групп представлены в табл. 1 и 2 в виде средних показателей и стандартных отклонений. Уровень достоверности изменений параметров через 1, 3 и 6 месяцев оценивался в сравнении с первоначальными данными до ИВВ-ИД.

Исходя из данных табл. 1 и 2 построены графики динамики изменения используемых при диагностике параметров за рассматриваемый период (рис. 1–3).

Средние показатели МКОЗ обеих групп увеличивались на 1-й и 3-й месяцы после ИВВ-ИД ( $p < 0,01$ ). Изменения МКОЗ на 6-й месяц после проведенного лечения не превышали 5 букв EDRS и не были статистически значимыми.

Средние показатели CRT, FV и RV обеих групп экспоненциально уменьшались с 1-го по 3-й месяцы после ИВВ-ИД ( $p < 0,01$ ). К 6-му месяцу отмечалось статистически значимое увеличение описанных параметров ( $p < 0,05$ ).

По данным МП, средняя пороговая величина стимула увеличивалась в I группе до 3 месяцев ( $p < 0,05$ ) и возвращалась к исходным параметрам к 6-му месяцу; во II группе — повышение СЧ наблюдалось

до 6-го месяца включительно ( $p < 0,05$ ). Параметр  $K$  уменьшался в I группе до 3 месяцев ( $p < 0,05$ ) и возвращался к исходным параметрам к 6-му месяцу; во II группе — уменьшение отмечалось в течение всего периода наблюдения ( $p < 0,01$ ). При оценке межгрупповых различий методом Манна — Уитни выявлено, что статистически значимыми были изменения параметра  $K$  ( $p = 0,02$ ).

Анализ данных ОКТА показал достоверный прогрессирующий рост показателей общей СП SCP и DCP обеих групп в течение 6 месяцев мониторинга ( $p < 0,05$ ).

Исходя из представленных выше графиков и данных, несмотря на незначительную разницу течения ДМО, в постинъекционный период по данным остроты зрения и ОКТ обеих групп отмечена более стабильная, наиболее предсказуемая и прогностически благоприятная динамика функционального ответа на лечение ИВВ-ИД в группе с авитрией по данным МП и ОКТА за период 6 месяцев.

**Обсуждение.** В настоящее время обсуждаемым продолжает оставаться вопрос первичного назначения ИВВ-ИД в глазах с ДМО. Воспаление — один

Таблица 1

Результаты данных для I группы с нативным стекловидным телом

Параметр	До инъекции		1 месяц			3 месяца			6 месяцев		
	<i>M</i>	$\sigma$	<i>M</i>	$\sigma$	<i>p</i>	<i>M</i>	$\sigma$	<i>p</i>	<i>M</i>	$\sigma$	<i>p</i>
МКОЗ	53,5	13,2	66,1	9,2	0,001	67,0	8,5	0,0001	64,8	11,3	0,002
CRT	536,7	176,0	346,1	92,3	0,021	308,4	62,6		379,5	137,0	0,032
FV	0,42	0,14	0,27	0,07	0,017	0,24	0,05		0,3	0,11	0,039
RV	11,9	2,1	10,2	1,2	0,002	9,8	0,8		10,4	1,57	0,005
Av. Tr.	19,6	4,1	21,2	3,6	0,01	21,3	3,1	0,01	20,5	3,5	0,069
Пар. <i>K</i>	27,2	7,1	22,3	9,6	0,011	22,6	9,5	0,011	24,9	9,3	0,327
SCP-T	34,5	3,7	36,6	2,8	0,032	37,2	2,0	0,021	35,8	3,6	0,002
DCP-T	34,5	3,0	35,7	4,0	0,039	37,0	2,3	0,0001	36,3	2,6	0,008

Примечание: CRT — центральная толщина сетчатки; FV — объем сетчатки в зоне фовеа; RV — общий объем сетчатки в макулярной зоне; Av. Tr. — Average Threshold, средняя пороговая светочувствительность; пар.  $K$  — параметр  $K$ ; SCP-T — общая СП SCP; DCP-T — общая СП DCP.

