

УДК 617.736–005–02:616.379–008.64:612.13–085

## Изучение влияния интравитреального введения ранибизумаба на гемодинамику глаза у пациентов с диабетическим кистозным отеком макулы

В. С. Пономарчук, д. мед. н., проф., Н. И. Храменко, к. мед. н., научн. сотр., З. А. Розанова, к. мед. н., научн. сотр., Махер Альзин, аспирант

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»

*У 31 хворого (41 око) на кистозний діабетичний набряк макули (КДНМ), що були розділені на 2 групи за віком (група 1 — 40–59 років, 16 хворих, 19 очей, та група 2—60 та більше років, 15 хворих, 22 ока) вивчалися реографічний коефіцієнт RQ та  $\alpha/T$  до інтравітреальної ін'єкції ранибізумабу (ІІР) та через 1, 3, 6 місяців та 1 рік після ІІР, показники порівнювали із віковою нормою. Одразу після ІІР та через 3 та 6 місяців після початку лікування проводились повторні курси метаболічної та судинної терапії. Протягом року 1 ІІР була проведена на 3 очах (7,3 %), 2 ІІР на 10 очах (24,4 %), та три ІІР на 28 очах (68,3 %). До лікування показники RQ та  $\alpha/T$  мали тенденцію до зниження у порівнянні із віковою нормою, в групі 1 показник RQ наближався до нормального через 1 місяць, а в групі 2 через 3 місяці після початку лікування та зберігалися на такому рівні до 1 року спостереження, статистично значущих відмінностей від вікової норми не знайдено. ІІР незначно впливає на кровонаповнення судинної оболонки ока хворих на КДНМ.*

**Ключевые слова:** диабетический отек макулы, реоофтальмография

**Ключові слова:** діабетичний набряк макули, реоофтальмография.

## The effect of intravitreal ranibizumab injection on eye hemodynamic in patients with diabetic cystoid macular edema study

Ponomarchuk V. S., Khramenko N. I., Rozanova Z. A., Maher Alzein

SI «Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of National Academy of Medical Science», Odessa, Ukraine

*31 patient (41 eyes) with cystoid macular edema were divided into 2 groups by age (group 1—40–59 years, 16 patients, 19 eyes and group 2— more than 60 years, 15 patients, 22 eyes) and rheographic factors RQ and  $\alpha/T$  before intravitreal ranibizumab injection (IRI) and 1, 3, 6 months and 1 year after were investigated and compared with age norm. Repeating courses of metabolic and vascular protecting therapy were administrated immediately after IRI and 3, 6 months subsequently. During a year 1 IRI administrated on 3 eyes (7,3 %), 2 IRI on 10 eyes (24,4 %), and 3 IRI on 28 eyes (68,3 %). Rheographic factors RQ and  $\alpha/T$  tended to decrease before treatment, 1 months after in group 1, and 3 months after in group 2 factor RQ was approaching the normal and remained at that level through one year follow-up, no statistically significant differences from the age norm was found. IRI has insignificant effect on choroidal blood supply on patients with cystoid macular edema.*

**Key words:** diabetic macular edema, rheoophthalmography

**Введение.** Диабетический отек макулы (ДОМ) является основной причиной слепоты пациентов трудоспособного возраста [10]. По данным Висконсинского эпидемиологического исследования, в течение 25 лет заболевания сахарным диабетом (СД) I типа частота развития ДОМ составила 29 % и в основном зависела от контроля глюкоземии и артериального давления [13]. В последние годы широкое распространение получили интравитреальные введения антител против факторов роста эндотелия сосудов (ФРЭС) как эффективный метод лечения ДОМ [11,14–16]. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что интравитреальные инъекции ранибизумаба (ИИР) разно-

направленно влияют на сосудистую систему глаза, в частности, снижают общее кровенаполнение сосудистой оболочки и несколько улучшают эластичность сосудов [3].

Результаты исследований состояния сосудистого кровотока у пациентов с непролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатией, свидетельствуют о снижении скорости кровотока и повышении сопротивления кровотока не толь-

© В. С. Пономарчук, Н. И. Храменко, З. А. Розанова, Махер Альзин, 2013

ко в центральной артерии сетчатки, но и в задних цилиарных сосудах, а также повышении частоты возникновения ДОМ с нарастанием микроциркуляторных нарушений в условиях дефицита кровоснабжения [1,12].

