Офтальмохирургия. 2022;4: 85–91.
Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2022;4: 85–91.

ОБЗОРЫ
REVIEWS

Обзор
УДК 616.721.6:617.785
doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-85-91

Роль блокады ангиогенеза у пациентов с диабетической ретинопатией

Е.С. Чехонин[1], Р.Р. Файзрахманов[1, 2], М.М. Шишкин[1, 2], М.Р. Каланов[3]

[1] *НМХЦ им. Н.И. Пирогова, Москва*
[2] *ИУВ НМХЦ им. Н.И. Пирогова, Москва*
[3] *Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ, Уфа*

РЕФЕРАТ

Актуальность. Пролиферативная стадия диабетической ретинопатии характеризуется двумя компонентами: соединительнотканным (фиброз) и сосудистым (неоваскуляризация). Последний в значительной степени опосредуется фактором роста эндотелия сосудов. Периферическая лазерная коагуляция сетчатки была стандартом лечения в течение многих лет, обеспечивающим контроль ишемии и снижение уровня VEGF с последующим регрессом неоваскуляризации. Однако она приводит к серьёзным функциональным нарушениям и анатомическим осложнениям. Подход к лечению изменился с появлением лекарственных средств, направленных на ингибирование VEGF. Их комбинация с панретинальной лазеркоагуляцией сетчатки может быть эффективной для лечения пролиферативной стадии диабетической ретинопатии и сопутствующего диабетического макулярного отека. Антивазопролиферативные препараты также оказывают эффект и на результаты хирургического вмешательства. **Цель.** Анализ актуальности использования анти-VEGF препаратов в лечении пролиферативной стадии диабетической ретинопатии. **Материал и методы.** Обзор литературы проведен с использованием поисковых систем PubMed, Cochrane Library, выполнен анализ 29 источников литературы, опубликованных по 2021 г. **Результаты.** У пациентов с осложненными случаями пролиферативной диабетической ретинопатии предварительное интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза обеспечивает наиболее щадящий подход к хирургическому лечению, что позволяет улучшить анатомические и функциональные результаты витреоретинальной хирургии и способствует уменьшению числа интра- и послеоперационных осложнений. **Заключение.** Предварительное интравитреальное введение антивазопролиферативных препаратов перед ВРХ у пациентов с осложненной ПДР оптимизирует хирургическое вмешательство – снижает количество интраоперационных кровотечений, а также количество диатермокоагуляции, продолжительность операции, количество ятрогенных разрывов сетчатки, частоту использования силиконового масла и релаксирующей ретинотомии, что позволяет улучшить анатомические и функциональные результаты витреоретинальной хирургии.

Ключевые слова: *анти-VEGF, диабетический макулярный отёк, пролиферативная диабетическая ретинопатия* ■

Для цитирования: Чехонин Е.С., Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М., Каланов М.Р. Роль блокады ангиогенеза у пациентов с диабетической ретинопатией. Офтальмохирургия. 2022;4: 85–91. doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-85-91
Автор, ответственный за переписку: Егор Сергеевич Чехонин, dr.chekhonin@gmail.com

ABSTRACT

Review

Role of inhibition of angiogenesis in patients with diabetic retinopathy

E.S. Chekhonin[1], R.R. Fayzrakhmanov[1, 2], M.M. Shishkin[1, 2], M.R. Kalanov[3]

[1] *N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russian Federation*
[2] *Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow, Russian Federation*
[3] *Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russian Federation*

Relevance. The proliferative stage of diabetic retinopathy is characterized by angiogenesis, which is largely mediated by the vascular endothelial growth factor. Peripheral retinal laser coagulation has been standard treatment for PDR for many years, providing control of ischemia and reduction of vascular endothelial growth factor levels with subsequent regression of neovascularization. However, it leads to serious functional deficits and anatomical complications. The advent of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) agents has changed the future of PDR management and has provided an alternative to pan retinal photocoagulation. Their combination with panretinal photocoagulation may be effective for the treatment of proliferative diabetic retinopathy and concurrent diabetic macular edema. Anti-VEGF therapy also takes place in surgery of complicated PDR. Purpose. To analyze the relevance of the use of anti-VEGF drugs in the treatment of the proliferative stage of diabetic

© Чехонин Е.С., Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М., Каланов М.Р., 2022

CC BY 4.0

retinopathy. **Material and methods.** The literature review is written using PubMed, Cochrane Library, 29 literature references published up to 2021. **Results.** In patients with severe cases, preoperative treatment is a gentle approach for the anatomic structures of the eye, it also contributes to the reduction in the number of intraoperative and postoperative complications. **Conclusion.** Preoperative treatment is a gentle approach for the anatomic structures of the eye, it also contributes to the reduction in the number of intraoperative and postoperative complications.