Таблица 2

Результаты данных для II группы с авитрией

Параметр	До инъекции		1 месяц			3 месяца			6 месяцев		
	<i>M</i>	$\sigma$	<i>M</i>	$\sigma$	<i>p</i>	<i>M</i>	$\sigma$	<i>p</i>	<i>M</i>	$\sigma$	<i>p</i>
МКОЗ	53,1	10,4	65,5	7,9	0,001	68,4	9,3	0,0001	69	10,3	0,0001
CRT	466,7	84,8	342,9	83,9	0,002	316,2	63,2		342,3	87,7	
FV	0,37	0,07	0,27	0,07	0,001	0,25	0,05		0,27	0,07	
RV	11,4	1,9	9,9	1,36	0,002	9,7	1,4		9,9	1,6	
Av. Tr.	20,8	3,3	21,3	3,7	0,104	21,6	3,9	0,024	22,2	3,9	0,001
Пар. <i>K</i>	21,2	9,2	19,4	9,6	0,289	16,9	9,6	0,001	15,6	9,8	0,0001
SCP-T	34,5	3,1	35,3	2,8	0,104	35,3	2,7	0,028	35,9	2,6	0,003
DCP-T	32,9	2,9	35,2	2,9	0,016	35,1	2,6	0,001	36,4	2,9	0,0001

Примечание: CRT — центральная толщина сетчатки; FV — объем сетчатки в зоне фовеа; RV — общий объем сетчатки в макулярной зоне; Av. Tr. — Average Threshold, средняя пороговая светочувствительность; пар.  $K$  — параметр  $K$ ; SCP-T — общая СП SCP; DCP-T — общая СП DCP.

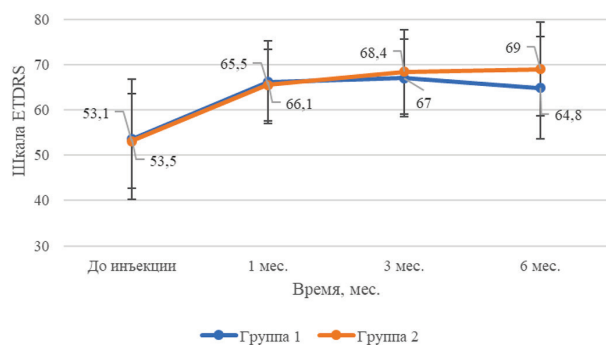


Рис. 1. Динамика средних величин и стандартных отклонений остроты зрения обеих групп

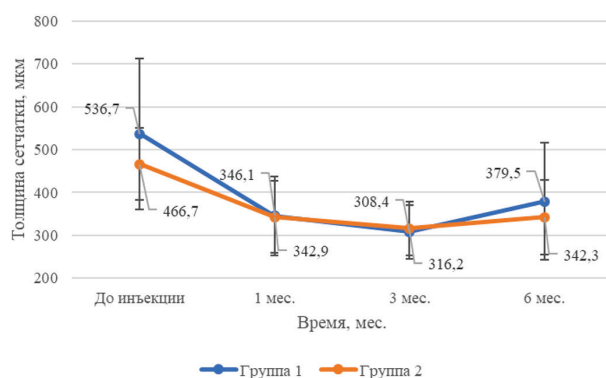


Рис. 2. Динамика средних величин и стандартных отклонений центральной толщины сетчатки по оптической когерентной томографии обеих групп, мкм

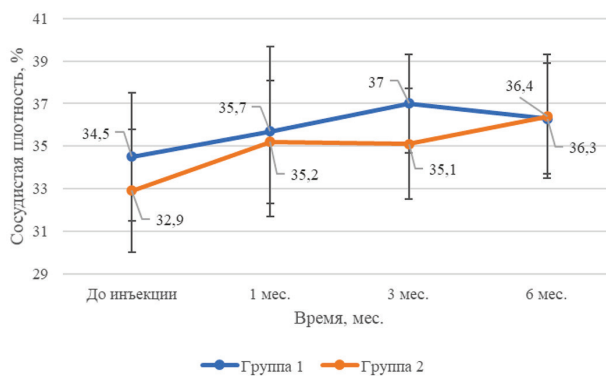


Рис. 3. Динамика средних величин и стандартных отклонений общей сосудистой плотности глубокого капиллярного сплетения по оптической когерентной томографии с функцией ангиографии обеих групп, %