Кистозный диабетический отек макулы (КДОМ) относится к осложненным видам ДОМ, эффективность его лечения зависит от состояния гемодинамики [8]. В связи с этим целесообразно изучение и коррекция гемодинамики у пациентов с КДОМ в комплексе лечения с использованием интравитреальных инъекций ранибизумаба. Одним из методов, позволяющих количественно определить изменения объемной скорости крови в тканях глаза, является реоофтальмография [6].

Цель исследования — изучить состояние гемодинамики у пациентов с КДОМ путем интравитреального введения ранибизумаба.

### Материал и методы

В исследование были включены 31 пациент (41 глаз), возраст пациентов колебался от 37 до 73 лет, средний возраст 58,5(9,73) года, женщин 16, мужчин — 15, СД I типа — 3 больных, СД II типа — 28 больных, из них на инсулинотерапии 9, 19 — на пероральных сахароснижающих препаратах. Уровень глюкозы крови колебался от 5,7 до 13,0 ммоль/л, в среднем по группе — 10,2 (1,68) ммоль/л, стаж СД минимальный — 7, максимальный — 27 лет, средний стаж — 15,1(6,19) лет. КДОМ развился на 33 глазах с непролиферативной стадией ДРП, 6 глазах с препролиферативной стадией ДРП, и на 3 глазах с пролиферативной стадией ДРП, на 14 глазах ранее была произведена панретинальная лазерная коагуляция сетчатки (ЛК), и на 1 глазу ранее была интравитреальная инъекция бевацизумаба.

Всем больным перед началом лечения, через 1, 3, 6 месяцев и 1 год после начала лечения путем ИИР проводились визометрия в мезопических условиях, биомикроскопия, обратная офтальмоскопия с линзой Meinster на щелевой лампе и бинокулярным офтальмоскопом в условиях циклоплегии, определение толщины сетчатки в фовеолярной зоне (ТСФЗ) на аппарате Stratus OCT 3000, флюоресцентная ангиография и реоофтальмография по стандартной методике. Определялся реографический коэффициент RQ (%), характеризующий общее пульсовое кровенаполнение глаза и коэффициент  $\alpha/T$ , характеризующий эластотонические свойства сосудов. Полученные результаты сравнивались с показателями возрастной нормы для данного прибора, полученными на 98 здоровых добровольцах.

В течение года 1 инъекция была произведена на 3 глазах (7,3 %), 2 инъекции на 10 глазах (24,4 %), и три инъекции на 28 глазах (68,3 %). Всем пациентам проводилась также стандартная медикаментозная терапия, включающая метаболиты, участвующие в обменных процессах сетчатки, противошумные препараты, витаминные комплексы, и препараты, влияющие на кровоток в сосудистой оболочке глаза [2] в течение 1 месяца после первой интравитреальной инъекции, затем медикаментозная терапия повторялась через 3 и 6 месяцев после начала лечения.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью пакета STATISTICA-9. Данные представлены в виде средних значений и (в скобках) среднеквадратичного отклонения.

### Результаты и их обсуждение

В исследуемой группе были обнаружены разнонаправленные изменения исходного состояния кровенаполнения сосудистой оболочки: на 16 глазах (39 %) показатель RQ превышал норму, на 6 (14,65 %) был нормальным, и на 16 глазах (39 %) был ниже нормальных значений, а на 3 глазах (7,35 %) показатель RQ превышал нормальные значения в два раза, незначительно снижаясь в динамике после лечения. Следует отметить, что значительное превышение нормальных значений показателя RQ наблюдалось у пациентов с I типом СД и пролиферативной ДРП, что согласуется с данными Л. Л. Алексеевой с соавторами о нарастании микроциркуляторных нарушений с усилением выраженности пролиферативной ДРП [1]. Такое значительное повышение общего кровенаполнения сосудистой оболочки, по-видимому, обусловлено исходно имевшимся венозным застоем, в связи с чем эти 3 глаза были исключены из статистической обработки.

Пациенты были разделены на две возрастные группы: 40–59 лет (группа 1—16 пациентов, 19 глаз) и 60 лет и старше (группа 2 — 15 пациентов, 22 глаза). Динамика изменений показателей RQ и  $\alpha/T$  прослежена на протяжении 1 года после интравитреального введения ранибизумаба. В группе 1 исходно сниженное кровенаполнение приближалось к норме через 1 месяц после ИИР, затем более выражено снижалось к 3 месяцу, а к 1 году постепенно приближалось к нормальным значениям, изменения показателей не были статистически значимыми (рис. 1).

