

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА.

Файзрахманов Р.Р. , Павловский О.А. , Лукиных М.А.

¹ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, 105203, Москва, Нижняя
Первомайская ул., 70, центр офтальмологии.

²Кафедра глазных болезней ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России,
105203, Москва, Нижняя Первомайская ул., 65.

³Офтальмологический центр «Визион», 121099, Москва, Смоленская площадь, 3.

Резюме. Актуальность. Диабетическая ретинопатия является серьезным осложнением течения сахарного диабета. На сегодняшний день, инъекции ингибиторов ангиогенеза являются “золотым стандартом” лечения диабетического макулярного отека (ДМО). В настоящее время к витрэктомии прибегают при развитии эпиретинальной мембраны или витреоретинального тракционного синдрома. Ряд хирургов считает, что оправдано применение витрэктомии с пилингом внутренней пограничной мембраны у пациентов с ДМО.

Цель. Оценить морфофункциональные параметры сетчатки пациентов при проведении оперативного лечения резистентного диабетического макулярного отека.

Материалы и методы. На базе центра офтальмологии НМХЦ имени Н.И. Пирогова были прооперированы 44 пациента с диагнозом ДМО с отсутствием реакции на предшествующее консервативное лечение (лазеркоагуляция, ингибиторы ангиогенеза).

Результаты. При анализе МКОЗ в послеоперационном периоде, выявлено достоверное превышение функциональных параметров у пациентов 2 группы по сравнению с аналогичными параметрами пациентов 1 группы в сроки 6 месяцев с момента оперативного вмешательства ($p=0,027$). В послеоперационном периоде выявлено статистически значимое уменьшение данного параметра у пациентов 2 группы по сравнению с пациентами 1 группы соответственно в срок 1 месяц ($p=0,035$). При оценке светочувствительности выявлено достоверное превышение параметров у пациентов 2 группы по сравнению с предоперационными и с аналогичными параметрами пациентов 1 группы в срок 1 недели с момента оперативного вмешательства ($p=0,023$).

Заключение. Наши результаты показали, что проведение витрэктомии с пилингом внутренней пограничной мембраны обеспечивает более высокий функциональный результат по сравнению с группой, где применялись только ингибиторы ангиогенеза и лазеркоагуляция сетчатки в срок с 6 до 12 месяцев наблюдения. К 1 неделе наблюдения у пациентов 2 группы

в сравнении с результатами пациентов 2 группы отмечается более выраженная положительная динамика светочувствительности, которая сохраняется на протяжении 12 месяцев.

Более высокая скорость резорбции отека наблюдалась также в группе, в которой применялась витреоретинальная хирургия. Таким образом эти данные подтверждают, что применение витреоретинальной хирургии возможно при лечении диабетического макулярного отека.

Требуется дальнейшее изучение данного вопроса. Данное исследование проводилось на малой выборке пациентов. Возможно изучение данных ангио-ОКТ в качестве дополнительного метода исследования. В перспективе для подтверждения статистической достоверности результатов необходимо изучение данных при обследовании большей выборки в группах.

Ключевые слова: ДМО; диабетический макулярный отек; витрэктомия; мембранопилинг

SURGICAL TREATMENT OF RESISTANT FORMS OF DIABETIC MACULAR EDEMA.

Fayzrakhmanov R.R. , Pavlovskiy O.A., Lukinykh M.A.

¹*Federal state budgetary institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 105203 Moscow, Nizhnyaya Pervomayskaya st., 70, center of ophthalmology.*

²*Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National Medical Surgical Center 105203 Moscow, Nizhnyaya Pervomayskaya st., 65.*

³*Ophthalmological center «Vision», 121099 Moscow, Smolenskaya square, 3.*

Abstract. Relevance. Diabetic retinopathy is a serious complication of diabetes mellitus. Today, injections of angiogenesis inhibitors are the “gold standard” for the treatment of diabetic macular edema. Currently, vitrectomy is used when epiretinal membrane or vitreoretinal traction syndrome develops. Some surgeons believe that vitrectomy with internal limiting membrane peeling in patients with DME can be used.

