

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИ-VEGF ТЕРАПИИ РАНИБИЗУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

EVALUATION OF THE EFFICACY OF ANTI-VEGF THERAPY WITH RANIBIZUMAB IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY

**S. Aksenova
T. Kumaksheva
E. Khozina
O. Vasilyeva
Yu. Strelchenko**

Summary. The article presents the results of a retrospective analysis of the efficacy of the selective VEGF inhibitor Ranibizumab intravitreal injections in the treatment of diabetic retinopathy. Diabetic retinopathy in diabetes mellitus develops as a result of prolonged hyperglycemia, which triggers a cascade of microvascular disorders associated with increased permeability and occlusion of retinal vessels, leading to the neovascularization and fibroglial tissue formation. The study noted an improvement in visual function, as well as a reduction of macular edema following the administration of Ranibizumab, which has a positive effect on patients' quality of life.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic macular edema, ranibizumab, visual acuity, optical coherence tomography.

Аксенова Светлана Владимировна

Доктор медицинских наук, профессор, Федеральное
Государственное Бюджетное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарёва» (Саранск)
aksenovamed@mail.ru

Кумакшева Татьяна Николаевна

Старший преподаватель, Федеральное
Государственное Бюджетное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарёва» (Саранск)
tanya.kumaksheva@mail.ru

Хозина Евгения Александровна

Старший преподаватель, Федеральное
Государственное Бюджетное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарёва» (Саранск)
eahozina@gmail.com

Васильева Ольга Александровна

Кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное
Государственное Бюджетное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Национальный
исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарёва» (Саранск);
врач-офтальмолог, общество с ограниченной
ответственностью «Клиника доктора Куренкова»
(Москва)
olga11vasilyeva@gmail.com

Стрельченко Юлия Михайловна

Ординатор, Федеральное Государственное Бюджетное
Образовательное Учреждение Высшего Образования
«Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва» (Саранск)
mik-merk@yandex.ru

Аннотация. В статье показаны результаты ретроспективного анализа эффективности интравитреального применения селективного VEGF-ингибитора Ранибизумаба при лечении диабетической ретинопатии (ДР). ДР при сахарном диабете (СД) формируется как результат длительной гипергликемии, провоцирующей каскад микрососудистых нарушений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани. Отмечено улучшение зрительных функций, а также уменьшение макулярного отека после введения Ранибизумаба, что благоприятно сказывается на уровне жизни пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, ранибизумаб, острота зрения, оптическая когерентная томография.

Введение

Сахарный диабет представляет собой одну из ведущих проблем, беспокоящую, в первую очередь, людей трудоспособного возраста. Ретинопатия при СД формируется как результат длительной гипергликемии, провоцирующей каскад микрососудистых нарушений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани. Является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии [1–7]. Проведенный анализ эпидемиологических данных свидетельствует о том, что диабетическая ретинопатия среди пациентов с сахарным диабетом встречается в странах с высоким уровнем дохода в 30–40 % случаев, а в странах с низким и средним уровнем может достигать 50 %. Глобальная распространённость диабетической ретинопатии достигает 422 млн случаев, что делает её одним из наиболее социально значимых офтальмологических заболеваний [4]. Диабетический макулярный отек (ДМО) представляет собой структурное изменение сетчатки, характеризующееся патологическим утолщением макулярной зоны. Данное состояние возникает в результате дисфункции гематоретинального барьерного комплекса, что провоцирует нарушение баланса между экстравазацией плазменных компонентов в межклеточное пространство нейросенсорного слоя сетчатки и их недостаточной элиминацией пигментным эпителиальным слоем. Ключевым патофизиологическим механизмом является преобладание транссудативных процессов над реабсорбционной способностью тканей. Особенностью ДМО является его способность манифестировать на любом этапе ДР, включая начальные субклинические формы заболевания, при этом тяжесть проявлений не имеет прямой зависимости от выраженности пролиферативных изменений сосудистого русла. Это подтверждает гипотезу о мультифакторности патогенеза, где ведущую роль играют метаболические нарушения, а не только ангиопролиферация [1, 9–12]. Развитие, прогрессирование и резистентность к лечению ДМО часто ассоциируется с декомпенсацией СД. Рост HbA1c на 1 % увеличивает частоту ДМО на 17 %. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor) — это основной элемент в развитии патологического сосудистой пролиферации в тканях сетчатки и диска зрительного нерва при пролиферативной диабетической ретинопатии. Для подавления патологического ангиогенеза используется интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА) [6–8]. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано 5 препаратов для интравитреального введения, такие как Бролуцизумаб, Ранибизумаб, Бевацизумаб, Афлиберцепт, Фарицимаб. Доказано, что они препятствуют сосудистой пролиферации, уменьшают просачивание жидкости и поддерживают сохранение нервных клеток в макуле. В исследовании использо-