Несколько иная динамика отмечена для показателя эластотонических свойств сосудов в этой группе. Изначально сниженный показатель тонуса сосудов глаз спустя месяц снизился незначительно по сравнению с исходным, а через 3 месяца величина  $\alpha/T$  была наименьшей и статистически значимо отличалась от возрастной нормы, затем несколько приблизилась к исходной к 1 году наблюдения. Изменения в указанные сроки были статистически незначимыми (рис. 2).

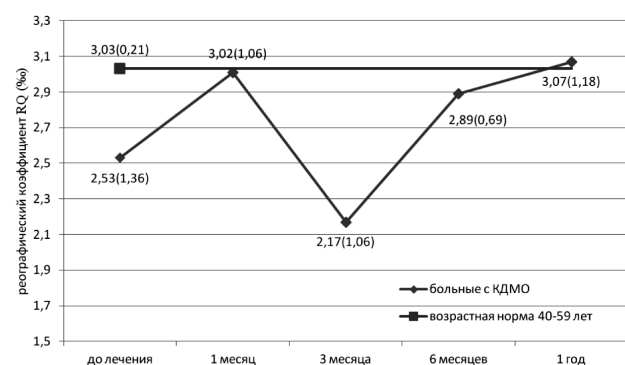


Рис. 1. Динамика реографического коэффициента RQ у пациентов с КДОМ возрастной группы 40–59 лет

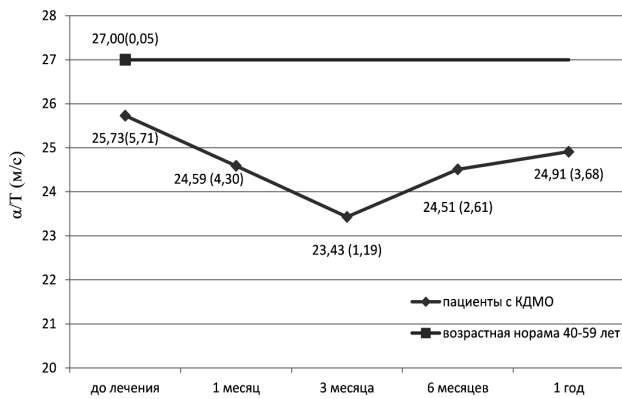


Рис. 2. Динамика реографического коэффициента  $\alpha/T$  у пациентов с КДМО возрастной группы 40–59 лет

Все перечисленные реографические изменения происходили на фоне достоверного снижения ТСФЗ и повышения остроты зрения (ОЗ) через 1 месяц после ИИР, с дальнейшим незначительным увеличением ТСФЗ и снижением ОЗ (Табл. 1).

В группе 2 через 1 месяц после ИИР показатели кровенаполнения еще более снизились по сравнению с исходными, и лишь через 6 месяцев приблизились к нормальным и сохранились до 1 года. Эти изменения статистически незначимы (рис. 3).

Эластотонические показатели сосудов в группе 60 лет и старше изначально сниженные, через 1 месяц несколько повысились, сохраняясь до 1 года (рис 4).

Все перечисленные реографические изменения также происходили на фоне достоверного снижения ТСФЗ и повышения остроты зрения (ОЗ) через 1 месяц после ИИР, с дальнейшим незначительным увеличением ТСФЗ и снижением ОЗ (табл. 2).

Таким образом, в обеих возрастных группах интравитреальное введение ранибизумаба в дозе 0,5 мг привело к ожидаемому клиническому эффекту: снижению ТСФЗ и повышению остроты зрения,

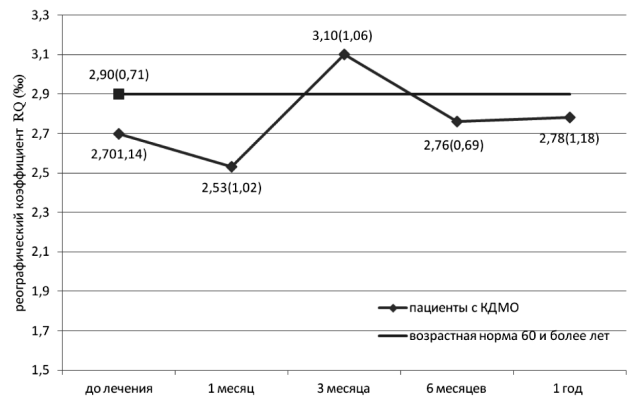


Рис. 3. Динамика реографического коэффициента RQ у пациентов с КДМО возрастной группы старше 60 лет