Target. To evaluate the morphofunctional parameters of the retina of patients after surgical treatment of resistant diabetic macular edema.

Materials and methods. 44 patients diagnosed with DME with no response to previous conservative treatment (laser coagulation, angiogenesis inhibitors) underwent surgery on the basis of the ophthalmology center of the National Medical Research Center named after N.I. Pirogov.

Results. When analyzing BCVA in the postoperative period, a significant increase in functional parameters was revealed in patients of group 2 compared with similar parameters in patients of group

1 within 6 months from the date of surgery ($p = 0.027$). In the postoperative period, a statistically significant decrease in this parameter was revealed in patients of group 2 compared with patients of group 1, respectively, within 1 month ($p = 0.035$). When assessing photosensitivity, a significant increase in parameters was revealed in patients of group 2 compared with preoperative parameters and with similar parameters in patients of group 1 within 1 week from the moment of surgery ($p = 0.023$).

Conclusion. Our results showed that vitrectomy with peeling of the internal limiting membrane provides a higher functional outcome compared to the group where only angiogenesis inhibitors and retinal laser coagulation were used from 6 to 12 months of follow-up. By the 1st week of observation, in patients of group 2, in comparison with the results of patients in group 2, there was a more pronounced positive dynamics of photosensitivity, which persisted for 12 months.

A higher rate of edema resorption was also observed in the vitreoretinal surgery group. Thus, these data confirm that the use of vitreoretinal surgery is possible in the treatment of diabetic macular edema.

Further study of this issue is required. This study was conducted on a small sample of patients. It is possible to study angio-OCT data as an additional research method. In the future, to confirm the statistical reliability of the results, it is necessary to study the data when examining a larger sample in groups.

Key words: DME; diabetic macular edema; vitrectomy; membrane peeling

For contact: *Lukinykh Mikhail Alekseevich*, e-mail: 97miko197@gmail.com

Введение. Диабетическая ретинопатия является серьезным осложнением течения сахарного диабета, приводящее к снижению остроты зрения, а также к слепоте. Частота развития диабетического макулярного отека (ДМО) составляет от 14 до 29% случаев диабетической ретинопатии [1].

Имеются зарубежные сообщения о том, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) играет ключевую роль в патогенезе макулярного отека [2,3]. Он накапливается в полости стекловидного тела и способствует росту новых кровеносных сосудов [4,5]. Белок клаудин-1 подвергается фосфорилированию фактором роста эндотелия сосудов, в результате чего его концентрация снижается, что приводит к повышению проницаемости сосудов [6,7]. Кроме того, в патогенезе ДМО принимают участие такие факторы, как воспалительные цитокины,

активные формы кислорода, продукты гликирования [8]. У пациентов с диабетической ретинопатией витреальная полость служит физиологическим резервуаром для вышеперечисленных молекул [9,10].

Долгое время для лечения ДМО широко использовалась лазеркоагуляция центральной зоны сетчатки [11]. Однако у данной методики есть возможность развития таких осложнений, как центральные и парацентральные скотомы.

На сегодняшний день, инъекции ингибиторов ангиогенеза являются “золотым стандартом” лечения ДМО. Большинству пациентов требуется регулярное введение анти-VEGF препаратов [12], что в некоторых случаях может быть затруднено из-за таких факторов, как ограничения в передвижении или сопутствующие заболевания [13-15]. В настоящее время к витрэктомии прибегают при развитии эпиретинальной мембраны или витреоретинального тракционного синдрома [16,17,18]. Ряд хирургов считает, что оправдано применение витрэктомии с пилингом внутренней пограничной мембраны на ранних сроках развития диабетического макулярного отека [19-22].

Цель нашего клинического исследования состоит в том, чтобы оценить морфофункциональные параметры сетчатки пациентов при проведении оперативного лечения резистентного диабетического макулярного отека.

