



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

Научная статья

УДК: 617.735

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-20-25>

Клиническая эффективность лечения диабетического макулярного отека в авитричных глазах путем применения анти-VEGF терапии

Н.В. Помыткина^{1,2}, Я.Б. Лебедев¹, Е.Л. Сорокин^{1,2}, М.В. Пшеничнов¹, Я.Е. Пашенцев¹

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК» «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровский филиал, Хабаровск;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск

РЕФЕРАТ

Цель. Исследование эффективности анти-VEGF терапии диабетического макулярного отека (ДМО) в авитричных глазах. **Материал и методы.** Обследовано 34 пациента (38 глаз) с авитрией и ДМО на фоне препролиферативной диабетической ретинопатии (ППДР) (18 глаз) и пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) (20 глаз) (основная группа). Группу сравнения составили 40 пациентов (40 глаз) с нативным стекловидным телом и ДМО на фоне ППДР (20 глаз) и ПДР (20 глаз). Интравитреальное введение 0,5 мг «Луцентиса» (ИВВЛ) проводилось по схеме «три ежемесячные инъекции», далее — в режиме «по потребности». **Результаты.** Полный регресс ДМО в авитричных глазах произошел в 74 % случаев; в глазах с нативным стекловидным телом — в 75 %. Продолжительность послеоперационной реакции в глазах с авитрией составила до 10–14 дней, в сравнении с 1–3 днями в глазах с нативным стекловидным телом. Результаты исследования показали, что у пациентов с ДМО на фоне ППДР количество ИВВЛ было значимо меньше, чем при ПДР. **Заключение.** Наличие локальной отслойки нейроэпителия на фоне диффузного ДМО является прогностически благоприятным фактором для проведения анти-VEGF терапии. Эффективность ИВВЛ при лечении ДМО сопоставима в глазах с нативным стекловидным телом и авитрией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический макулярный отек, препролиферативная диабетическая ретинопатия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, авитрия, интравитреальное введение луцентиса

Для цитирования: Клиническая эффективность лечения диабетического макулярного отека в авитричных глазах путем применения анти-VEGF терапии. Н.В. Помыткина, Я.Б. Лебедев, Е.Л. Сорокин, М.В. Пшеничнов, Я.Е. Пашенцев. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;1: 20–25. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-20-25>

Автор, ответственный за переписку: Наталья Викторовна Помыткина, naukakhvmtk@mail.ru

Original article

Clinical efficacy of anti-VEGF therapy in treatment of diabetic macular edema in eyes with vitreous loss

N.V. Pomytkina^{1,2}, Ya.B. Lebedev¹, E.L. Sorokin^{1,2}, M.V. Pshenichnov¹, Ya.E. Pashentsev¹

¹The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk, Russian Federation

²The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To analyze clinical efficacy of anti-VEGF therapy for diabetic macular edema (DME) in eyes with vitreous loss. **Material and methods.** 34 patients (38 eyes) with vitreous loss and DME were examined: on the background of pre-proliferative diabetic retinopathy (PPDR) (18 eyes) and proliferative diabetic retinopathy (PDR) (20 eyes) (the main group). The comparison group consisted of 40 patients (40 eyes) with native vitreous body and DME on the background of PPDR (20 eyes) and PDR (20 eyes). Intravitreal injection of Lucentis 0.5 mg (IVIL) was carried out according to scheme «three monthly injections», then — to scheme «on demand». **Results.** Complete regression of DME in eyes with vitreous loss occurred in 74 % of cases; in eyes with native vitreous body — in 75 %. The duration of postoperative reaction in the study revealed, that number of IVIL was significantly less in patients with DME on the background of PPDR, than with PDR. **Conclusions.** The presence of local neuroepithelial detachment on the background of diffuse DME is prognostically favorable factor for anti-VEGF therapy. The effectiveness of IVIL in treatment of DME is comparable in eyes with native vitreous body and vitreous loss.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic macular edema, pre-proliferative diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy, vitreous loss, Lucentis intravitreal injection