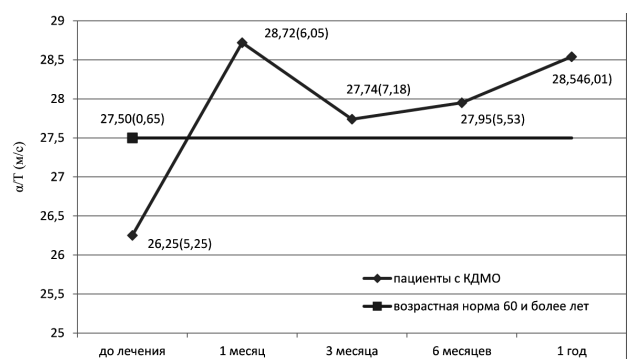


Рис. 4. Динамика реографического коэффициента  $\alpha/T$  у пациентов с КДМО возрастной группы старше 60 лет

а показатели пульсового кровенаполнения и эластотонических свойств сосудистой оболочки изменялись разнонаправленно, однако незначительно по сравнению с возрастной нормой.

Изначально сниженные показатели пульсового кровенаполнения характерны для пациентов с ДРП, т.к. известно, что ДРП и ДМП возникают как следствие нарушения микроциркуляции — как

Таблица 1. Динамика изменений остроты зрения и толщины сетчатки в фовеолярной зоне в течение 1 года после интравитреальной инъекции ранибизумаба (40–59 лет)

	До лечения	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	1 год
ТСФЗ (мкм)	534,4(139,3)	271,0(71,5) p=0,000000	293,0(89,7) p=0,000000	322,3(116,9) p=0,000000	370,1(163,7) p=0,000000
ОЗ	0,23(0,2)	0,42(0,20) p=0,000000	0,39(0,28) p=0,000000	0,36(0,25) p=0,000000	0,31(0,28) p=0,000000

p — по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 2. Динамика изменений остроты зрения и толщины сетчатки в фовеолярной зоне в течение 1 года после интравитреальной инъекции ранибизумаба (60 лет и более)

	До лечения	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	1 год
ТСФЗ	478,0(120,2)	259,5(79,1) p=0,000000	293,3(119,1) p=0,000000	327,1(120,4) p=0,000000	381,7(123,1) p=0,000000
ОЗ	0,26(,17)	0,43(0,19) p=0,000000	0,38(0,2) p=0,000000	0,37(0,2) p=0,000000	0,29(0,24) p=0,000000

p — по сравнению с показателями до лечения.

в сетчатке, так и в сосудистом тракте. По данным Dimitrova G. et al., снижение скорости кровотока и повышение сопротивления сосудов наблюдается как в центральной артерии сетчатки, так и в задних цилиарных артериях и в а. ophthalmica, причем циркуляторные нарушения в цилиарных сосудах у пациентов с СД предшествуют манифестации диабетической ретинопатии [12].

С. В. Сдобникова с соавт. регистрировали сужение калибра как глазной артерии, так и центральной артерии сетчатки и задних цилиарных артерий по данным цветового доплеровского картирования — максимально на 12 % у больных с ДРП на следующие сутки после ИИР. По данным флюорометрии снижение суммарного кровотока составило 11,5 % в том же сроке после ИИР, и в дальнейшем выраженных изменений кровотока не было [9].

По-видимому, нам не удалось зарегистрировать снижение пульсового кровенаполнения после ИИР у наших пациентов, так как повторное реографическое исследование проводилось лишь через 1 месяц после вмешательства. По нашему мнению, в возрастной группе 40–59 лет улучшение пульсового кровенаполнения сосудистой оболочки через 1 месяц после ИИР происходило в связи с более быстрым ответом на проведенное медикаментозное лечение. Эти данные согласуются с результатами В. В. Кузовникова с соавт., которые наблюдали улучшение показателя RQ сразу после медикаментозного лечения больных с ДРП и снижение этого показателя до исходных величин через 6 месяцев [5]. Снижение эластотонических свойств после ИИР и во всем периоде наблюдения в группе 1 объяснить сложно, этот факт требует дальнейшего изучения.

