

Особливості комбінованої терапії діабетичного макулярного набряку з використанням гіпербаричної оксигенації

В. О. Дроздов, аспірант; В. М. Сакович, д-р мед. наук, професор

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро (Україна)

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) – це захворювання, що характеризується хронічною гіперглікемією та каскадом судинних патологічних змін, що призводить до діабетичної ретинопатії (ДР) та діабетичного макулярного набряку (ДМН).

Мета: провести порівняльну оцінку клінічних показників при лікуванні хворих ДМН з використанням афліберсепту і гіпербаричної оксигенації (ГБО).

Матеріал і методи. Відкрите контрольоване дослідження, охоплювало 91 хворого на ЦД 2 типу з непроліферативною ДР та ДМН. Пацієнти контрольної групи отримували 1 раз на місяць афліберсепт інтравітреально в дозі 2 мг впродовж 5 місяців. Хворим основної групи призначали 1 раз на місяць афліберсепт інтравітреально в дозі 2 мг впродовж 3 місяців. Перед першою та третьою ін'єкціями пацієнти основної групи проходили 10 сеансів ГБО. Всім пацієнтам було проведено стандартні загальноклінічні і офтальмологічні обстеження.

Результати. Застосування комбінованої терапії при терміні спостереження 3 та 6 місяців показало суттєві відмінності в основній групі за: збільшенням гостроти зору на 28,81% і 7,14% ($p < 0,05$) та світлочутливості сітківки на 24,44% і 19,5% ($p < 0,05$), зменшенням наявності ДМН на 84,56% і 51,13% ($p < 0,05$).

Висновки. Підвищення ефективності лікування ДМН за непроліферативної ДР у хворих на ЦД 2 типу шляхом комбінації інтравітреального введення афліберсепту з ГБО дозволяє зменшити кількість та ризики інтравітральних втручань, зменшити фармакологічне навантаження та строки лікування.

Ключові слова:

непроліферативна діабетична ретинопатія, діабетичний макулярний набряк, афліберсепт, гіпербарична оксигенація

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) – це захворювання, що характеризується хронічною гіперглікемією, в результаті порушення секреції інсуліну або його дії, або обох цих факторів. У пацієнтів, які тривало хворіють на ЦД або мають неконтрольовану гіперглікемію, каскад судинних патологічних змін призводить до широкого спектру мікро- та макросудинних ускладнень, включаючи діабетичну ретинопатію (ДР) та діабетичний макулярний набряк (ДМН) [1; 2]. ДМН може виникати на будь-якій стадії ДР і при відсутності лікування у 50% пацієнтів призводити до зниження гостроти зору [3].

На думку Stefánsson E. [4], Browning D., Stewart M., Lee Ch. [5], основою розуміння патофізіології ДМН є киснева теорія. Тривалі періоди гіперглікемії призводять до зменшення перфузії внутрішньої сітківки та зниження парціального тиску кисню в сітківці. Ауторегуляційна реакція артеріол сітківки викликає розширення, що призводить до підвищення гідростатичного тиску в інтравітральних капілярах і венулах, як це визначено законом Пуазейля [6]. Підвищений внутрішньосудинний тиск, який відчувають капіляри, може пошкодити їх [6, 7]. Одночасно зменшення парціального тиску кисню в сітківці підвищує синтез фактору росту ендотелію судин (VEGF) та інших факторів проникності, що збільшує витік мікросудин. Відповідно до закону Старлінга, підвищений внутрішньосудинний тиск і судинна проникність призводять

до чистого потоку води, іонів та макромолекул з внутрішньосудинного простору у позасудинний простір.

Клінічні випробування VISTA, VIVID та інші [8, 9] продемонстрували, що потреба в ін'єкціях анти-VEGF препаратів сильно варіюється у пацієнтів з ДМН. Деякі пацієнти досягли ремісії захворювання після декількох ін'єкцій, тоді як інші вимагали щомісячних ін'єкцій протягом 1 року і все ще мали ознаки активності захворювання [8]. На думку Wells J. [10], Baker C.W. [11] та інших, значній кількості хворих потрібно від 7 до 8 ін'єкцій на рік.

