

УДК 617.7:47-003.215:617.735-002-02:616.379-008.64-089

Наш досвід лікування діабетичної проліферативної ретинопатії у пацієнта з гемофтальмом (випадок із практики)

О. Б. Кошинець, канд. мед. наук; Р. Л. Вадюк, канд. мед. наук

Івано-Франківський
національний медичний
університет
Івано-Франківськ (Україна)

Ключові слова:

проліферативна діабетична
ретинопатія, неоваскуляризація,
інтравітреальні введення, анти-
VEGF препарати

У статті представлено випадок із практики успішного лікування пацієнта 35 років з діагнозом: цукровий діабет 1 типу, важка форма, стадія субкомпенсації, проліферативна діабетична ретинопатія обох очей, тотальний первинний гемофтальм правого ока. Сучасні методи візуалізації, зокрема оптична когерентна томографія з режимом ангіографії та фотореєстрація очного дна, виявили значну неоваскуляризацію зорового нерва та перипапільно по ходу судин сітківки. Незважаючи на те, що в наших вітчизняних інструкціях до застосування афліберцепту, немає показань його використання при неоваскуляризації сітківки при діабетичній ретинопатії без наявності діабетичного макулярного набряку, ми поклалися на досвід закордонних колег та провели п'ять завантажувальних ін'єкцій афліберцепту (0,05 мл один раз на місяць) хворому на очі без гемофтальму. Починаючи з другого року, лікування проводили в режимі treat and extend.

Приведений клінічний випадок показав ефективність інтравітреальних введень афліберцепта в поєднанні з панретинальною лазерною коагуляцією для регресу неоваскуляризації та відсутності повторних крововиливів у скловидне тіло.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) становить значну медико-соціальну та економічну проблеми для охорони здоров'я багатьох країн через високу поширеність та неухильний ріст судинних ускладнень [1-3, 5, 12]. За даними Міжнародної федерації діабету (IDF), прогнозується збільшення кількості таких хворих з 451 млн осіб (2017 р) (віком від 18-99 років) до 693 млн в 2045 році [8].

Цукровий діабет, як системне захворювання, характеризується різними мікросудинними ускладненнями, серед яких діабетична ретинопатія (ДРП) є однією з найбільш прогностично несприятливих. Найважчою формою ураження очей є проліферативна діабетична ретинопатія (ПДР) [1]. В патогенезі проліферативної ДРП, як і макулярного набряку визначальна роль належить підвищенню концентрації VEGF (vascular endothelial growth factor) в скловидному тілі [7]. Неоваскуляризація на очному дні описується як утворення нових судин в будь-якій ділянці (NVE) поза межами диску зорового нерва, а також утворення нових судин на диску (NVD), якщо судини виникають на диску зорового нерва або в межах 1 діаметру диску від його країв [13].

Проліферативна ретинопатія при ЦД 2 типу розвивається рідше ніж при ЦД 1-типу. Так, через 20 років від початку діабету проліферативна ДР виявляється у 60 % хворих з ЦД 1-го типу і тільки у 20 % пацієн-

тів з ЦД 2 типу. Проліферативна форма зустрічається приблизно однаково в осіб обох статей. Пік її частоти приходить на вік до 60 років, після цього частота знижується [5].

Небезпека ДР полягає в тому, що діабетичне ураження судин сітківки і самої сітківки довгий час залишаються непомітними. Хворі не відмічають зниження зору на початкових стадіях ДР і навіть в проліферативних стадіях (при умові відсутності діабетичного макулярного набряку (ДМН) і крововиливів в макулярній ділянці та інші), а тільки в більш виражених випадках [5].

Крововилив в скловидне тіло одне з двох найчастіших інтра- та післяопераційних ускладнень через мікроциркуляторні порушення як передніх, так і задніх відділів ока, що загрожує втраті зору [15]. Варто зазначити, що наявність гемофтальму ускладнює динамічне спостереження за станом очного дна в післяопераційному періоді та гальмує репаративні процеси [4].

Своєчасне лікування за допомогою лазера, фотокоагуляції, інтравітреальних введень інгібіторів фактору росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF) здатні запобігти подальшій втраті зору за умови розвитку тяжкої форми ретинопатії, особливо при діабетичному макулярному набряку (ДМН) [3].

Ряд досліджень підтвердили, що лазеркоагуляція залишається ефективною у плані запобігання подальшому погіршенню зору, але не приводить до його поліпшення. Також вона направлена на виключення зон ретинальної ішемії, подавлення неоваскуляризації і на облітерацію судин з підвищеною проникністю [2, 3].