Key words: *anti-VEGF, diabetic macular edema, proliferative diabetic retinopathy* ■

For quoting: Chekhonin E.S., Fayzrakhmanov R.R., Shishkin M.M., Kalanov M.R. Role of inhibition of angiogenesis in patients with diabetic retinopathy. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2022;4: 85–91. doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-85-91
Corresponding author: Egor S. Chekhonin, dr.chekhonin@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сахарный диабет стал одной из основных проблем глобального здравоохранения. Биохимические и физиологические изменения, вызванные воздействием гипергликемии, приводят к значительному повреждению эндотелия, вызывая селективную потерю перицитов, что приводит к образованию микроаневризм, утолщению базальной мембраны, закрытию капиллярного русла, образованию шунтов и повышению проницаемости. Эти изменения характерны для непролиферативной диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека (ДМО). Естественный переход к пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) с последующим закрытием артериол, зонами локальной аперфузии, а также неоваскуляризацией и геморрагиями способствует повышению заболеваемости и смертности, а также оказывает большое экономическое влияние во всем мире.

В 2010 году одна треть населения мира с диабетом имела признаки диабетической ретинопатии (ДР). Кроме того, у одной трети пациентов с ДР наблюдалась угрожающая зрению ДР, определяемая как тяжелая непролиферативная ДР, ПДР или наличие ДМО. ПДР – наиболее частая угроза зрению у пациентов с диабетом 1 типа [1].

В исследовании Diabetic Retinopathy Study сообщается, что без лечения 50% пациентов с ПДР высокого риска потеряют зрение в течение 5 лет. Существует несколько гематологических и биохимических факторов, которые коррелируют и способствуют возникновению ишемии сетчатки и прогрессированию ДР. К ним относятся повышенная адгезивность тромбоцитов и агрегация эритроцитов, аномальные уровни липидов и гормона роста в сыворотке, дефектный фибринолиз, аномальная вязкость сыворотки и цельной крови, местное и системное воспаление и повышение фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) [2].

ПДР – это микрососудистое заболевание, при котором относительная ишемия сетчатки создает проангиогенные условия. Ангиогенез в значительной степени опосредуется VEGF [3]. Семейство VEGF состоит из нескольких изоформ, которые необходимы для нормального развития сосудистой сети и лимфатических сосудов. Молекулярные исследования показали, что VEGF-A способствует проницаемости сосудов и ангиогенезу за счет взаимодействия с рецептором VEGF 2 на эндотелиальных клетках сосудов [4–6]. Нарушение герметичного соединения эндотелия капилляров и развитие фенестраций приводит к ослаблению кровеносных сосудов. VEGF-A также стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток – изменения, связанные с ранним ангиогенезом [7].

В глазу изоформа VEGF-A165 считается причиной патологической реваскуляризации сетчатки [8]. Инъекции VEGF в глаза животных вызвала изменения, сходные с диабетической или ишемической ретинопатией, с интраретинальным кровоизлиянием, извитым ходом сосудов, отеком сетчатки и интраретинальной сосудистой пролиферацией. Исследования на людях показали, что глаза с ПДР имели более высокие уровни VEGF в стекловидном теле или фиброваскулярных тканях, чем нормальные глаза [9–11].

ЦЕЛЬ

Анализ актуальности использования анти-VEGF препаратов в лечении пролиферативной стадии диабетической ретинопатии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обзор литературы проведен с использованием поисковых систем PubMed, Cochrane Library, выполнен анализ 29 источников литературы, опубликованных по 2021 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Целью лечения ПДР является контроль ишемии и снижение уровня VEGF с последующим регрессом неоваскуляризации. Панретинальная лазерная коагуляция сетчатки (ПЛКС) была признана и рекомендована для лечения ПДР в течение многих лет [12].