Материалы и методы исследования.

На базе центра офтальмологии НМХЦ имени Н.И. Пирогова были прооперированы 44 пациента с диагнозом ДМО. Все пациенты имели ряд подтвержденных критериев:

- резистентные формы ДМО (отсутствие компенсации на проведенное консервативное лечение (лазеркоагуляция, ингибиторы ангиогенеза);
- снижение остроты зрения;
- отсутствие ранее проведенного витреоретинального вмешательства

Критериями невключения были:

- наличие другой сопутствующей патологии (глаукома различного генеза, миопия высокой степени, пролиферативная диабетическая ретинопатия с вовлечением макулярной зоны, тотальный и субтотальный гемофтальм)
- наличие помутнений роговицы в оптической и параоптической зоне
- наличие помутнений в хрусталике

Все пациенты были разделены на 2 группы.

1-я группа (23 пациентов, 23 глаза). Пациентам первой группы продолжалась антивазопролиферативная терапия в сочетании с лазеркоагуляцией сетчатки.

2-я группа (21 пациент, 21 глаз). В 2-ю группу были включены пациенты, прооперированные с применением стандартной трехпортовой витрэктомии с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ).

Всем пациентам на до- и послеоперационном периоде проводилось полное офтальмологическое обследование, которое включало как объективные методы обследования: биомикроскопию переднего отрезка глаза; тонометрию; b-сканирование, спектральную оптическую когерентную томографию (ОКТ), микропериметрию, так и субъективные методы обследования: визометрию.

При ОКТ исследовании, мы определяли центральную толщину сетчатки.

При микропериметрии мы оценивали светочувствительность.

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы IBM SPSS Statistics 23. Использовался Т - критерий для парных выборок, корреляция Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты описательной статистики в большинстве таблиц представлены в виде $M \pm \sigma$, где М – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

Результаты.

Хирургические вмешательства у пациентов двух групп выполнены в полном объеме без интраоперационных осложнений. В раннем послеоперационном периоде у одного пациента 2 группы выявлен частичный гемофтальм, который полностью купировался на консервативном лечении в течении 2 недель. У 3 пациентов 2 группы через 3 месяца после хирургического вмешательства произошел рецидив отека макулярной зоны, данным пациентам была назначена антивазопролиферативная терапия, на которой отек был купирован.

Все показатели на предоперационном этапе у пациентов двух групп были статистически сопоставимы.

Офтальмологическое обследование всем пациентам проводили в послеоперационном периоде в сроки 7 дней, 1, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства.

МКОЗ на дооперационном этапе, соответствовала $0,2 \pm 0,09$ в 1 группе и $0,23 \pm 0,07$ во 2 группе. Статистической разницы по функциональным показателям в исследуемых группах не выявили ($p=0,89$) и ($p=0,97$).

При анализе МКОЗ в послеоперационном периоде, выявлено достоверное превышение функциональных параметров у пациентов 2 группы по сравнению с аналогичными параметрами пациентов 1 группы в сроки 6 месяцев с момента оперативного вмешательства ($p=0,027$) (Табл.1).

Таблица 1.

Динамика МКОЗ после операции, ($M \pm \sigma$)

Сроки наблюдения	1-я группа	2-я группа
До операции	0,2±0,09	0,24±0,07
1 неделя	0,21±0,05	0,23±0,05
1 месяц	0,21±0,05	0,3±0,08
6 месяцев	0,18±0,08	0,33±0,06*
12 месяцев	0,17±0,07	0,34±0,07

Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1 группы.

При анализе морфологических параметров сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком, мы оценивали динамику толщины сетчатки в фовеолярной зоне. В послеоперационном периоде выявлено статистически значимое уменьшение данного параметра у пациентов 2 группы по сравнению с пациентами 1 группы соответственно в срок 1 месяц ($p=0,035$). Данный факт говорит о более высокой скорости резорбции макулярного отека у пациентов 2 группы (Табл.2).