For quoting: N.V. Pomytkina, Ya.B. Lebedev, E.L. Sorokin, M.V. Pshenichnov, Ya.E. Pashentsev. Clinical efficacy of anti-VEGF therapy in treatment of diabetic macular edema in eyes with vitreous loss. Point of view. East – West. 2023;1: 20–25. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-1-20-25>

Corresponding author: Natalia V. Pomytkina, naukakhvmtk@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из главных причин необратимой потери зрения у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), является диабетический макулярный отек (ДМО). Повышенный риск его формирования составляют такие факторы, как длительность течения СД более 10 лет, нефропатия, неадекватный контроль артериального давления, гликемии, расстройства липидного обмена, ожирение [1–4].

Спустя 5 лет после дебюта СД 1-го типа диабетическая ретинопатия (ДР) возникает, по данным исследовательской группы Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), у 20 % пациентов. С увеличением продолжительности течения СД значительно возрастает риск развития ДР: спустя 10 лет она выявляется у 60 % пациентов, через 20–30 лет — практически у всех пациентов. Это сопровождается полной потерей зрения у каждого 30-го пациента. При СД 2-го типа прослеживается примерно аналогичная картина: через 20 лет ДР формируется в 75 % случаев, из их числа не менее 20 % пациентов приходится на ее наиболее тяжелую пролиферативную стадию [1, 3, 5].

Формирование ДМО варьирует по частоте от 2,1 до 84 % случаев и зависит от типа СД, его длительности. При СД 1-го типа ДМО формируется в течение 9 лет в 27 % случаев, при СД 2-го типа его частота также возрастает с увеличением длительности диабета: с 3 % при длительности менее 5 лет до 28 % при длительности от 20 лет и более [6, 7].

Центральный или диффузный макулярный отек является показанием к проведению анти-VEGF терапии [8–10], блокирующей ключевой фактор его патогенеза — сосудистый эндотелиальный фактор роста — VEGF (vascular endothelial growth factor) [8, 11–14].

В РФ с этой целью используется ранибизумаб (Луцентис®, Novartis Pharma AG, Швейцария). Это генно-инженерный гуманизированный антигенсвязывающий фрагмент антитела к VEGF, блокирующий все изоформы VEGF-A. Эффективность его применения при ДМО подтверждена рандомизированными многоцентровыми исследованиями RESOLVE, RESTORE и DRRCR.net [15–20]. Данная терапия позволяет стабилизировать или улучшить зрительные функции.

Наличие пролиферативной ДР (ПДР) тяжелой стадии в сочетании с ДМО как с тракционным компонентом, так и без него, является показанием к витректомии с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) [21–24]. Но ее выполнение не всегда приводит к редукции макулярного отека, который может не только сохраняться, но и прогрессировать, несмотря на положительный эффект операции.

Собственный клинический опыт показал, что интраокулярное введение ранибизумаба оказывает положительный эффект на регресс ДМО после проведения витректомии с пилингом ВПМ [25, 26].

Тем не менее, мы не осуществляли целенаправленную сравнительную оценку эффективности анти-VEGF терапии в глазах с ДМО после проведенной витректомии с пилингом ВПМ.

ЦЕЛЬ

Клиническая оценка целесообразности выполнения анти-VEGF терапии в авитричных глазах с наличием ДМО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический материал был представлен 38 глазами 34 пациентов. Всем им было выполнено эндовитреальное вмешательство по поводу ПДР, но у них сохранялся ДМО. Возраст пациентов составил от 33 до 68 лет (в среднем 58 ± 9 лет). Мужчин было 10, женщин — 24. СД 1-го типа имел место у 10 пациентов (29 %), СД 2-го типа — у 24 (71 %), в том числе у 16 — вторичный инсулинозависимый. Средняя продолжительность СД составила $12,4 \pm 4,1$ года (от 5 до 20 лет). Все пациенты были не компенсированы по уровню гликемии, средний уровень сахара крови у них составлял $8,1 \pm 4,3$ ммоль/л. Эти пациенты составили основную группу.