Несмотря на то, что ПЛКС была стандартом лечения, для неё характерны функциональные нарушения

и анатомические осложнения. ПЛКС приводит к ухудшению полей зрения, ночного видения, цветового зрения, снижению контрастной чувствительности. Кроме того, ПЛКС может привести к ухудшению течения ДМО [13–14]. Анатомические осложнения включают развитие субретинальной неоваскуляризации, субретинальный/субмакулярный фиброз, серозную отслойку макулы, цилиохориоидальную отслойку и увеличение рубцов фотокоагуляции.

Клинические испытания анти-VEGF лекарственных препаратов

Появление лекарственных средств против фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF) изменило будущее лечения ПДР и предоставило альтернативу ПЛКС.

Протокол S Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) был рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), разработанным для определения того, является ли ранибизумаб в дозе 0,5 мг не менее эффективным по отношению к ПЛКС для пациентов с ПДР [15]. 394 глаза при ПДР, не получавших ранее лечения, были рандомизированы 1:1 для лечения ранибизумабом интравитреально или ПЛКС.

Все исследуемые глаза были без предшествующей ПЛКС, а также были с или без ДМО. Для глаз, рандомизированных в группу ПЛКС, была выполнена стандартизированная лазеркоагуляция 1200–1600 коагулятов.

Через 4 месяца пациенты были повторно обследованы и наблюдались ежемесячно без дальнейших инъекций при полном исчезновении неоваскуляризации. Если же неоваскуляризация все еще присутствовала, дополнительные инъекции производились на 4-м и 5-м месяцах. Начиная с 6-го месяца протокола лечения, инъекции выполнялись по мере необходимости. Дальнейшее лечение прекращалось, если неоваскуляризация сетчатки полностью исчезла или если не было отмечено улучшения после двух последовательных инъекций. Любому пациенту, у которого прогрессировала ретинопатия, несмотря на ежемесячные инъекции, разрешалось получать ПЛКС. Группа ПЛКС получала полное лазерное лечение в течение 1–3 сеансов. Ей разрешалось получать анти-VEGF, если присутствовал ДМО.

Через 2 года разница среднего изменения остроты зрения (ОЗ) оказалась в пользу группы ранибизумаба, которая составила +2,6 буквы Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), а также отмечалось меньшее развитие ДМО (ПЛКС 28%, ранибизумаб 9%) и низкая потребность в витреоретинальной хирургии (ВРХ) (ПЛКС 15%, ранибизумаб 4%). Только 6% глаз в группе ранибизумаба нуждались в ПЛКС. Из 155 глаз без исходного ДМО, получавших ПЛКС, 62 получали ранибизумаб в течение 2 лет наблюдения. Кумулятивная 2-летняя вероятность развития значимого ДМО составила 9% в группе ранибизумаба по сравнению с 28% в группе ПЛКС.

Основываясь на результатах данного протокола управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) ещё в 2015 г. было одобрено использование ранибизумаба в лечении ДР у пациентов с ДМО. Позднее, в 2017 г., FDA расширили показания использования ранибизумаба: для всех форм ДР.

С помощью post hoc анализа результатов протокола S были определены факторы риска прогрессирования ПДР, включающие кровоизлияние в стекловидное тело, неоваскуляризацию радужки или угла, неоваскулярную глаукому, отслоение сетчатки, а также необходимость в дальнейшей ПЛКС или ВРХ [16]. В целом в группе ПЛКС была более высокая доля (42% против 34%) исходов, связанных с прогрессированием ПДР. Наиболее частым неблагоприятным исходом было кровоизлияние в стекловидное тело, которое также было наиболее частой причиной ВРХ. Глаза из группы ПЛКС потребовали повторной ВРХ и дополнительных сеансов ПЛКС.