В возрастной группе 60 лет и старше стабилизация показателя RQ наступала только к 3 месяцу

лечения, что, по-видимому, свидетельствует о замедленной реакции на корректирующее лечение. Так, А. Р. Король с соавт. в группе больных с возрастной макулодистрофией (что позволяет предположить, что пациенты были в возрасте, сравнимом с нашей группой 2), наблюдал стабилизацию пульсового кровотока после ИИР и корректирующего метаболического сосудистого лечения к 1 году наблюдения [4]. Отсутствие ответа на ИИР и последующее медикаментозное лечение эластотонических свойств сосудов у пациентов с КДОМ старше 60 лет свидетельствует о значительном изменении эластичности сосудов в этой возрастной группе, мало реагирующих на какие-либо медикаментозные воздействия.

Факт стабилизации пульсового кровенаполнения к 1 году после ИИР в обеих возрастных группах согласуется с данными В. В. Нероева с соавт., которые наблюдали полное восстановление изначально сниженной скорости кровотока в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях у пациентов с возрастной макулодистрофией в течение трех месяцев после ИИР [7].

### Выводы

1. По данным реоофтальмографии у пациентов с кистозным диабетическим отеком макулы пульсовое кровенаполнение и эластотонические свойства сосудов имеют разнонаправленные изменения, с преобладанием тенденции к снижению.

2. Интравитреальное введение ранибизумаба 0,5 мг незначительно влияет на пульсовое кровенаполнение и эластотонические свойства сосудов у больных с КДОМ в течение 1 года наблюдения после начала лечения.

### Литература

1. Алексеева Л. Л. Гемодинамические изменения при диабетической ретинопатии у больных с сахарным диабетом / Л. Л. Алексеева, А. П. Ноева // Вестник СФВУ (северо-восточного федерального университета). — 2010. — Т.7. — № 4. — С.27–31.
2. Елисева Т. О. Применение вазоактивных препаратов для лечения ишемических заболеваний зрительного нерва и сетчатки / Т. О. Елисева, Н. А. Бишеле // РМЖ. — 2000. — Т.8. — № 1. — С.10–13.
3. Король А. Р. Влияние интравитреального введения ранибизумаба, пегаптаниба натрия, бевацизумаба на гемодинамику глаз кроликов / А. Р. Король, И. Н. Михайцева, Т. Б. Кустрин [и др.] // Таврический медицинский вестник. — 2012. — Т.15. — № 3. — С. 74–77.
4. Король А. Р. Медикаментозная коррекция ингибиторами ангиогенеза при гемодинамических нарушениях в сосудистой оболочке у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации / А. Р. Король, Н. И. Храменко, О. С. Задорожный [и др.] // Офтальмол. журнал. — 2013. — № 2. — С.51–55.
5. Кузовников В. В. Анализ эффективности медикаментозного и лазерного лечения больных диабетической ретинопатией / В. В. Кузовников, В. А. Невмержицкая, В. И. Лазаренко // Казанский мед. журнал. — 2012. — Т. 93. — № 4. — С. 594–597.
6. Лазаренко В. И. Функциональная реография глаза — Красноярск: Растр, 2000. — 160 с.
7. Нероев В. В. Влияние ранибизумаба на гемодинамику в сосудах глаза у пациентов с влажной формой ВМД / В. В. Нероев, Т. Н. Киселева, М. В. Рябина, [и др.] // Сборн. докл. V Всероссийского семинара «Макула. — 2012». — Ростов н/Д. — 2012. — С. 481–483.
8. Пасечникова Н. В. Клиническая классификация и тактика лазерного лечения больных с диабетическим макулярным отеком / Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко, А. В. Зборовская // Одесский мед. журнал. — 2009. — Т.116. — № 6. — С.77–79.
9. Сдобникова С. В. Влияние интравитреальных инъекций луцентиса на гемодинамику глаза (пилотное сообщение) / С. В. Сдобникова, З. В. Болбас,