На 18 глазах (18 пациентов) имела место тяжелая непролиферативная — препролиферативная ДР (ППДР) с диффузным ДМО с тракционным компонентом. У 14 пациентов ранее проводилась лазеркоагуляция сетчатки.

В 20 глазах 16 пациентов имела место ПДР с диффузным ДМО. Из них в 14 глазах 14 пациентов имел место гемофтальм и глиоз диска зрительного нерва и аркад. В 4 глазах 4 пациентов ДМО имел тракционный характер. В 5 глазах 5 пациентов был выявлен рубец радужки.

На всех глазах перед проведением анти-VEGF терапии было проведено эндовитреальное вмешательство, сочетавшееся с эндолазеркоагуляцией зон ишемии и дефектов сетчатки в 14 глазах. Операция во всех случаях завершилась тампонадой силиконовым маслом, сохранявшейся в течение 2–5 месяцев. В 26 глазах через месяц после хирургии была проведена панретинальная лазеркоагуляция сетчатки.

Интравитреальное введение 0,5 мг «Луцентиса» проводилось по стандартной схеме: три ежемесячные инъекции, далее в режиме «по потребности». Оно было выполнено во всех 38 глазах спустя 1–2 месяца после удаления силикона. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 6 лет.

Группу сравнения составили 40 глаз 40 пациентов с ДМО на фоне ППДР (20 глаз — 50 %) и ПДР (20 глаз — 50 %) с нативным стекловидным телом. Среди них было 28 женщин и 12 мужчин. У 38 пациентов (95 %) имел место СД 2-го типа. 24 пациентам (60 %) ранее проводилась лазеркоагуляция сетчатки, 16 пациентам (40 %) ранее лечение не получали. Все пациенты группы сравнения также были не компенсированы по уровню гликемии, средний уровень сахара крови у них составлял $8,9 \pm 1,9$ ммоль/л.

Пациентам группы сравнения проводилось интравитреальное введение 0,5 мг «Луцентиса» по стандартной схеме: три ежемесячные инъекции, далее — в режиме «по потребности» до регресса ДМО. Период наблюдения также составил от 6 месяцев до 6 лет.

Всем пациентам проводилась фоторегистрация со-

стояния глазного дна на фундус-камере Visucam 500 Carl Zeiss (Германия). Динамика ДМО оценивалась методом оптической когерентной томографии (ОКТ) на приборе Cirrus HD-OCT Model 5000 (Германия) с использованием протокола сканирования Macular Cube 512×128. Толщина сетчатки в фовеальной области исследовалась с помощью протокола Macular Thickness Analysis. Обследование проводилось до начала анти-VEGF терапии, на промежуточных этапах перед ведением лущентиса и через 1 месяц после завершения лечения.

Использовалась клиническая классификация ДР Е. Kohner и М. Porta.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Количественные признаки сравнивались с использованием критерия У Манна — Уитни. Критический уровень значимости равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех 38 глазах пациентов основной группы после эндовитреального вмешательства имел место диффузный ДМО. Так, в 20 глазах (53 %), по данным ОКТ, имела место локальная отслойка нейрорепителителя (ОНЭ), в 22 глазах (58 %) отек имел кистозный характер. Исходная толщина сетчатки в фовеа составляла от 430 до 840 мкм, в среднем 645 ± 126 мкм.

Острота зрения у пациентов основной группы в глазах с ППДР была в пределах от 0,05 до 0,3 с/к; с ПДР — от светоощущения с правильной проекцией света до 0,2 с/к. Средний уровень внутриглазного давления составлял $21 \pm 2,3$ мм рт. ст. (от 18 до 26 мм рт. ст.).

В группе сравнения у всех 40 пациентов (40 глаз) имел место диффузный ДМО. В 28 глазах (70 %) отмечалась локальная ОНЭ, в 30 глазах (75 %) отек имел кистозный характер.

Острота зрения у пациентов группы сравнения в глазах с ППДР до начала лечения была в пределах от 0,04 до 0,5 с/к; с ПДР — от 0,01 с/к до 0,4 с/к. Средний уровень внутриглазного давления составлял $20 \pm 2,6$ мм рт. ст. (от 16 до 24 мм рт. ст.).