Однако увеличение количества посещений и бóльших затрат, связанных с терапией ранибизумабом, а также неконтролируемый рецидив заболевания и последующая тяжелая потеря зрения у пациентов, не соблюдающих режим лечения, сделали решение о применении анти-VEGF или ПЛКС в качестве терапии первой линии сложной задачей для многих пациентов. Для не соблюдающих комплаенс пациентов чаще рекомендуют ПЛКС, поскольку она обычно обеспечивает длительный срок терапевтического эффекта. Если ДМО присутствует в начале лечения, то анти-VEGF часто является лучшим выбором для начала терапии. Многие врачи используют комбинированную терапию как с ПЛКС, так и с анти-VEGF, несмотря на то, что протоколов DRCR.net по комбинированному лечению организовано не было. Именно большое число частых, порой ежемесячных визитов для интравитреальных инъекций является причиной того, что только 66% пациентов выдерживают протокол и завершают 5-летний период исследования [17].

После одобрения использования афлиберцепта только в случаях ДМО при ДР в 2015 г., в 2019 г. FDA допустила использование данного ингибитора ангиогенеза при любых формах ДР. Афлиберцепт – единственный препарат, одобренный с двумя вариантами дозирования при ДР, что позволяет врачам выстраивать лечение в соответствии с потребностями своих пациентов. В ДР афлиберцепт можно вводить каждые восемь недель после пяти начальных ежемесячных инъекций или каждые четыре недели.

Не меньший интерес представляют результаты исследования 2b фазы CLARITY, в котором сравнивали эффективность интравитреального введения афлиберцепта и ПЛКС при недавно диагностированной или ранее леченной лазером активной ПДР [18].

232 пациентам (123 нелеченых и 109 ранее леченных) случайным образом назначали введение афлиберцепта в стекловидное тело или ПЛКС. Пациенты основной группы получали трехмесячные инъекции афлиберцепта (2 мг/0,05 мл) и повторно оценивались каж-

дые 4 недели для дальнейших инъекций по мере необходимости. Пациенты контрольной (II) группы получали стандартную ПЛКС и повторно оценивали каждые 8 недель для последующих сеансов ПЛКС.

Установлено, что афлиберцепт не уступает по эффективности ПЛКС. Более того, отмечается разница в +3,9 букв ETDRS в пользу афлиберцепта через 2 года. 64% глаз, получавших афлиберцепт, имели полный регресс неоваскуляризации, по сравнению с 34% в глазах с ПЛКС.

В глазах, получавших ПЛКС, чаще регистрировали рецидивы кровоизлияний в стекловидное тело (18% против 9%) и чаще требовалась ВРХ, хотя разница не была статистически достоверной (6% против 1%). В то же время на глазах, получавших афлиберцепт, чаще наблюдалось воспаление (8% против 3%) и такие осложнения, как эрозии эпителия роговицы и повреждения конъюнктивы (4% против 0%). Несмотря на то, что пациенты с исходным макулярным отеком были исключены из исследования, доля макулярного отека через 2 года составила 11% в группе афлиберцепта и 29% в группе ПЛКС.

Кроме того, по оценке удовлетворенности пациентов интравитреальный афлиберцепт был предпочтительнее ПЛКС. Эти результаты были достигнуты в среднем после четырех инъекций афлиберцепта. Основываясь на этих результатах, авторы рекомендовали рассматривать введение афлиберцепта в стекловидное тело в качестве альтернативного лечения ПДР у пациентов, соблюдающих режим лечения. Основным ограничением этого исследования было наблюдение в течение 52 недель, что не позволяет оценить долгосрочную приверженность лечению [18].

В исследовании PACORES проанализированы 24-месячные результаты лечения 97 глаз с ПДР с интравитреальным ведением бевацизумаба, пациенты за период наблюдения в среднем получали четыре инъекции (диапазон 1–8 инъекций).

Шестьдесят глаз ранее подвергались ПЛКС, из них 73% имели полный регресс неоваскуляризации, 15% имели частичный регресс, а 12% не имели регресса вообще. Из 37 глаз, которые ранее не получали ПЛКС, почти половина получила комбинированную терапию, включающую ПЛКС и интравитреальный бевацизумаб. Другая половина пациентов лечилась исключительно инъекциями бевацизумаба в стекловидное тело. Из этих глаз около 60% потребовали ПЛКС или ВРХ. На остальных глазах (40%), ранее не получавших лечения, ПДР полностью регрессировала после интравитреального введения бевацизумаба [19]. Похожие результаты продемонстрировало исследование PRIDE, согласно которому монотерапия ранибизумабом является достойной альтернативой лазерному лечению пациентов с ПДР [20]. Ранибизумаб показал более эффективное влияние на неоваскуляризацию, предоставляя более хорошие результаты по ОЗ, чем ПЛКС.