Існуючі сьогодні мета-аналізи показали, що анти-VEGF-терапія досягла межі ефективності та виникає потреба пошуку нових стратегій, спрямованих на інші патофізіологічні механізми формування ДМН.

Можливим шляхом підвищення ефективності лікування ДМН за непроліферативної діабетичної ретинопатії (НПДР) при цукровому діабеті 2 типу (ЦД 2) є доповнення анти-VEGF терапії гіпербаричною оксигенацією (ГБО). До недавнього часу лише обмежена кількість досліджень стосувалась використання ГБО при ДМН за НПДР. Однак дослідження Maalej A., Khallouli A., Chouha R. та ін. показали зростання зорових функцій та зменшення товщини сітківки при використанні ГБО при ДМН [12].

Матеріал і методи

Відкрите контрольоване дослідження проводилося на базі кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету. Проведене дослідження є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету «Оптимізація методів діагностики та лікування патології сітківки та зорового нерва при цукровому діабеті» (державний реєстраційний № 0118U001275), термін виконання 01.2018 – 12.2020 та «Вдосконалення діагностики і патогенетично обґрунтованого лікування дистрофічних, судинних та запальних захворювань ока» (державний реєстраційний № 0121U111440), термін виконання 01.2021 – 12.2024.

Після отримання інформованої згоди, до нього було включено 91 хворий на ЦД 2 типу з НПДР та ДМН. Діагнозу ЦД установлювали відповідно до рекомендацій Асоціації ендокринологів України та European Society of Endocrinology [13] та інших чинних нормативних документів Міністерства охорони здоров'я України. Діагностика ДР і надання медичної допомоги хворим відбувалися згідно з наказом МОЗ України № 117 від 15.03.2007 року «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Офтальмологія». Для диференційної класифікації та градації ступенів важкості ДМН використовувалась класифікація Американської академії офтальмології [14].

Дизайн порівняльного дослідження: критеріями включення були встановлений діагноз цукрового діабету 2 типу середньої тяжкості у стадії субкомпенсації, наявність НПДР та ДМН, відсутність інших захворювань сітківки чи зорового нерву; критеріями виключення – перехід ЦД у тяжкий ступінь або стадію декомпенсації, поява неконтрольованої артеріальної гіпертензії, перенесення під час дослідження інфаркту міокарда чи інсульту, поява проліферативної діабетичної ретинопатії, помутніння оптичних середовищ ока (що знижують максимально кореговану гостроту зору), порушення рефракції з проявами амбліопії, наявність інших захворювань сітківки чи зорового нерву. Середніми величинами в обстежених хворих були: вік пацієнтів – $63,75 \pm 0,84$ років; тривалість ЦД 2 типу – $12,84 \pm 0,63$ років; систолічний артеріальний тиск склав $137,99 \pm 1,23$ мм рт. ст., діастолічний – $84,62 \pm 0,87$ мм рт. ст.

Всі хворі з ДМН були розподілені на 2 групи. Пацієнти контрольної групи (45 пацієнтів, 45 очей) отримували 1 раз на місяць афліберсепт (Eylea, фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) впродовж 5 місяців (5 ін'єкцій). Хворим основної групи (46 пацієнтів, 46 очей) призначали 1 раз на місяць афліберсепт (Eylea, фірми Bayer) інтравітреально в дозі 2 мг (50 мкл) впродовж 3 місяців (3 ін'єкції). Перед першою та третьою ін'єкціями пацієнти проходили 10 сеансів гіпербаричної оксигенації в одномісній барокамері БЛКС 301М з експозицією 45 хв, атмосферним тиском 1,5 ата, газовою сумішшю з 95 % медичного кисню.

Пацієнтам проведено комплексне офтальмологічне обстеження, яке включало: візіометрію, рефрактокератометрію, вимірювання очного тиску, біомікроскопію та офтальмоскопію, комп'ютерну периметрію (за допомогою комп'ютерного периметру Humphrey Field Analyzer II Carl Zeiss Meditec програмою «Humphrey 10-2 threshold visual field testing»), оптичну когерентну томографію.