В основной группе в 10 глазах с ППДР для достижения регресса ДМО были выполнены 3 интравитреальные инъекции «Луцентиса», в 8 глазах — 6 инъекций, в среднем — 4,3 инъекций/глаз. У пациентов с ПДР в 10 глазах было выполнено 6 интравитреальных инъекций «Луцентиса», в 8 глазах — 8 инъекций, в 2 глазах — 10 инъекций, в среднем — 7,2 инъекций/глаз. В среднем пациентам основной группы было произведено 5,8 инъекций/глаз. Таким образом, у пациентов основной группы с ДМО на фоне ППДР среднее количество инъекций «Луцентиса» было значительно меньше, чем у пациентов с ПДР: 4,3 против 7,2 соответственно ($p = 0,003$).

Среди пациентов с ППДР и макулярным отеком с ОНЭ (10 глаз) в 8 глазах потребовались 3 инъекции «Луцентиса», в 2 глазах — 6 инъекций, в среднем — 3,6 инъекций/глаз. У всех пациентов с ПДР и макулярным отеком с ОНЭ (10 глаз) для достижения регресса отека потребовались 6 инъекций/глаз. У пациентов основной группы с

макулярным отеком и отсутствием ОНЭ в среднем были проведены 6,8 инъекций/глаз: у пациентов с ППДР — 5, с ПДР — 8,4 инъекций/глаз.

Таким образом, количество инъекций у пациентов основной группы с макулярным отеком и ОНЭ значительно отличалось от среднего количества инъекций при отсутствии ОНЭ (4,8 против 6,8 соответственно, $p = 0,012$).

Через 1 месяц после завершения анти-VEGF терапии острота зрения пациентов основной группы повысилась в среднем на $0,2 \pm 0,12$ (от 0,05 до 0,3) у пациентов с ППДР и на $0,1 \pm 0,05$ (от 0,02 до 0,2) — у пациентов с ПДР.

По данным ОКТ, макулярный отек регрессировал полностью в 28 глазах (74 %) — толщина сетчатки уменьшилась на 340–460 мкм, в среднем на 380 ± 37 мкм. В 10 глазах пациентов с ПДР, кистозным характером отека и отсутствием ОНЭ толщина сетчатки уменьшилась до 310–360 мкм (в среднем до 335 ± 17 мкм) на 280–350 мкм (в среднем на 315 ± 22 мкм). Помимо этого изменилась морфология отека — уменьшились высота и количество интравитреальных кист, то есть отмечался частичный регресс макулярного отека. В глазах с частичным регрессом отека впоследствии была проведена дополнительная лазеркоагуляция сетчатки.

В группе сравнения для достижения регресса макулярного отека в 12 глазах с ППДР были выполнены 3 интравитреальные инъекции «Луцентиса», в 8 глазах — 6 инъекций, в среднем 4,2 инъекций/глаз. Разница с основной группой была незначимая ($p = 0,905$). У пациентов группы сравнения с ПДР в 4 глазах были выполнены 4 интравитреальные инъекции «Луцентиса», в 6 глазах — 6 инъекций, в 4 глазах — 8 инъекций, в 4 глазах — 9 инъекций, в 2 глазах — 10 инъекций. В среднем это составило 7,0 инъекций/глаз. Разница с основной группой также оказалась незначимой ($p = 0,971$). Пациентам группы сравнения в среднем было произведено 5,6 инъекций/глаз, что не имело значимых отличий от основной группы ($p = 0,723$). У пациентов группы сравнения с макулярным отеком на фоне ППДР среднее количество инъекций «Луцентиса», также как и в основной группе, было значительно меньше, чем у пациентов с ПДР: 4,2 против 7,0 ($p = 0,005$).