При пізній стадії ДРП може бути ефективним лише комплексне хірургічне втручання. Незважаючи на останні досягнення в техніках вітректомії, потенційний ризик ускладнень пов'язаних з даним хірургічним втручанням, включаючи відшарування сітківки, катаракту, неоваскулярну глаукому, післяопераційні інфекційні захворювання, досить високий [3, 16].

Однак, поява анти-VEGF препаратів змінило парадигму терапії неоваскуляризації – вони діють на основну патофізіологічну ланку в розвитку ДР. В даний час для лікування ДМН найчастіше використовують препарати: ранібізумаб (луцентіс, Novartis Pharma) і афліберцепт (Bayer, Німеччина) групи інгібіторів VEGF [5].

Ефективність і надійність місцевої анти-ангіогенної терапії при ДР була доказана великими базовими міжнародними багатоцентровими дослідженнями, проведеними у відповідності зі всіма правилами доказової медицини [9, 13].

Інтравітреальне введення анти-VEGF препаратів дозволяє доставляти препарат до місця його безпосередньої дії і тим самим мінімізувати число системних побічних реакцій.

Мета дослідження – представити клінічний випадок лікування діабетичної проліферативної ретинопатії за допомогою афліберцепта у пацієнта з гемофтальмом на парному оці.

Матеріал та методи

Під нашим спостереженням знаходився хворий Р., 35 років, що перебував на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні з діагнозом: цукровий діабет I типу, важка форма, стадія субкомпенсації. У плановому порядку був оглянутий офтальмологом відповідно до протоколів ведення пацієнтів з цукровим діабетом I типу.

Були проведені обстеження з використанням стандартного офтальмологічного протоколу досліджень, в тому числі візометрія, тонометрія, офтальмоскопія, біомікроскопія, фотореєстрація очного дна, оптична когерентна томографія з програмою ангіографії (ОСТА).

Наявність і ступінь вираженості неоваскуляризації сітківки і зорового нерву оцінювалась методом фотореєстрації очного дна і ОСТА з використанням томографа Triton фірми Topcon (Tokyo, Japan) через 1, 6, 9 міс.

Афліберцепт – це рекомбінантний злитий білок, який складається з частин позаклітинних доменів рецептора VEGF (R) 1 і VEGFR2, злитих з Fc-частиною імуноглобуліну G1 (Ig1) людини. На відміну від інших анти-VEGF-агентів, він зв'язується не тільки з усіма ізоформами VEGF-A, але також з VEGF-B та плацентарним фактором росту [1, 14].

Результати

З анамнезу відомо, що раніше хворий лікувався в офтальмолога і йому проводили лазеркоагуляцію сітківки обох очей. Гострота зору обох очей на момент першого звернення 1,0. Кольорові фотознімки очного дна пацієнта з проліферативною діабетичною ретинопатією обох очей до лікування представлені на мал. 1 (див. 2 стор. обкладинки).

Хворому планували провести інтравітреальне введення афліберцепта в ліве око, оскільки, як видно на оптичній когерентній томограмі та денситометричній карті (мал. 2 – див. 2 стор. обкладинки), були більш виражені ознаки неоваскуляризації, а потім ідентичну процедуру в парне око.

Проте пацієнт звернувся швидше, зі скаргами на різке зниження гостроти зору на правому оці. Зі слів пацієнта, дані симптоми з'явилися за декілька днів до запланованого введення.

Дані офтальмологічного дослідження (23.12.2019):

Гострота зору правого ока (OD) = рух руки у обличчя. Дані біомікроскопії – око спокійне, не болюче, передній відрізок не змінений, кришталик – початкові помутніння, в скловидному тілі тотальний гемофтальм. Очне дно – не проглядається.

Гострота зору лівого ока 1,0. Дані біомікроскопії – око спокійне, не болюче, передній відрізок не змінений, оптичні середовища прозорі. Очне дно: диск зорового нерва (ДЗН) блідо-рожевий, неоваскуляризація ДЗН, межі чіткі, екскавація фізіологічна; артерії сітківки звужені, вени поширені, по сітківці мазки крові, преретинальні та епіретинальні крововиливи.

Дані лабораторних обстежень. Цукор крові (28.11.19) – 7,7 ммоль/л, глікозильований гемоглобін (28.11.19) – 8,2%

Виходячи із аналізу клінічних даних, був встановлений діагноз: Діабетична проліферативна ретинопатія з васкуляризацією диска зорового нерву і сітківки на обох очах (OU). Тотальний гемофтальм правого ока. Цукровий діабет I типу, важка форма, стадія субкомпенсації.