из ключевых патогенетических механизмов развития ДМО, поскольку, помимо выработки VEGF, также наблюдается высокая концентрация провоспалительных факторов, таких как интерлейкин 8, моноцитарный хемотаксический белок 1, молекулы клеточной адгезии 1 в витреальной полости, что обосновывает целесообразность применения ГКС [14]. В связи с этим обуславливается необходимость определения дифференциальных отличий течения ДМО на фоне применения имплантата дексаметазона в глазах с различным статусом стекловидного тела [15]. По нашим данным, при оценке показателей остроты зрения и центральной толщины сетчатки

не было выявлено значимых различий между группами, что согласуется с данными литературы [16]. Однако при анализе функционального ответа на лечение имплантатом дексаметазона был выявлен более длительный положительный эффект в группе с авитрией, что может рассматриваться как предиктор раннего рецидивирования ДМО. Причиной данных положительных результатов может являться уменьшение общей концентрации провоспалительных факторов в витреальной полости вследствие отсутствия стекловидного тела.

**Заключение.** Стероидная терапия ИВВ-ИД в лечении ДМО позволяет достоверно улучшить морфометрические и функциональные параметры в глазах и с нативным стекловидным телом, и с авитрией, такие как центральная толщина сетчатки ( $p < 0,01$ ), фoveальная ( $p < 0,01$ ) и макулярный объемы ( $p < 0,01$ ), средняя пороговая величина стимула ( $p < 0,05$ ), параметр  $K$  ( $p < 0,05$ ) и показатель общей сосудистой плотности ( $p < 0,05$ ). При этом максимальный эффект препарата отмечался на 3-й месяц мониторинга.

**Конфликт интересов** отсутствует.

#### References (Литература)

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91 (12): 1464–74.
2. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103 (12): 1796–806.
3. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121 (11): 2247–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.006>.
4. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema. The 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120 (10): 2013–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.02.034>.
5. Romano MR, Allegrini D, Guardia CD. Vitreous and intraretinal macular changes in diabetic macular edema with and without tractional components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257 (1): 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4173-8>.
6. Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Arzhukhanov DD. The role of peeling of the inner bordering membrane of the retina in the treatment of diabetic macular edema. *The Russian Annals of Ophthalmology/Vestnik Oftalmologii* 2020; 136 (4): 359–66. Russian (Петрачков Д. В., Будзинская М. В., Аржуханов Д. Д. Роль пилинга внутренней пограничной мембраны сетчатки в лечении диабетического макулярного отека. *Вестник офтальмологии* 2020; 136 (4): 359–66).
7. Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the Reldex study. *Retina* 2017; 37 (4): 753–60.
8. American Society of Retina Specialists. FDA approves revised indication for Ozurdex for diabetic macular edema. URL: <https://www.asrs.org/clinical/clinical-updates/368/fda-approves-revised-indication-for-ozurdex-for-diabetic-macular-edema> (24 Nov 2018).
9. Callanan D, Loewenstein A, Patel S, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; (255): 463–73.

10. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114 (10): 1860–7.
11. Bobykin EV. Influence of the compliance level on the effectiveness of antiangiogenic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *The Russian Annals of Ophthalmology/Vestnik Oftalmologii* 2014; 130 (4): 88–96. Russian (Бобыкин Е.В. Влияние уровня комплаенса на эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии* 2014; 130 (4): 88–96).
12. Bilgic A, Sudhalkar A, Kodjikian L. Pro Re Nata dexamethasone implant for treatment-naive phakic eyes with diabetic macular edema: a prospective study. *Ophthalmol Retina* 2019; 3 (11): 929–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.05.027>.
13. Vingrys AJ, King-Smith PE. A quantitative scoring technique for panel tests of color vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29 (1): 50–63.
14. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res* 2016; 2016: 2156273. DOI: 10.1155/2016/2156273.
15. Calvo P, Abadia B, Ferreras A, et al. Diabetic macular edema: options for adjunct therapy. *Drugs* 2015; 75 (13): 1461–9.
16. Medeiros MD, Alkabetz M, Navarro R, et al. Dexamethasone intravitreal implant in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for treatment of patients with persistent diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014; (30): 709–16.