При наличии ОНЭ на фоне макулярного отека у пациентов группы сравнения, также как и в основной группе, потребовалось меньшее количество инъекций «Луцентиса» в сравнении с глазами с ее отсутствием. Среди пациентов с ППДР и макулярным отеком с ОНЭ (16 глаз) в 12 глазах потребовались 3 инъекции «Луцентиса», в 4 глазах — 6 инъекций, в среднем — 3,8 инъекций/глаз. У пациентов с ПДР и макулярным отеком с ОНЭ (12 глаз) для достижения регресса отека в 4 глазах потребовались 4 инъекции, в 6 глазах — 6 инъекций, в 2 глазах — 8 инъекций, в среднем — 5,7 инъекций/глаз ($p = 0,029$). При отсутствии ОНЭ у пациентов группы сравнения в среднем было проведено 6,5 инъекций/глаз: у пациентов с ППДР — 4,6, с ПДР — 8,3. В среднем у пациентов группы сравнения с макулярным отеком и ОНЭ было произведено 4,7 инъекций/глаз, что значительно отличается от среднего количества инъекций при отсутствии ОНЭ — 6,5 инъекций/глаз ($p = 0,019$).

Через 1 месяц после завершения анти-VEGF терапии острота зрения пациентов группы сравнения повысилась

лась в среднем на $0,15 \pm 0,1$ (от 0,05 до 0,3) у пациентов с ППДР и на $0,2 \pm 0,1$ (от 0,01 до 0,3) — у пациентов с ПДР. По данным ОКТ, в группе сравнения макулярный отек регрессировал полностью в 30 глазах (75 %) — толщина сетчатки уменьшилась на 330–475 мкм, в среднем — на 398 ± 41 мкм.

В 10 глазах пациентов группы сравнения с ПДР, кистозным отеком и отсутствием ОНЭ толщина сетчатки уменьшилась до 310–360 мкм (в среднем до 338 ± 15 мкм) на 270–345 мкм (в среднем на 330 ± 16 мкм), уменьшилась высота и количество интратретинальных кист. В глазах с частичным регрессом отека впоследствии также была проведена дополнительная лазеркоагуляция сетчатки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема достижения редукции ДМО после выполненной витрэктомии при ПДР достаточно актуальна. В литературе отсутствуют четкие критерии подходов к решению данной проблемы. С данных позиций результаты проведенного исследования показали, что эндовитреальное вмешательство (авитрия) не препятствует лечебному действию «Луцентиса» при его интравитреальном введении. Так, полная редукция ДМО в авитричных глазах имела место в 74 % случаев против 75 % случаев в глазах с нативным стекловидным телом. Среднее число интравитреальных инъекций «Луцентиса» в группе авитрии составило 5,8 против 5,6 в группе с нативным стекловидным телом ($p = 0,723$). Эти данные соответствуют данным литературы.

Несмотря на то, что, по мнению ряда авторов, в авитричном глазу «Луцентис» быстро резорбируется, не оказывая должного эффекта, результаты исследований на животных моделях показывают противоположные результаты. При изучении фармакокинетики ранибизумаба в витричных и авитричных глазах кроликов отмечен схожий фармакокинетический эффект [27].

По данным авторов, изменения толщины фовеолярной сетчатки и визометрии, по сравнению с исходным уровнем, число инъекций ранибизумаба и сеансов лазеркоагуляции сетчатки вполне сопоставимы в глазах с авитрией и нативным стекловидным телом. Отмечено более медленное улучшение показателей ОКТ в авитричных глазах в течение первого года терапии [28].

Подобного мнения придерживается и ряд авторов, демонстрирующих эффективное влияние анти-VEGF терапии на благоприятные изменения морфометрического профиля макулы при ДМО. Положительными прогностическими критериями считаются наличие локальной ОНЭ, исходная большая толщина хориоидеи [13, 17, 29].

В нашем исследовании при наличии ОНЭ на фоне макулярного отека в большинстве случаев потребовалось меньшее количество инъекций «Луцентиса» в сравнении с глазами с ее отсутствием как при ППДР, так и при ПДР. У пациентов с нативным стекловидным телом с макулярным отеком и ОНЭ были произведены 4,7 инъекций/глаз в сравнении с 6,5 инъекций/глаз в глазах с отсутствием ОНЭ; в глазах с авитрией количество инъекций/глаз составило 4,8 в сравнении с 6,8 соответственно ($p = 0,012$).