- Н. С. Галоян, [и др.] // Сборн. докл. V Всероссийского семинара «Макула — 2012». — Ростов н/Д. — 2012. — С.235–237.
10. **Bunce C.** Causes of blind certifications in England and Wales / C. Bunce, R. W. Wormald // Eye. — 2008. — Vol. 22. — № 7. — P.905–911.
  11. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman M. J. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema / M. J. Elman, P. A. Aiello, R. W. Beck, [et al.] // Ophthalmology. — 2010. — Vol.117. — P.1064–1077.
  12. **Dimitrova G.** Choroidal circulation in diabetic patients / G. Dimitrova, S. Kato, Y. Tamaki [et al.] // Eye. — 2001. — № 10. — P.602–607.
  13. **Klein R.** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14- year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes / R. Klein, B. E. Klein, S. E. Moss, [et al.] // Ophthalmology. — 1998. — Vol.105. — № 10. — P.1801–1815.
  14. **Mitchell P.** The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema / P. Mitchell, F. Bandello, U. Schmidt-Erfurth [et al.] // Ophthalmology. — 2011. — № 118. — P.615–625.
  15. **Nguyen Q. D.** Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE / Q. D. Nguyen, D. M. Brown, D. M. Marcus, [et al.] RISE and RIDE Research Group // Ophthalmology. — 2012. — V.119. — № 4. — P. 789–801.
  16. **Wang H.** Intravitreal ranibizumab (lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials / H. Wang, X. Sun, K. Liu, [et al.] // Curr Eye Res. — 2012. — V. 37. — № 8. — P. 661–670.

Поступила 20.07.2013

### References

1. **Alekseeva LL, Noeva AP.** Hemodynamic changes in diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus. Vestnik SFVU. 2010; 7(4): 27–31. Russian.
2. **Yeliseeva TO, Bishlele NA, Елисеева Т. О.** Using vasoactive drugs for ischemic diseases treatment of the optic nerve and retina. RMZh. 2000; 8(1): 10–3. Russian.
3. **Korol AR, Mikheitseva IN, Kustrin TB et al.** Effect of intravitreal administration of ranibizumab, pegaptanib sodium and bevacizumab on hemodynamics of rabbits eyes. Tavricheskii medico-biologicheskii vestnik. 2012; 15(3): 74–7. Russian.
4. **Korol AR, Khramenko NI, Zadorozhnyi OS et al.** Drug correction by angiogenesis inhibitors in hemodynamic disorders in the choroid in patients with exudative age-related macular degeneration. Oftalmol Zh. 2013; 2: 51–5. Russian.
5. **Kuzovnikov VV, Nevmerzhietskaya VA, Lazarenko VI.** Analysis of the effectiveness of medical and laser treatment for diabetic retinopathy. Kazanskii meditsinskii zhurnal. 2012; 93(4): 594–7. Russian.
6. **Lazarenko VI.** Functional rheography of the eye. Krasnoyarsk: Rastr; 2000. 160 p.
7. **Neroyev VV, Kisileva TN, Ryabina MV.** Effect of ranibizumab on hemodynamics in the vessels of the eye in patients with the wet form of AMD. Proceedings of V Russian seminar «Macula — 2012». Rostov-on-Don. 2012; 481–3.
8. **Pasychnikova NV, Naumenko VA, Zborovskaya AV.** Clinic classification and laser treatment tactic in patients with diabetic macular edema. Odeskyi medychnyi zhurnal. 2009; 116(6): 77–9. Russian.
9. **Sdobnikova SV, Bolbas ZV, Galoyan NS et al.** Effect of intravitreal injections of Lucentis on hemodynamics of the eye (pilot report). Proceedings of V Russian seminar «Macula — 2012». Rostov-on-Don. 2012; 235–7.
10. **Bunce C, Wormald R.** Causes of blind certifications in England and Wales. Eye. 008; 22(7): 905–11.
11. **Elman MJ, Aiello PA, Beck RW, et al.** Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2010; 117: 1064–77.
12. **Dimitrova G, Kato S, Tamaki Y et al.** Choroidal circulation in diabetic patients. Eye. 200; 10: 602–7.
13. **Klein R, Klein BE, Moss SE et al.** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. Ophthalmology. 1998; 105(10):1801–15.
14. **Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al.** The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2011; 118: 615–25.
15. **Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al.** Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. RISE and RIDE Research Group. Ophthalmology. 2012; 119(4): 789–801.
16. **Wang H, Sun X, Liu K et al.** Intravitreal ranibizumab (lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical control trials. Curr Eye Res. 2012; 37(8): 661–70.

Received 20.07.2013