Математичну обробку результатів дослідження виконували методами математичної статистики. Статистичний опис показників дослідження проводили методами первинного статистичного аналізу. За їх допомогою визначали середнє арифметичне (M) та похибку середнього арифметичного (m) показників, а також досліджували розподіл показників на нормальність. Для перевірки розподілу показників на нормальність використовували критерій Колмогорова-Смирнова. Встановлено, що на рівні значущості 0,05 розподіл більшості показників відмінний від нормального. Для оцінки розбіжностей вибіркової сукупності, що мали «нормальний» розподіл, використовували t-тест Стьюдента. Для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від «нормального», було використано U-тест за методом Манна-Уїтні.

Наявність взаємозв'язків між показниками шукали за допомогою кореляційного аналізу. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена вважали значущим, і відповідно робили висновок про наявність залежності між показниками, якщо р-значення не перевищувало 0,05.

Проведене дослідження відповідає принципам Гельсінської декларації (1964), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, правилам GCP, положенням ВООЗ, Міжнародної ради наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983) та законам України.

Результати дослідження

У осіб контрольної групи після лікування афліберсептом через 3 місяці збільшилася гострота зору з $0,19 \pm 0,02$ до $0,59 \pm 0,03$ ($p < 0,001$) і збільшувалася до $0,7 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) через 6 місяців спостереження, тоді як у пацієнтів основної групи при застосуванні афліберсепту та гіпербаричної оксигенації – з $0,20 \pm 0,03$ до $0,76 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) і утримувалася на рівні $0,75 \pm 0,01$ через 6 місяців спостереження ($p < 0,05$) (рис. 1).

Світлочутливість сітківки (рис. 2) у осіб контрольної групи після лікування афліберсептом через 3 місяці збільшилася з $-12,60 \pm 0,15$ Дб до $-5,66 \pm 0,33$ Дб ($p < 0,001$) і залишалася $-4,6 \pm 0,39$ Дб ($p < 0,05$) через 6 місяців спостереження, тоді як у пацієнтів основної групи при застосуванні афліберсепту та гіпербаричної оксигенації – з $12,25 \pm 0,12$ Дб до $-4,50 \pm 0,27$ Дб ($p < 0,001$) і утримувалася на рівні $3,70 \pm 0,2$ Дб через 6 місяців спостереження ($p < 0,05$).

ДМН у хворих контрольної групи через 3 і 6 місяців спостерігався в 42,18% і 17,6% випадків, а у пацієнтів основної групи ДМН через 3 і 6 місяців спостерігався в 6,51% і 8,68% випадків (рис. 3).

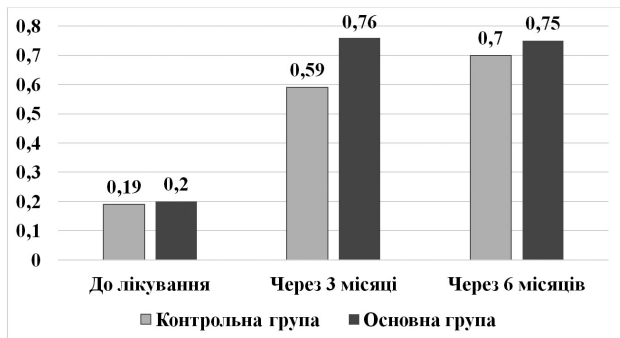


Рис. 1. Зміни гостроти зору при комбінованому лікуванні ДМН

Порівняльна оцінка впливу лікування афліберсептом та афліберсептом з ГБО приводило до достовірного покращення показників оптичної когерентної томографії (табл. 1). Серед обстежених контрольної групи через 3 та 6 місяців лікування афліберсептом зменшувалася товщина центральної на 34,3% і 48,7% ($p < 0,05$) і парафовеальної на 19,5% і 39,96% ($p < 0,05$) зон сітківки, а також зменшувалися об'єми центральної – на 35,5% і 31,1% ($p < 0,05$) і парафовеолярної – на 19,6% і 18,9% зон сітківки. Пацієнти основної групи через 3 та 6 місяців лікування афліберсептом характеризувалися зменшенням товщини центральної на 57,75% і 54,34% ($p < 0,05$) і парафовеальної на 44,15% і 42,4% ($p < 0,05$) зон сітківки, а також зменшенням об'ємів центральної – на 40,9% і 36,3% ($p < 0,05$) і парафовеолярної – на 22,6% і 20,6% зон сітківки.