В то же время существует мнение, что после инъекций анти-VEGF препаратов в глаза с более выраженной ПДР существует риск развития тракционной отслойки сетчатки [21].

В недавно опубликованном исследовании PROTEUS анализировались результаты введения ранибизумаба в стекловидное тело в комбинации с ПЛКС в сравнении с монотерапией ПЛКС у пациентов с ПДР высокого риска [22]. Было обнаружено, что ранибизумаб с ПЛКС более эффективен, чем монотерапия ПЛКС, при этом полное снижение неоваскуляризации наблюдалось в 92,7% глаз в комбинированной группе и на 70,5% в группе монотерапии ПЛКС на 12-м месяце.

I. Chatziralli, E. Dimitriou, G. Theodossiadis и соавт. сообщили о результатах проспективного клинического исследования [23], в котором участвовали 47 пациентов с ПДР и сопутствующим ДМО. Все пациенты были рандомизированы в две группы: «только ранибизумаб» (n=23) и «комбинированную» (n=24), с проведением ПЛКС и по меньшей мере 3-мя инъекциями ранибизумаба в стекловидное тело. Это исследование показало, что использование ранибизумаба как отдельно, так и в комбинации с ПЛКС эффективно при лечении пациентов с ПДР и сопутствующего ДМО. Несмотря на то, что к концу второго года между двумя группами не было различий в МКОЗ и ЦТС, у пациентов комбинированной группы отмечен больший регресс неоваскуляризации с меньшим количеством инъекций.

Несмотря на вышеприведенные результаты, по данным различных источников в дальнейшем возникает потребность в ВРХ. В этой связи было проведено многоцентровое исследование (протокол N DRCR.net), в котором изучалась необходимость ВРХ после интравитреального использования анти-VEGF препаратов при кровоизлиянии в стекловидное тело [24]. Всего исследован 261 глаз при ПДР.

Все пациенты были рандомизированы на две группы: первая – с интравитреальным введением ранибизумаба 0,5 мг, сравнивались с группой интравитреального введения физиологического раствора на исходном уровне, а также на 4-й и 8-й неделях. Разницы в необходимости ВРХ не обнаружено к 16-й неделе (ранибизумаб: 12%; физиологический раствор: 17%). Однако в группе интравитреального введения физиологического раствора был один случай эндофтальмита. Группа ранибизумаба с большей вероятностью завершила ПЛКС без необходимости в ВРХ (44% против 31%), и исходы МКОЗ также благоприятствовали группе ранибизумаба (22±23 букв ETDRS) по сравнению со второй группой (16±31 букв ETDRS). Однако не было разницы в процентном соотношении глаз с низкой ОЗ между группами. Из-за низкой общей частоты витрэктомий исследование было недостаточно показательным, чтобы выявить разницу в её частоте.

Использование анти-VEGF препаратов в хирургии ПДР

ПДР является самой тяжелой стадией ДР, формирование неоваскуляризации сетчатки на границе стекловид-

ного тела и сетчатки обычно приводит к геморрагиям и пролиферации. Нарастание тракций вызывает кровоизлияние в стекловидное тело и отслойку сетчатки. Эти осложнения обусловливают ухудшение зрения и требуют хирургического вмешательства.

Опубликованный в 2015 г. Кокрейновский обзор [25], основанный на анализе 12 РКИ (654 глаза), посвященных изучению влияния интравитреального введения антивазопролиферативных факторов на выраженность и частоту развития геморрагических осложнений после ВРХ, выполненной при ПДР, показал обнадеживающие клинические результаты. При этом в резюмирующей части обзора указывается на целесообразность дальнейшего изучения этого направления, в частности, в аспекте обоснования сроков введения ингибиторов ангиогенеза перед операцией и развития методологии в целом.