вался селективный VEGF-ингибитор Ранибизумаб, обладающий высокой аффинностью к изоформам VEGF121 и VEGF165, что минимизирует риски экстраокулярных эффектов. Избирательно связывается с VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165), предотвращая его взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации эндотелиальных клеток. [13–15].

Цель исследования: оценить эффективность анти-VEGF терапии ранибизумабом у пациентов с ДМО, после первого интравитреального введения, при лечении пациентов с ДМО.

Материалы и методы исследования

В рамках исследования проведен ретроспективный анализ медицинской документации 45 пациентов с ДМО, которым введена первая загрузочная доза Ранибизумаба. Все пациенты находились на лечении в офтальмологическом отделении ГБУЗ РМ «Республиканская офтальмологическая больница» в период с июня 2024 г. по август 2025 г.

Средняя продолжительность СД в исследуемой группе составляла от 5 до 25 лет (15 ± 4 лет). Средний возраст составил $64,0 \pm 1,0$ год. Из 45 пациентов (45 глаз): $n=42$ (42 глаза) — лица с СД 2 тип (29 женщин — 69,0 % и 13 мужчин — 31,0 %) и $n=3$ (3 глаза) — пациенты с СД 1 типа, где гендерное соотношение распределилось как 2:1 (женщины — 67,0 %, мужчины — 33,0 %).

Распределение по стадиям ДР выявило следующую динамику: непролиферативная форма диагностирована у 6 пациентов (13,0 %); препролиферативная стадия зафиксирована у 13 лиц (29,0 %); пролиферативная ДР превалировала в структуре патологии — 26 случаев (58,0 %).

Для объективизации результатов ДМО применяли оптическую когерентную томографию (ОКТ) на томографе Zeiss Stratus OCT 3000 с анализом толщины нейрональных слоёв сетчатки в фовеальной области с помощью протокола Macular Thickness Analysis до и после инъекции Ранибизумаба. Анализ результатов остроты зрения определяли с помощью стандартных таблиц Сивцева-Головина.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, которые вычислялись с применением табличного процессора Microsoft Excel 365. Сравнительные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Уровень статистической значимости p был менее 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты

По данным ОКТ толщина сетчатки в фовеа до введения препарата составляла от 480 до 720 мкм (в среднем 600 ± 113 мкм). После первой интравитреальной инъекции Ранибизумаба зафиксированы следующие изменения: клинически значимое уменьшение толщины сетчатки в фовеа на 340–440 мкм (390 ± 32 мкм) отмечено у 20 пациентов (44,4 %), что привело к разрешению МО. У 16 пациентов (35,6 %) толщина сетчатки уменьшилась на 280–340 мкм (310 ± 23 мкм), что свидетельствует о неполном регрессе экссудативной активности. Клинически значимое отсутствие снижения толщины отека или его сохранение более 400 мкм выявлено у 9 пациентов (20 %).

Средняя острота зрения до введения Ранибизумаба находилась в пределах от 0.01 до 0.5 с максимальной коррекцией. На фоне проведенного лечения, можно выделить 2 группы со значимыми цифрами повышения остроты зрения. 17 пациентов (37,7 %) имели повышение остроты зрения на 0.3–0.4 и 13 пациентов (28,9 %) на 0,2–0,1 от исходного, что коррелировало с регрессом кистозных изменений на ОКТ. У 15 пациентов (33,4 %) зрение осталось прежним или повышение остроты соответствовало цифрам менее 0,1. Также пациенты отмечали субъективные изменения остроты зрения в виде улучшения чёткости видения объектов и уменьшение метаморфопсий.