Обговорення

Проведені дослідження показали, що основою розуміння патофізіології ДМН є киснева теорія [4, 5]. Тривалі періоди гіперглікемії призводять до зменшення перфузії внутрішньої сітківки та зниження

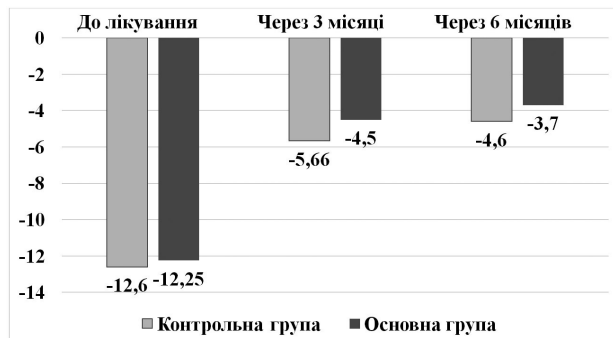


Рис. 2. Оцінка світлочутливості сітківки (дБ) при комбінованому лікуванні ДМН



Рис. 3. Наявність клінічно значущого ДМН (%) при комбінованому лікуванні

парціального тиску кисню в сітківці. Ауторегуляційна реакція артеріол сітківки викликає розширення, що призводить до підвищення гідростатичного тиску в інтратретинальних капілярах і венулах, як це визначено законом Пуазейля [6]. Підвищений внутрішньосудинний тиск, який відчувають капіляри, може пошкодити їх [6, 7]. Одночасно зменшення парціального тиску кисню в сітківці підвищує синтез VEGF та інших

Таблиця 1. Особливості оптичної когерентної томографії у хворих з діабетичним макулярним набряком (M ± m)

Показники товщини та об'єму сітківки	Хворі з діабетичним макулярним набряком					
	контрольна група (n=45)			основна група (n=46)		
	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування	до лікування	через 3 місяці після лікування	через 6 місяців після лікування
Центральна зона сітківки (в мкм)	568,27 ± 3,76	372,87 ± 10,99 *	291,49 ± 13,88 ^ #	560,02 ± 3,48	236,61 ± 10,95 * ▼	255,72 ± 12,64 ^ #
Парафовеальна зона сітківки (в мкм)	478,64 ± 7,88	384,98 ± 9,67 *	287,36 ± 8,94 ^ #	63,26 ± 7,50	258,74 ± 7,81 * ▼	266,85 ± 7,07 ^ #
Центральна зона сітківки (в мм³)	0,45 ± 0,001	0,29 ± 0,01 *	0,31 ± 0,01 ^ #	0,44 ± 0,05	0,26 ± 0,01 * ▼	0,28 ± 0,01 ^ #
Парафовеальна зона сітківки (в мм³)	3,01 ± 0,05	2,42 ± 0,06 *	2,44 ± 0,06 ^	2,91 ± 0,05	2,25 ± 0,05 * ▼	2,31 ± 0,04 ^ #

Примітка: порівняння 1-2 дослідження в групі * – $p < 0,05$; порівняння 1-3 дослідження в групі ^ – $p < 0,05$; порівняння 2-3 дослідження в групі # – $p < 0,05$; порівняння контрольної і основної групи через 3 місяці лікування ▼ – $p < 0,05$.

M – середнє значення показника; m – похибка середнього значення; n – кількість хворих.

факторів проникності, що збільшує витік мікросудин. Відповідно до закону Старлінга, підвищений внутрішньосудинний тиск і судинна проникненість призводять до чистого потоку води, іонів та макромолекул з внутрішньосудинного простору у позасудинний простір.