Следует отметить, что при проведении анти-VEGF терапии в авитричных глазах существует риск развития гемофтальма в отдаленном периоде. Субтотальный гемофтальм произошел в 5 глазах (13 %) 4 пациентов основной группы через 12–14 месяцев после интравитреального введения «Луцентиса». В связи с отсутствием положительной динамики на фоне консервативной рассасывающей терапии гемофтальма на 3 глазах было произведено повторное эндовитреальное вмешательство с тампонадой силиконовым маслом с лечебной и социально-адаптационной целью. На 2 глазах гемофтальм регрессировал на фоне консервативного лечения. У пациентов группы сравнения в ближайшие и отдаленные сроки после завершения анти-VEGF терапии геморрагические осложнения не отмечались.

Другой особенностью оказалась более длительная послеоперационная реакция авитричных глаз после интравитреального введения «Луцентиса». Ее продолжительность составила до 10–14 дней в сравнении с 1–3 днями в глазах с нативным стекловидным телом. Купирование послеоперационной реакции у 10 пациентов (29 %) с авитрией потребовало назначения инстилляций нестероидных противовоспалительных препаратов. Подобные проявления, вероятно, были связаны с периодической травматизацией области цилиарного тела при выполнении интравитреальных инъекций на фоне длительного пролиферативного процесса в области базиса стекловидного тела, обусловленного удалением стекловидного тела при эндовитреальном вмешательстве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование выявило, что интравитреальное введение «Луцентиса» при лечении ДМО в глазах с авитрией по своей клинической эффективности вполне сопоставимо с глазами с нативным стекловидным телом. Полный регресс ДМО в авитричных глазах произошел в 74 % случаев против 75 % случаев в глазах с нативным стекловидным телом. Сопоставимым оказалось и среднее число интравитреальных инъекций «Луцентиса» (5,8 против 5,6). Число интравитреальных введений «Луцентиса» у пациентов с ДМО на фоне ППДР оказалось значительно меньше, чем при ПДР. Выявлена особенность исходов интравитреального введения «Луцентиса» в авитричных глазах в виде риска геморрагических осложнений, более длительной послеоперационной воспалительной реакции глаза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кирилюк М.Л. Медикаментозное лечение и профилактика диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа. Обзор литературы и клинических исследований. Международный эндокринологический журнал. 2012;8(5):70–5. [Kirilyuk M.L. Medication and prevention of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus. Review of the literature and clinical trials. International Endocrinological Journal. 2012; 8(5):70–5. (In Russ.)]
2. Antcliff RJ., Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. Semin. Ophthalmol. 1999; 14(4): 223–32. doi: 10.3109/08820539909069541

3. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Cruickshanks K.J. 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. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91020-X
4. White N.H., Sun W., Cleary P.A., et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes*. 2010;59(5):1244–53. doi: 10.2337/db09-1216
5. Klein R., Lee K.E., Gangnon R.E., Klein B.E. The 25-Year incidence of visual impairment in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2010;117(1):63–70. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.051
6. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнулин Р.М. и др. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии. Сахарный диабет. 2017;20(4):263–9. [Bikbov M.M., Fayzrahmanov R.R., Zainullin R.M. et al. Macular edema as manifestation of diabetic retinopathy. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4): 263–9. (In Russ.)] doi: 10.14341/dm8328
7. Bhagat N., Grigorian R., Tutela A., Zarbin M. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of ophthalmology*. 2009;54(1):1–32. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001
8. Злобин И.В., Алпатов С.А. Эффективность интравитреального введения ранибизумаба в лечении пациентов с диабетическим макулярным отеком. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011;(3-1): 38–43. [Zlobin I.V., Alpatov S.A. Efficacy of intravitreal ranibizumab in treatment of diabetic macular edema. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011;(3-1):38–43. (In Russ.)]
9. Нероев В.В. Современные аспекты лечения диабетического макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2012;5(1):4–7. [Neroev V.V. Current issues in the treatment of diabetic macular edema. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012;5(1):4–7. (In Russ.)]
10. Muether P.S., Droege K.M., Fauser S. Vascular endothelial growth factor suppression times in patients with diabetic macular oedema treated with ranibizumab. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(2):179–81. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303954
11. Фокин В.П., Борискина Л.Н., Потапова В.Н., Полякова В.Р. Анализ эффективности комбинированного метода лечения при диабетическом макулярном отеке. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2011;9(4):43–7. [Fokin V.P., Boriskina L.N., Potapova V.N., Polyakova V.R. Efficiency analysis of the combined approach in treatment of diabetic macular edema. *Novosibirsk State University Bulletin. Series: Biology, Clinical Medicine*. 2011;9(4):43–7. (In Russ.)]
12. Nakamura S., Iwasaki N., Funatsu H., et al. of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2009;247(1):21–6. doi: 10.1007/s00417-008-0915-3
13. Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes care*. 2010;33(11):2484–5. doi: 10.2337/dc10-1580
14. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев Н.С. и др. Закономерности макулярного кровотока у беременных с преэклампсией в III триместре и после родов, факторы риска развития сосудистой патологии заднего отрезка глаза. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019;(2):25–7. [Kolenko O.V., Sorokin E.L., Khodzhaev N.S. et al. Regularities of macular blood flow in pregnant women with preeclampsia in the iii trimester and after delivery, risk factors for development of vascular pathology of posterior segment of the eye. *Pacific Medical Journal*. 2019;(2):25–7. (In Russ.)] doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.25-28
15. Chune D.W., Heier J.S., Topping T.M., et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1706–12. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.04.03
16. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Использование анти-VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека. Офтальмологические ведомости. 2011;4(1):83–93. [Shadrichev F.E., Shklyarov E.B., Grigorieva N.N. The anti-VEGF therapy use in diabetic macular edema treatment. *Ophthalmology Journal*. 2011; 4(1):83–93. (In Russ.)]
17. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185–222. doi: 10.1159/000458539
18. Massin P., Bandello F., Garweg J.G. et al. 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;33(11):2399–405. doi: 10.2337/dc10-0493
19. 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(4):615–25. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031
20. Prünfte C., Fajnkuchen F., Mahmood S., et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *British Journal of Ophthalmology*. 2016;100(6):787–95. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307249
21. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Глазные проявления диабета. СПб.: СПб МАПО; 2004. [Balashevich L.I., Izmaylov A.S. *Glaznye proyavleniya diabeta*. SPb.: Spb MAPO; 2004. (In Russ.)]
22. Борискина Л.Н., Потапова В.Н. Современные методы лечения рецидивирующего гемофтальма и диабетического макулярного отека при пролиферативной диабетической ретинопатии на примере клинического случая. Практическая медицина. 2012;(4-2):88–91. [Boriskina L.N., Potapova V.N. Modern methods of treatment of recurrent haemophthalmos and diabetic macular edema in eyes with proliferative diabetic retinopathy: a case report. *Practical Medicine*. 2012;(4-2):88–91. (In Russ.)]
23. Шишкин М.М., Бабаева Д.Б., Шиковная Е.Ю. Проллиферативная диабетическая ретинопатия с витреопапиллярным тракционным компонентом: особенности клиники и результаты лечения. Современные технологии в офтальмологии. 2015;(1):133. [Shishkin M.M., Babaeva D.B., Shikovnaya E.Yu. Proliferative diabetic retinopathy with vitreopapillary traction components: clinical features and treatment results. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2015;1:133. (In Russ.)]
24. Шишкин М.М., Юлдашева Н.М., Шиковная Е.Ю. Особенности двухэтапной хирургии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией и катарактой. Практическая медицина. 2012;(4-2):149–50. [Shishkin M.M., Yuldasheva N.M., Shikovnaia E.Y. Peculiarities of two-step surgery in patients with proliferative diabetic retinopathy and cataract. *Practical Medicine*. 2012; (4-2):149–50. (In Russ.)]
25. Сорокин Е.Л., Коленко О.В., Московченко А.А., Пшеничников М.В. Доля диффузных макулярных отеков у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при первичном обращении в отдел лазерной хирургии. Современные технологии в офтальмологии. 2014;(2):81–3. [Sorokin E.L., Kolenko O.V., Moskovchenko A.A., Pshenichnov M.V. The proportion of diffuse macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus during the initial call to the department of laser surgery. *Modern Technologies in Ophthalmology*. 2014; (2):81–3. (In Russ.)]
26. Сорокин Е.Л., Пшеничников М.В. Значение морфометрических параметров сетчатки в прогнозировании диабетического макулярного отека у больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2008;(3):18–9. [Sorokin E.L., Pshenichnov M.V. The value of morphometric parameters of the retina in predicting the debut of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2008;(3):18–9. (In Russ.)]
27. Ahn S.J., Ahn J., Park S., et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014;55(1):567–73. doi: 10.1167/iovs.13-13054
28. Bressler S.B., Melia M., Glassman A.R. et al. Ranibizumab plus prompt or deferred laser for diabetic macular edema in eyes with vitrectomy before anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2015;35(12):2516–28. doi: 10.1097/IAE.0000000000000617
29. Rayess N., Rahimy E., Ying G.S., et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;159(1):85–91. doi: 10.1016/j.ajo.2014.09.033