Заключение

Результаты исследований эффективности Ранибизумаба демонстрируют положительный эффект уже по-

сле первого «загрузочного» введения. Терапевтический протокол применения Ранибизумаба предполагает курсовое введение препарата с интервалом в 30 дней, что обеспечивает более стойкий эффект.

Первоначальная фаза лечения включает не менее трёх процедур, однако продолжительность курса корректируется индивидуально до момента достижения двух ключевых критериев:

- 1) функциональная стабилизация — отсутствие положительной динамики в показателях остроты зрения при повторных измерениях;
- 2) анатомическая ремиссия — сохранение неизменных морфологических характеристик сетчатки (толщина макулы, объём экссудации) по данным оптической когерентной томографии в течение 4–6 недель после завершения инъекционного цикла. Клинически значимым результатом считается как восстановление зрительных функций до физиологически возможного уровня, так и прекращение прогрессирования ретинопатии, что подтверждается отсутствием динамики как минимум в двух последовательных обследованиях.

Данное исследование показывает, что интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза — это эффективная терапия, направленная на предотвращение патологического ангиогенеза, что, в свою очередь, приводит к уменьшению отека в макулярной области и сохранению зрительных функций у пациентов с ДМО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации — Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический — 2023–2024–2025 (16.02.2023) — Утверждены Минздравом РФ
2. Дедов, И.И. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9-й выпуск, дополненный) / ред. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. № 151. — С. 1–144. DOI: 10.14341/DM22151
3. Глобальный доклад по диабету [Global report on diabetes]. Женева: Всемирная организация здравоохранения. — 2018. — 88 с. Лицензия: ССВУ-NC-SA 3.0 IGO
4. Липатов, Д.В. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федерального регистра пациентов с сахарным диабетом / Д.В. Липатов, О.К. Викулова, А.В. Железнякова [и др.] // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. №4. — С. 230–240
5. Офтальмология: национальное руководство / ред. С.Э. Аветисов, Е.А. Егоров, Л.К. Мошетьева [и др.]. — 2ое изд — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 904 с. — (Серия «Национальное руководство»)
6. Nguyen, Q.D. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE / Ophthalmology. — 2012. — Vol. 119. — P.789–801.
7. Massin, P. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study / Diabetes Care. — 2010. — V. 33. N 11. — P. 2399–2405
8. Mitchell P. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema / Ophthalmology. — 2011. — V. 118, N. 4. — P. 615–625
9. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care. — 2019. — N 42. (Supplement 1) P. 61–70. doi:10.2337/dc19-S006
10. Нероев, В.В. Протокол выполнения интравитреального введения лекарственных препаратов. Консенсус Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» / В.В. Нероев, Ю.С. Астахов, С.А. Коротких [и др.] // Вестник офтальмологии. — 2020. — Т.136. — №6. — С.251–263. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136062251>

11. Гликированный гемоглобин как ключевой параметр при мониторинге больных сахарным диабетом. Оптимальная организация исследований / А.В. Ильин, М.И. Арбузова, А.П. Князева // Сахарный диабет. — 2008. № 2. — С.60-64. DOI: 10.14341/2072-0351-5762
12. Kai Yuan Tey Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a review of current applications / Eye and Vision. — 2019. — Vol. 6. — P.37–47
13. Johannesen, S.K. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review / Acta Ophthalmol. — 2019. — Vol. 97. № 1. — P. 7–14
14. Giovannini A. Management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implants: Expert recommendations using a Delphi-based approach / European Journal of Ophthalmology. — 2019. — Vol. 29. № 1. — P.82–91
15. Помыткина, Н. В. Анализ эффективности анти-vegf терапии диабетического макулярного отёка в авитричных глазах / Н.В. Помыткина, Я.Б. Лебедев, Е.Л. Сорокин // Дальневосточный медицинский журнал. — 2021. — №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-effektivnosti-anti-vegf-terapii-diabeticheskogo-makulyarnogo-otyoka-v-avitrichnyh-glazah>

© Аксенова Светлана Владимировна (aksenovamed@mail.ru); Кумакшева Татьяна Николаевна (tanya.kumaksheva@mail.ru);
Хозина Евгения Александровна (eahozina@gmail.com); Васильева Ольга Александровна (olga11vasilyeva@gmail.com);
Стрельченко Юлия Михайловна (mik-merk@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»