Таблица 2.

Динамика толщины сетчатки в фовеолярной зоне после операции, ($M \pm \sigma$)

Сроки наблюдения	1 группа	2 группа
До операции	435,5±75,1	424,6±61
1 неделя	434,6±56,8	375,9±58,5
1 месяц	425,5±45,7	325,3±49,4*
6 месяцев	399,7±55,6	315±54,3
12 месяцев	381,4±63,7	307,7±61,6

Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1 группы.

При оценке светочувствительности выявлено достоверное превышение параметров у пациентов 2 группы по сравнению с предоперационными и с аналогичными параметрами

пациентов 1 группы в срок 1 недели с момента оперативного вмешательства ($p=0,023$) (Табл.3).

Таблица 3.

Динамика светочувствительности после операции, ($M \pm \sigma$)

Сроки наблюдения	1-я группа	2-я группа
До операции	12,85 $\pm$ 1,7	12,2 $\pm$ 1,9
1 неделя	12,75 $\pm$ 1,8	18,2 $\pm$ 2,6*#
1 месяц	14,5 $\pm$ 2,2	19,95 $\pm$ 2,5
6 месяцев	14,8 $\pm$ 2,1	19,98 $\pm$ 2,9
12 месяцев	14,5 $\pm$ 2,1	20,3 $\pm$ 2,3

Примечание: *- $p < 0,05$ в сравнении с показателями 2 группы.

- в сравнении с предоперационными параметрами.

Заключение.

Наши результаты показали, что проведение витрэктомии с пилингом внутренней пограничной мембраны обеспечивает более высокий функциональный результат по сравнению с группой, где применялись только ингибиторы ангиогенеза и лазеркоагуляция сетчатки в срок с 6 до 12 месяцев наблюдения. К 1 неделе наблюдения у пациентов 2 группы в сравнении с результатами пациентов 1 группы отмечается более выраженная положительная динамика светочувствительности, которая сохраняется на протяжении 12 месяцев.

Более высокая скорость резорбции отека наблюдалась также в группе, в которой применялась витреоретинальная хирургия. Таким образом эти данные подтверждают, что применение витреоретинальной хирургии возможно при лечении диабетического макулярного отека.

Требуется дальнейшее изучение данного вопроса. Данное исследование проводилось на малой выборке пациентов. Возможно изучение данных ангио-ОКТ в качестве дополнительного метода исследования. В перспективе для подтверждения статистической достоверности результатов необходимо изучение данных при обследовании большей выборки в группах.

Список литературы.

1. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497–503. doi: 10.1016/j.opthta.2008.10.016 pmid: 19167079.
2. Duh E, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and diabetes: the agonist versus antagonist paradox. *Diabetes*. 1999;48(10):1899–906. pmid: 10512352.
3. Deissler HL, Deissler H, Lang GE. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) is sufficient to completely restore barrier malfunction induced by growth factors in microvascular retinal endothelial cells. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(8):1151–6. doi: 10.1136/bjo.2010.192229 pmid: 21273213.
4. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480–7. doi: 10.1056/NEJM19941201 3312203 pmid: 7526212.
5. Augustin AJ, Keller A, Koch F, Jurklies B, Dick B. [Effect of retinal coagulation status on oxidative metabolite and VEGF in 208 patients with proliferative diabetic retinopathy] *Klin Monbl Augenheilkd*. 2001;218(2):89–94. doi: 10.1055/s-2001-12251 pmid: 11258131.
6. Deissler HL, Deissler H, Lang GE. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) is sufficient to completely restore barrier malfunction induced by growth factors in microvascular retinal endothelial cells. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(8):1151–6. doi: 10.1136/bjo.2010.192229 pmid: 21273213.
7. Gonzalez-Salinas R, Garcia-Gutierrez MC, Garcia-Aguirre G, Morales-Canton V, Velez-Montoya R, Soberon-Ventura VR, et al. Evaluation of VEGF gene polymorphisms and proliferative diabetic retinopathy in Mexican population. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(1):135–9. doi: 10.18240/ijo.2017.01.22 pmid: 28149790.
8. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, Acon D, Farah ME, Gallego-Pinazo R, et al. Intravitreal bevacizumab for diabetic macular oedema: 5-year results of the Pan-American Collaborative Retina Study group. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(12):1605–10. doi: 10.1136/bjo phthalmol-2015-307950 pmid: 26912377.

9. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):1–32. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001 pmid: 19171208.
10. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005; 46(8):2916--24
11. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991 May;98(5 Suppl):766-85. PMID: 2062512.
12. Nakajima T., Roggia M.F., Noda Y., Ueta T. Effect of internal limiting membrane peeling during vitrectomy for diabetic macular edema: systematic review and meta-analysis. *Retina.* 2015;35:1719–1725.
13. Polizzi S, Mahajan VB. Intravitreal Anti-VEGF Injections in Pregnancy: Case Series and Review of Literature. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015 Dec;31(10):605-10. doi: 10.1089/jop.2015.0056. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26302032; PMCID: PMC4677108.
14. Agarwal D, Kumar A. Managing intravitreal injections in adults in COVID-19 and post-COVID-19 era- Initial experiences. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Jun;68(6):1216-1218. PMID: 32461488; PMCID: PMC7508095. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_1391_20
15. Agarwal D, Chawla R, Varshney T, Shaikh N, Chandra P, Kumar A. Managing vitreoretinal surgeries during COVID-19 lockdown in India: Experiences and future implications. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Oct;68(10):2126-2130. PMID: 32971623; PMCID: PMC7727968. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_2140_20
16. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. Bressler S.B., Edwards A.R., et al. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology.* 2021;132:1113–1122.
17. Hagenau F, Vogt D, Ziada J, Guenther SR, Haritoglou C, Wolf A, Vitrectomy for diabetic macular edema: optical coherence tomography criteria and pathology of the vitreomacular interface. *Am J Ophthalmol.* 2019;200:34–46. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.12.004>
18. Fayzrahmanov R.R., Pavlovskiy O.A., Larina E.A. The method of closure of macular holes with a partial peeling of the internal limiting membrane: comparative analysis. *Medline.ru*, vol. 20, art. 17 (pp. 187-200), 2019

19. Iglicki M, Lavaque A, Ozimek M, Negri HP, Okada M, Chhablani J, Busch C, Loewenstein A, Zur D. Biomarkers and predictors for functional and anatomic outcomes for small gauge pars plana vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane in naïve diabetic macular edema: the VITAL study. PLoS One. 2018;13(7):e0200365. doi: 10.1371/journal.pone.0200365
20. Ranno S, Vujosevic S, Mambretti M, Metrangolo C, Alkabes M, Rabbio G, Govetto A, Carini E, Nucci P, Radice P. Role of Vitrectomy in Nontractional Refractory Diabetic Macular Edema. J Clin Med. 2023 Mar 15;12(6):2297. PMID: 36983298; PMCID: PMC10056256. <https://doi.org/10.3390/jcm12062297>
21. Vikas SJ, Agarwal D, Seth S, Kumar A, Kumar A. Comparison of anatomical and functional outcomes of vitrectomy with internal limiting membrane peeling in recalcitrant diabetic macular edema with and without traction in Indian patients. Indian J Ophthalmol. 2021 Nov;69(11):3297-3301. PMID: 34708792; PMCID: PMC8725148. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_1271_21
22. Abdel Hadi AM. Evaluation of Vitrectomy with Planned Foveal Detachment as Surgical Treatment for Refractory Diabetic Macular Edema with or without Vitreomacular Interface Abnormality. J Ophthalmol. 2018 May 7;2018:9246384. PMID: 29854429; PMCID: PMC5964411. <https://doi.org/10.1155/2018/9246384>