За даними літератури, можливим шляхом підвищення ефективності лікування ДМН за НПДР при ЦД 2 є доповнення анти-VEGF терапії ГБО. До недавнього часу лише обмежена кількість досліджень стосувалась використання ГБО при ДМН за НПДР. Однак дослідження Maalej A., Khallouli A., Choura R. та ін. показали зростання зорових функцій та зменшення товщини сітківки при використанні ГБО при ДМН [12].

Ми припустили можливе посилення впливу афліберсепту на лікування ДМН за НПДР шляхом проведення двох курсів ГБО перед першою та третьою ін'єкціями, що можливо покращить гостроту зору, зменшить прояви ДМН і знизить «завантажувальну» дозу.

Застосування запропонованого методу лікування ДМН шляхом комбінації інтравітреального введення афліберсепту та ГБО при терміні спостереження 3 місяці показало суттєві відмінності в основній групі за клінічними показниками: збільшенням гостроти зору на 28,81% ($p < 0,05$) та світлочутливості сітківки на 24,44% ($p < 0,05$), зменшенням: ДМН на 84,56% ($p < 0,05$), товщини центральної та парафовеальної зон сітківки на 36,54% ($p < 0,05$) і 32,79% ($p < 0,05$), об'ємів центральної та парафовеальної зон відповідно на 10,34% ($p < 0,05$) і 7,02% ($p < 0,05$).

Порівняльна характеристика комбінованого методу лікування при терміні спостереження 6 місяців показала особливі відмінності в основній групі за збереженням: більшої гостроти зору на 7,14% ($p < 0,05$) та більшої світлочутливості сітківки на 19,5% ($p < 0,05$), меншої кількості пацієнтів з ДМН на 51,13% ($p < 0,05$).

Отримані результати дозволяють припустити, що використання комбінованої терапії з включенням ГБО призводить до покращення якості лікування.

Висновки

Порівняльна оцінка ефективності п'яти ін'єкцій афліберсепту та комбінованої терапії з трьох ін'єкцій афліберсепту і гіпербаричної оксигенотерапії у пацієнтів з діабетичним макулярним набряком показала можливість використання обох цих методів лікування. Підвищення ефективності лікування діабетичного макулярного набряку у хворих на цукровий діабет шляхом комбінації інтравітреального введення афліберсепту і гіпербаричної оксигенації дозволяє зменшити кількість та ризики інтравітральних втручань, зменшити фармакологічне навантаження та строки лікування.

Література

1. Li J., Welchowski T., Schmid M. et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis // Eur J Epidemiol. – 2020. – Vol. 35(№1). – P. 11-23.

2. Linderman R., Cava J., Salmon A., et al. Visual Acuity and Foveal Structure in Eyes with Fragmented Foveal Avascular Zones // Ophthalmol Retina. – 2020. – №4 (5). – P.535-544.
3. Holekamp N.M. Overview of diabetic macular edema // Am J Manag Care. [Internet]. – 2016 Jul [cited 2022 July 26]; 22 (10 Suppl): s284 - s291. Available from: <https://www.ajmc.com/view/overview-of-diabetic-macular-edema>.
4. Stefánsson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy // Surv Ophthalmol. – 2006. – Vol. 51. – P. 364-380.
5. Browning D., Stewart M., Lee Ch. Diabetic macular edema. Evidence-based management // Indian Journal of Ophthalmology. – 2018. – Vol. 66 (12). – P. 1736-1750.
6. Lund-Andersen H. Mechanisms for monitoring changes in retinal status following therapeutic intervention in diabetic retinopathy // Surv. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 47 (2). – P. 2770-2777.
7. Shin E.S., Sorenson C.M., Sheibani N. Diabetes and retinal vascular dysfunction // J Ophthalmic Vis Res. – 2014. – Vol. 9(3). – P.362-73.
8. Kodjikian L., Bellocq D., Mathis T. Pharmacological Management of Diabetic Macular Edema in Real-Life Observational Studies // Biomed Res Int. – 2018. – Vol.28. – P.8289253.
9. Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121 (11). – P.2247-54.
10. Wells A.J., Glassman A.R., Ayala A.R., et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 372 (13). – P. 1193-1203.
11. Baker C.W., Glassman A.R., Beaulieu W.T. et al. DRCR Retina Network. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial // JAMA. – 2019. Vol. 21; 321(19). – P. 1880-1894.
12. Maalej A., Khallouli A., Choura R. et al. The effects of hyperbaric oxygen therapy on diabetic retinopathy: A preliminary study // J Fr Ophthalmol. – 2020. – Vol. 43(2). – P.133-8.
13. Petersmann A., Müller-Wieland D., Müller U.A. et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2019. Vol. 127 (S 01). – P. S1-S7.
14. Wilkinson C.P., Ferris F.L., Klein R.E. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110 (9). – P.1677-82.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: Дроздов Володимир vladimirandco@gmail.com