Еще один метаанализ РКИ был проведен группой китайских ученых и также направлен на оценку эффективности предварительной анти-VEGF перед ВРХ у пациентов с осложненной ПДР [26]. Оценено 14 РКИ с участием 613 пациентов, в группу предоперационного введения анти-VEGF препаратов (основная) вошли 289 пациентов, а в контрольную группу – 324 пациента. Анализ показал, что предварительная анти-VEGF терапия перед ВРХ при осложненной ПДР может оптимизировать хирургическое вмешательство с меньшим количеством интраоперационных кровотечений, меньшей потребности в диатермокоагуляции. Также у пациентов основной группы было отмечено сокращение продолжительности операции, с меньшим количеством ятрогенных разрывов сетчатки, им реже осуществляли тампонаду силиконовым маслом и релаксирующую ретинотомию. Отмечено более быстрое рассасывание гемофтальмов. Однако частоту поздних рецидивов гемофтальмов, рецидивирующих отслоек сетчатки или связанных с ними вторичных операций снизить не удалось.

Но в итоге авторы считают, что для дальнейшей оценки эффективности различных анти-VEGF препаратов и получения более твердого заключения необходимы будущие лучше спланированные исследования с более крупными выборками.

В настоящее время все еще существуют разногласия относительно оптимального времени предварительного введения анти-VEGF препаратов перед ВРХ у данной категории пациентов. Чтобы прояснить это, был проведен сетевой метаанализ, в который вошли 26 РКИ, включающих 1806 пациентов с ПДР [27]. По сравнению с контрольной группой, выполнение инъекции анти-VEGF в предоперационном периоде за 6–14 дней значительно улучшило послеоперационную МКОЗ и способствовало снижению частоты повторных кровоизлияний в стекловидное тело.

Среди отечественных ученых в диссертационной работе М.Р. Каланова также доказано, что оптимальным сроком для проведения ВРХ у пациентов с ПДР и макулярным отеком являются 10–14-е сутки после предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза, что обусловлено максимальным регрессом неоваскуляризации и минимальным тракционным воздействием на сетчатку. Проведение ВРХ в указанные сроки способствует снижению риска развития локальной тракционной отслойки сетчатки на 36,6%.

Более того, проведен сравнительный анализ морфофункциональных параметров глаз и результатов хирургического лечения пациентов с ПДР, который показал, что оптимальной хирургической тактикой является выполнение предварительного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза за 10–14 дней до ВРХ, в ходе которой выполняется пилинг внутренней пограничной мембраны, с последующей газовоздушной тампонадой витреальной полости. Такой алгоритм обеспечивает эффективную профилактику эпиретинального фиброзирования и прогрессивное улучшение морфофункциональных результатов до конца срока наблюдения.

Интересные данные представлены в проспективном исследовании, в котором выполнен сравнительный клинический анализ результатов применения ранибизумаба и афлиберцепта у пациентов с ПДР [28]. В исследовании приняли участие 27 пациентов, они были разделены на две группы: 14 пациентов, получавших интравитреально ранибизумаб, и 13 пациентов, получавших афлиберцепт. У 12 пациентов (по 6 из каждой группы) выполнена ВРХ pars plana с иссечением и исследованием эпиретинальных мембран.

В обеих группах отмечалось уменьшение неоваскулярной пролиферации и макулярного отека. ЦТС уменьшилась примерно на 100–120 мкм. В группе афлиберцепта наблюдалось лучшее угнетение неоваскулярной пролиферации с меньшим риском кровоизлияния. Ультраструктурный анализ удаленных эпиретинальных мембран показал более значительное снижение фенестрации эндотелия после применения афлиберцепта, что показывает его высокую эффективность при лечении ПДР, поскольку он ингибирует как VEGF, так и плацентарный фактор роста.