Информация об авторах

Помыткина Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения лазерной хирургии Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, ассистент кафедры общей и клинической хирургии ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России, naukakhvmtk@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3757-8351;

Лебедев Ян Борисович — врач-офтальмолог отделения витреоретинальной хирургии Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, orcid.org/0000-0001-7563-6757;

Сорокин Евгений Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, профессор кафедры общей и клинической хирургии ФГБОУ ВО «Дальневосточный медицинский университет» Минздрава России, orcid.org/0000-0002-2028-1140;

Пшеничников Максим Валерьевич — кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской части Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, orcid.org/0000-0002-4879-1900.

Пашенцев Ярослав Евгеньевич — младший научный сотрудник Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, orcid.org/0000-0001-5446-0633.

About authors

Pomytkina Natalia Victorovna — Ph.D., Ophthalmologist of the Laser Surgery Department of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Assistant of the General and Clinical Surgery Department of the Far Eastern State Medical University, naukakhvmtk@mail.ru, orcid.org/0000-0003-3757-8351;

Lebedev Yan Borisovich — Ophthalmologist of the Vitreoretinal Surgery Department of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, orcid.org/0000-0001-7563-6757;

Sorokin Evgenii Leonidovich — Med.Sc.D., Prof., Deputy Head for Scientific Work of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Prof. of the General and Clinical Surgery Department of the Far Eastern State Medical University, orcid.org/0000-0002-2028-1140;

Pshenichnov Maxim Valerievich — Ph.D., Deputy Head for Medical Part of the Khabarovsk branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, orcid.org/0000-0002-4879-1900;

Pashentcev Iaroslav Evgen'evich — Junior Researcher of the Khabarovsk Branch of the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, orcid.org/0000-0001-5446-0633.

Вклад авторов:

Н.В. Помыткина — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, написание текста, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

Я.Б. Лебедев — сбор, анализ и обработка материала, написание текста; **Е.Л. Сорокин** — существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

М.В. Пшеничников — редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации;

Я.Е. Пашенцев — сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных.

Authors' contribution:

N.V. Pomytkina — significant contribution to the concept and design of the work, collection, analysis and processing of the material, writing the text, final approval of the version to be published;

Y.B. Lebedev — collection, analysis and processing of the material, writing the text;

E.L. Sorokin — significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version, to be published;

M.V. Pshenichnov — editing, final approval of the version to be published;

Y.E. Pashentsev — collection, analysis and processing of the material, statistical data processing.

Финансирование: авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Financial transparency: authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Conflict of interest: none.

Поступила: 14.11.2022
Переработана: 12.12.2022
Принята к печати: 15.12.2022

Originally received: 14.11.2022
Final revision: 12.12.2022
Accepted: 15.12.2022