Внесок кожного автора в роботу: Дроздов В.О. – збір даних і/або проведення досліджень, аналіз і/або інтерпретація даних, підготовка рукопису/напис/рецензування; Сакович В.М. – розробка концепції, проектування, підготовка рукопису/напис/рецензування. Усі автори проаналізували результати та погодили кінцевий варіант рукопису.

Відмова від відповідальності: заявлені та представлені у статті міркування є виключно авторськими, а не є офіційною позицією фонду чи установи.

Джерела підтримки: проведене дослідження є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету «Оптимізація методів діагностики та лікування патології сітківки та зорового нерва при цукровому діабеті» (державний реєстраційний № 0118U001275), термін виконання 01.2018 – 12.2020 та «Вдосконалення діагностики і патогенетично обґрунтованого лікування дистрофічних, судинних та запальних захворювань ока» (державний реєстраційний № 0121U111440), термін виконання 01.2021 – 12.2024.

Декларація про конфлікт інтересів: усі автори не мають конфлікту інтересів

Абревіатури. ГБО – гіпербарична оксигенація; ДР – діабетична ретинопатія; ДМН – діабетичний макулярний набряк; НПДР – непроліферативна діабетична ретинопатія; ЦД – цукровий діабет; VEGF – фактор росту ендотелію судин.

Надійшла 27.06.2022

Особенности комбинированной терапии диабетического макулярного отека с использованием гипербарической оксигенации

Дроздов В. А., Сакович В. Н.

Днепропетровский государственный медицинский университет; Днепр (Украина)

Актуальность. Сахарный диабет (СД) – это заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией и каскадом сосудистых патологических изменений, что приводит к диабетической ретинопатии (ДР) и диабетическому макулярному отеку (ДМО).

Цель: провести сравнительную оценку клинических показателей при лечении больных ДМО с использованием афлиберсепта и гипербарической оксигенации (ГБО).

Материал и методы. Открытое контролируемое исследование, охватывало 91 больного СД 2 типа с непролиферативной ДР и ДМН. Пациенты контрольной группы получали 1 раз в месяц интравитреально афлиберсепт в дозе 2 мг в течение 5 месяцев. Больным основной группы назначали 1 раз в месяц интравитреально афлиберсепт в дозе 2 мг в течение 3 месяцев. Перед первой и третьей инъекциями пациенты основ-

ной группы проходили 10 сеансов ГБО. Всем пациентам были проведены стандартные общеклинические и офтальмологические обследования.

Результаты. Применение комбинированной терапии при сроке наблюдения 3 и 6 месяцев показало существенные отличия в основной группе по увеличению остроты зрения на 28,81% и 7,14% ($p < 0,05$) и светочувствительности сетчатки на 24,44% и 19,5% ($p < 0,05$), уменьшение наличия ДМО на 84,56% и 51,13% ($p < 0,05$), достоверное уменьшение толщины и объемов сетчатки.

Выводы. Повышение эффективности лечения ДМО при непролиферативной ДР у больных СД 2 типа путем комбинации интравитреального введения афлиберсепта с ГБО позволяет уменьшить количество и риски интравитреальных вмешательств, уменьшить фармакологическую нагрузку и сроки лечения.

Ключевые слова: непролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, афлиберсепт, гипербарическая оксигенация