Результаты исследования [29], нацеленного на изучение эффективности многоэтапной витреальной хирургии у пациентов с далекозашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой, подтверждают эффективность поэтапного хирургического лечения пациентов с далекозашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой. Выполнение ФЭК вторым этапом после витреоретинальной хирургии во время удаления силиконового масла у пациентов с предварительным интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза обеспечивает наиболее щадящий подход к хирургическому лечению этой категории больных, что позволяет улучшить анатомические и функциональные результаты витреоретинальной хирургии и способствует уменьшению числа интра- и послеоперационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С появлением анти-VEGF лекарственных препаратов стал актуален вопрос об их использовании у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. Став альтернативой панретинальной лазерной коагуляции сетчатки, которая длительное время была стандартом лечения пролиферативной стадии диабетической ретинопатии, ингибиторы ангиогенеза не только доказали не меньшую эффективность в сравнение с ПЛКС, но и лучшие результаты в сочетании с ней.

Применение этих препаратов нашло место и в хирургии осложненных случаев ПДР. Предварительное интравитреальное введение антивазопролиферативных препаратов перед ВРХ у пациентов с осложненной ПДР оптимизирует хирургическое вмешательство, а именно снижает количество интраоперационных кровотечений, количество диатермокоагуляции, продолжительность операции, количество ятрогенных разрывов сетчатки, частоту использования силиконового масла и релаксирующей ретинотомии, что позволяет улучшить анатомические и функциональные результаты витреоретинальной хирургии.

Таким образом, анти-VEGF терапия является актуальной и значимой для лечения пролиферативной стадии диабетической ретинопатии, а также обеспечивает щадящий подход витреоретинальной хирургии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye Vis (Lond). 2015;2: 17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2
2. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. N Engl J Med. 2012;366(13): 1227–1239. doi: 10.1056/NEJMra1005073
3. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Retin Eye Res. 2003; 22(1): 1–29. doi: 10.1016/s1350-9462(02)00043-5
4. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nat Med. 2000; 6(4): 389–395. doi: 10.1038/74651
5. Файзрахманов Р.Р., Воропаев В.Ю., Суханова А.В., Шаталова Е.О. Антиангиогенная терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2021;137(1): 83–93. [Fayzrakhmanov RR, Voropaev VYu, Sukhanova AV, Shatalova EO. Antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. The Russian Annals of Ophthalmology. 2021;137(1): 83–93. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma202113701183
6. Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике. Российский офтальмологический журнал. 2019;12(2): 97–105. [Fayzrakhmanov RR. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice. Russian Ophthalmological Journal. 2019;12(2): 97–105. (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105
7. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. J Biochem Mol Biol. 2006;39(5): 469–778. doi: 10.5483/bmbrep.2006.39.5.469
8. Ishida S, Usui T, Yamashiro K et al. VEGF164 Is Proinflammatory in the Diabetic Retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(5): 2155–2162. doi: 10.1167/iovs.02-0807
9. Lim JI, Spee C, Hinton DR. A comparison of hypoxia-inducible factor-α in surgically excised neovascular membranes of patients with diabetes compared with idiopathic epiretinal membranes in nondiabetic patients. Retina. 2010;30(9): 1472–1478. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181d6df09
10. Abu El-Asrar AM, Missotten L, Geboes K. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and the protein products of its target genes in diabetic fibrovascular epiretinal membranes. Br J Ophthalmol. 2007;91(6): 822–886. doi: 10.1136/bjo.2006.109876
11. Wang X, Wang G, Wang Y. Intravitreous vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor 1a in patients with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol. 2009;148(6): 883–889. doi: 10.1016/j.ajo.2009.07.007
12. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2006;113(10): 1695.e1–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.05.064
13. Brucker AJ, Qin H, Antoszyk AN, et al. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. Arch Ophthalmol 2009; 127(2): 132-40. https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2008.565
14. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, et al. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. Retina. 2011;31(6): 1009–1027. doi: 10.1097/IAE.0b013e318217d739
15. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al. Panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(20): 2137–2146. doi: 10.1001/jama.2015.15217
16. Bressler SB, Beaulieu WT, Glassman AR., et al. Factors Associated with Worsening Proliferative Diabetic Retinopathy in Eyes Treated with Panretinal Photocoagulation or Ranibizumab. Ophthalmology 2017; 124(4): 431-439. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.12.005
17. Gross JG, Glassman AR, Liu D, et al. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs. intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2018;136: 1138–48. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.3255
18. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. CLARITY Study Group. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. 2017;389(10085): 2193–2203. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31193-5
19. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. Intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy: Results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 24 Months of Follow-up. Retina 2017; 37(2): 334–343. doi: 10.1097/IAE.0000000000001181
20. Lang GE, Stahl A, Voegeler J, et al. Efficacy and safety of ranibizumab with or without panretinal laser photocoagulation versus laser photocoagulation alone in proliferative diabetic retinopathy – the PRIDE study. Acta Ophthalmol. doi: 10.1111/aos.14312 (Dec 6 2019)
21. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2008;92(2): 213–216. doi: 10.1136/bjo.2007.127142
22. Figueira J, Fletcher E, Massin P, et al. Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). Ophthalmology. 2018; 125(5): 691–700. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.008
23. Chatziralli I, Dimitriou E, Theodossiadis G, et al. Intravitreal ranibizumab alone or in combination with panretinal photocoagulation for the treatment of proliferative diabetic retinopathy with coexistent macular edema: long-term outcomes of a prospective study. Acta Diabetol. 2020;57(10): 1219–1225. doi: 10.1007/s00592-020-01548-y
24. Abdhish RB, Karisse T, Roy WB, et al. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. JAMA Ophthalmol. 2013;131(3): 283–293. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2015
25. Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(8): CD008214. doi: 10.1002/14651858.CD008214.pub3
26. Zhao XY, Xia S, Chen YX. Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Ophthalmol. 2018; 102(8): 1077–1085. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311344
27. Wang DY, Zhao XY, Zhang WF, et al. Perioperative anti-vascular endothelial growth factor agents treatment in patients undergoing vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a network meta-analysis. Sci Rep. 2020;10(1): 18880. doi: 10.1038/s41598-020-75896-8
28. Vidinova CN, Gouguchkova PT, Dimitrov T, et al. Comparative clinical and ultrastructural analysis of the results from ranibizumab and aflibercept in patients with PDR. Klin Monbl Augenheilkd. 2020;237(1): 79–84. (In Germ.) doi: 10.1055/a-0767-6951
29. Коновалова К.И., Шишкин М.М., Файзрахманов Р.Р. Эффективность многоэтапного хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной начальной катарактой. Вестник офтальмологии. 2020;136(6): 171–176. [Konovalova KI, Shishkin MM, Fayzrakhmanov RR. Effectiveness of multistage surgical treatment of advanced proliferative diabetic retinopathy complicated with primary cataract. The Russian Annals of Ophthalmology. 2020;136(6): 171–176. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2020136062171