Комплексне лікування почали з попередження ускладнень, внаслідок первинного тотального гемофтальму. Провели закриту субтотальну вітректомію з ендолазеркоагуляцією та ендотампонадою газоповітряною сумішшю правого ока. Дане лікування хоч і більш травматичне ніж інтравітреальні ін'єкції, та дало бажаний ефект. Два тижні після операції гострота зору правого ока – 0,5, з корекцією – 0,9.

Відповідно до протоколів надання медичної допомоги хворим із проліферативною діабетичною ретинопатією, провели 3 сеанси панретинальної лазеркоагуляції діодним лазером 600 коагулятив (довжина хвилі зеленої частини спектру – 532 нм) на лівому оці.

Після проведеного лікування не спостерігали зменшення неоваскуляризації.

Наступним етапом, було проведення інтравітреальних ін'єкцій анти-VEGF препарату (афліберцепт) в

ліве око. Ін'єкції проводили по стандартній методиці (згідно рекомендацій експертів Euretina і американської діабетологічної асоціації, 2018) [10, 11] та схемі off label (оскільки препарат афліберцепт в Україні зареєстрований, проте в показаннях до застосування проліферативної діабетичної ретинопатії немає). Хворому зробили п'ять завантажувальних ін'єкцій по 0,05 мл (один раз на місяць). Операція та післяопераційний період проходили без ускладнень.

Як показали дослідження інтравітреальний афліберцепт дає більшості пацієнтам з погіршенням зору, шанс на значне його покращення, а також зменшує кількість ін'єкцій починаючи з другого року терапії [6, 10].

Ефективність проведеного лікування оцінювалась за результатами контрольного обстеження через 6 і 9 місяців після початку лікування (мал. 3, мал. 4 – див. 2 стор. обкладинки).

Гострота зору обох очей 0,9. Офтальмоскопія і дані оптичної когерентної томографії показали регрес неоваскуляризації в сітківці та зоровому нерві.

Картину регресії неоваскуляризації диска зорового нерву та сітківки спостерігали і через 2 роки від початку лікування. Також не було повторних крововиливів в скловидне тіло як в післяопераційному періоді, так і через 6 і 9 місяців догляду. Протягом другого року спостереження пацієнту було проведено тільки одне введення, тобто лікування проводили в режимі treat and extend.

Пацієнту рекомендовано подальше диспансерне спостереження.

Висновки

Кожні зміни на очному дні потребують індивідуального підходу в лікуванні. Не дивлячись на великий арсенал хірургічних методів лікування діабетичної ретинопатії, позитивний результат та відсутність неоваскуляризації можлива за умови правильного вибору методу лікування та співпраці офтальмолога і ендокринолога.

Приведений клінічний випадок показав ефективність інтравітреальних введень афліберцепта в поєднанні з панретинальною лазерною коагуляцією для регресу неоваскуляризації та відсутності повторних крововиливів у скловидне тіло.

Література

1. **Абдулаева Э. А. и др.**, Анти-VEGF терапия пролиферативной диабетической ретинопатии: от исследований к реальной клинической практике / Э. А. Абдулаева, Э.Л. Минхузина, А.Н. Кусков // Клин. офтальмология. – 2020. – №2. С. 97-109.
2. **Демидова Т.Ю., Трахтенберг Ю.А.** Современные возможности терапии диабетической ретинопатии / Т.Ю. Демидова, Ю.А. Трахтенберг // Сахарный диабет. – 2014. – №3. С.122-128.
3. **Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р. и др.** Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии / М.М.

- Бикбов, Р.Р. Файзрахманов и др. // Сахарный диабет. – 2017. – 20(4). С. 263-269.
4. **Литвиненко С. С.** Гемофтальм після оперативного лікування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу. – 2021. – Том 9, № 3. – С. 15-21.
5. **Сейдинова А. Ш., Ишигов И.А. и др.** Частота ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом по данным центра диабета / А. Ш. Сейдинова, И.А. Ишигов и др. // Весник Каз НМУ. – 2017. – №1. С. 328-330.
6. **Ahmed Roshdy Alagorie, Swetha Velada, Muneeswar Gupta Nittala et al.** Effect of Aflibercept on Diabetic Retinopathy Severity and Visual Function in the RECOVERY Study for Proliferative Diabetic Retinopathy // Ophthalmol Retina. 2021 May;5(5):409-419. doi: 10.1016/j.oret.2020.08.018.
7. **Brooks H.L. Jr., Caballero S. Jr., Newell C. K., Steinmetz R.L. et al.** Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone // Arch Ophthalmol. – 2004. – Vol. 122(12). – P.1801-1807.
8. **Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al.** IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Apr; 138:271-281.
9. **Do D.V., Schmidt-Erfurth U., Gonzalez V.H., Gordon C.M. et al.** The DA VINCI study: phase 2 primary results of VEGF trap-eye in patients with diabetic macular edema. // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118(9). – P.1819-1826.
10. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S105–S118 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S010>.
11. **Grzybowski A.** Update on Intravitreal injections: Euretina expert consensus recommendations / A. Grzybowski, R. Told, S. Sacu et al. // Ophthalmologica. –2018. – Vol. 239(4). – P.181-193.
12. **Heidemann C., Paprott R., Stühmann L.M., Baumert J. et al.** Perceived diabetes risk and related determinants in individuals with high actual diabetes risk: results from a nationwide population-based survey // BMJ Open Diabetes Res. – Care. – 2019. – Vol. 7(1). – e000680.
13. **Schmidt-Erfurth U. et al.** Guidelines for the management of diabetic macular edema by EURETINA // Ophthalmologica. – 2017. – Vol.237. – P.185-222.
14. **Stewart M. W.** The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology // Mayo Clin Proc. – 2012. – Vol. 87(1). – P.77-88.
15. **Taskintuna I., Elsayed M.E., Taskintuna K., Ahmad K. et al.** Comparison of outcomes of four different treatment modalities for diabetic vitreous haemorrhage // Sci. Rep. [Internet]. – 2020. – Vol. 10(3674). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60378-8#citeas>.
16. **Yanoff M., Duker, J. S.** Vitrectomy. In: Ophthalmology. 3rd ed. St Louis, M.O.: Mosby Elsevier 533 (1999).

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор-кореспондент: Коцинець Олеся Богданівна, email: okoshchynets83@gmail.com

Вклад кожного автора в роботу: Р.Л. Вадюк: консервативне та хірургічне лікування хворого, концепція та редагування; Р.Л. Вадюк, О.Б. Коцинець: ідея публікації та редагування статті; О.Б. Коцинець: аналіз літератури та формування статті.

Декларація про конфлікт інтересів: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів, який міг би вплинути на їхню думку щодо теми чи матеріалів, представлених у рукописі.

Абревіатури: ЦД – цукровий діабет; IDF – Міжнародна федерація діабету; ДРП – діабетична ретинопатія; ПДР – проліферативна діабетична ретино-

патія; VEGF – vascular endothelial growth factor; NVE – нові судини в будь-якій ділянці; NVD – нові судини на диску; ДМН – діабетичний макулярний набряк; OCTA – оптична когерентна томографія з програмою ангиографії; ДЗН – диск зорового нерва.

Надійшла 17.02.2022

Наш опыт лечения диабетической пролиферативной ретинопатии у пациента с гемофтальмом (случай из практики)

Кощинец О. Б., Вадюк Р. Л.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет; Ивано-Франковск (Украина)

В статье приведен клинический случай успешного лечения пациента 35 лет с сахарным диабетом 1 типа, тяжелая форма, стадия субкомпенсации, пролиферативной диабетической ретинопатией обоих глаз, тотальным первичным гемофтальмом правого глаза. Современные методы визуализации, в частности оптическая когерентная томография с режимом ангиографии и фоторегистрация глазного дна, выявили значительную неоваскуляризацию зрительного нерва и перипапиллярно по ходу сосудов сетчатки.

Несмотря на то, что в наших отечественных инструкциях к применению афлиберцепта нет показа-

ний его использования при неоваскуляризации сетчатки при диабетической ретинопатии, мы полагались на опыт зарубежных коллег и провели пять загрузочных введений афлиберцепта (0,05 мл один раз в месяц) больному режиме treat and extend на глазу без гемофтальма. Начиная со второго года, лечение проводили в режиме treat and extend.

Приведенный клинический случай показал эффективность интравитреальных введений афлиберцепта в сочетании с панретиальной лазерной коагуляцией для регресса неоваскуляризации и отсутствия повторных кровоизлияний в стекловидное тело.

Ключеві слова: проліферативна діабетична ретинопатія, неоваскуляризація, інтравитреальні ін'єкції, анти-VEGF препарати