Информация об авторах
Егор Сергеевич Чехонин, врач-офтальмолог, dr.chekhonin@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-8901-1341
Ринат Рустамович Файзрахманов, д.м.н., rinatrf@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4341-3572
Михаил Михайлович Шишкин, д.м.н., профессор, mmshishkin@gmail.com
Марат Римович Каланов, к.м.н., https://orcid.org/0000-0002-8480-7949

Information about the authors
Egor S. Chekhonin, Ophthalmologist, dr.chekhonin@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-8901-1341
Rinat R. Fayzrakhmanov, Doctor of Sciences in Medicine, rinatrf@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4341-3572
Mikhail M. Shishkin, Doctor of Sciences in Medicine, mmshishkin@gmail.com
Marat R. Kalanov, PhD in Medicine, https://orcid.org/0000-0002-8480-7949

Вклад авторов в работу:
Е.С. Чехонин: сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Р.Р. Файзрахманов: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.
М.М. Шишкин: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.
М.Р. Каланов: сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

Authors' contribution:
E.S. Chekhonin: collection, analysis and processing of material, statistical data processing, writing.
R.R. Fayzrakhmanov: significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.
M.M. Shishkin: significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.
M.R. Kalanov: collection, analysis and processing of material, writing.

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

Согласие пациента на публикацию: Письменного согласия на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.
Конфликт интересов: Отсутствует.

Funding: The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.
Patient consent for publication: No written consent was obtained for the publication of this material. It does not contain any personally identifying information.
Conflict of interest: There is no conflict of interest.

Поступила: 22.08.2022
Переработана: 20.09.2022
Принята к печати: 24.10.2022

Originally received: 22.08.2022
Final revision: 20.09.2022
Accepted: 24.10.2022