

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Дербенева Анна Сергеевна

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

3.1.5 — Офтальмология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Анжелла Жановна Фурсова

Новосибирск — 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Эпидемиологические и патофизиологические аспекты ДМО	10
1.2. Современные опции фармакотерапии и оценка их эффективности при ДМО	11
1.2.1. Классификация ДМО и ответа на терапию	19
1.3. Определение и соотносительная роль биомаркеров при диабетических поражениях сетчатки.....	23
1.4. Биомаркеры, выявляемые с помощью визуализирующих методов	24
1.4.1. ОКТ- и ОКТА-диагностические биомаркеры	25
1.4.2. ОКТ- и ОКТА-прогностические биомаркеры: взаимосвязь между исходными морфологическими параметрами и анатомо-функциональным ответом на антиангиогенную терапию	29
1.5. Иммунологические биомаркеры ДМО.....	33
1.5.1. Цитокиновый профиль внутриглазной жидкости при ДМО и взаимосвязь с морфологическими биомаркерами.....	33
1.5.2. Цитокиновый профиль внутриглазной жидкости при ДМО и прогнозирование ответа на терапию.....	35
1.6. Взаимосвязь между функциональными, морфологическими и иммунологическими биомаркерами при проведении терапии ДМО.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Характеристика пациентов и дизайн исследования.....	39
2.1.2. Оценка эффективности терапии ДМО и ответа на терапию	42
2.2. Офтальмологическое обследование	46
2.3. Общеклинические методы исследования	52
2.4. Иммунологические методы исследования.....	52
2.5. Статистическая обработка результатов.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	55
3.1. Анализ функциональных, структурных и микроваскулярных показателей и их динамики в группах исследования	55

3.1.1. Анализ функциональных, структурных и микроваскулярных показателей и их динамики в группе терапии афлиберцептом.....	55
3.1.2. Анализ функциональных, структурных и микроваскулярных показателей и их динамики в группе терапии имплантатом дексаметазона	60
3.2. Анализ степени тяжести макулярного отека и его динамики в группах исследования	68
3.3. Корреляционный анализ зависимости морфофункциональных показателей, клинических характеристик и количества инъекций.....	76
3.4. Корреляционный анализ зависимости типов ответа на терапию и клинических характеристик	85
3.5. Анализ состояния локальной и системной продукции цитокинов и их динамики на фоне терапии	91
3.5.1. Анализ исходного состояния локальной и системной продукции цитокинов	91
3.5.2. Динамика концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости на фоне терапии.....	95
3.6. Корреляционный анализ зависимости уровня цитокинов и клинических характеристик	98
3.6.1. Корреляционный анализ зависимости уровня цитокинов и структурных и микроваскулярных показателей	98
3.6.2. Корреляционный анализ зависимости уровня цитокинов и типов ответа на терапию.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	103
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Диабетический макулярный отек (ДМО) является ведущей причиной снижения зрения и качества жизни у пациентов с сахарным диабетом (СД). Терапия, направленная на подавление фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), произвела революцию и стала «золотым стандартом» лечения пациентов с ДМО, но причины ее недостаточной эффективности остаются предметом дискуссии, что обуславливает поиск новых мишеней терапевтического воздействия [174]. В ряде исследований показано снижение концентрации VEGF и цитокинов [58, 130, 174] на фоне анти-VEGF терапии. Все больше данных свидетельствует о том, что в основе ДМО лежит хронический вялотекущий местный воспалительный процесс. Показаны ассоциация уровня различных цитокинов (ЦК), определяемых во внутриглазной жидкости (ВГЖ) и стекловидном теле, таких как VEGF, IL-6, MCP-1, с патогенезом развития ДМО и их динамика на фоне таргетной терапии [48, 78].

Существующие диагностические подходы позволяют с помощью неинвазивных методов не только идентифицировать наличие, выраженность и локализацию структурных изменений, но и визуализировать сосудистую структуру сетчатки с индикацией количественных параметров микрососудистого русла и возможностью определения широкого спектра цитокинов в сравнительно небольшом объеме внутриглазной жидкости. Рост диагностических возможностей, развитие и расширение спектра фармакотерапии ДМО, возможности выбора вида интравитреальной терапии с различными мишенями и механизмами действия определяют необходимость изучения роли отдельных биомаркеров и их комбинаций для определения прогноза течения заболевания, эффективности терапии. Необходимость принятия решений о выборе вида терапии и разработке индивидуализированных терапевтических стратегий определяет востребованность и актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы диссертации. Большинство исследований, в которых проводился анализ эффективности лечения диабетического макулярного отека, носит ретроспективный характер и сосредоточено преимущественно на анализе конечных функциональных и морфологических результатов. Имеющиеся данные о долгосрочной

эффективности представлены чаще всего в рандомизированных клинических исследованиях, результаты которых не всегда получают подтверждение в реальной клинической практике. При изучении влияния современных структурных и микроваскулярных маркеров, определяющих индивидуальный ответ на терапию, отсутствует целостный анализ, а доступные исследования проводились с участием небольшого количества пациентов, без учета показаний к выбору терапевтического агента и длительности терапии, количества инъекций и изучения их влияния на структурные изменения сетчатки. Анализ собственных данных необходим для формирования целостного понимания ожидаемых результатов, разработки алгоритмов, выбора препарата, режима терапии в каждом конкретном случае. Потребность в выявлении, характеристике и определении спектра биомаркеров, которые бы могли стать надежным руководством в выборе эффективного индивидуализированного лечения для получения оптимального функционального результата и обеспечения контроля заболевания, минимизации рецидивов, определила своевременность и актуальность данного исследования.

Цель исследования. На основании функциональных, морфологических и иммунологических биомаркеров разработать критерии выбора терапии диабетического макулярного отека.

Задачи исследования:

1. Провести анализ динамики функциональных, структурных, микроваскулярных изменений, определяющих степень тяжести ДМО, в группах анти-VEGF и глюкокортикостероидной (ГКС) терапии в долгосрочной (двухлетней) перспективе.
2. Изучить взаимосвязь функциональных (МКОЗ) и морфологических (ЦТС) параметров со структурными и микроваскулярными биомаркерами.
3. Провести сравнительный анализ частоты достижения различной степени ответа на терапию в группах исследования и определить взаимосвязь с наличием структурных и микроваскулярных биомаркеров.
4. Провести анализ исходного содержания цитокинов/хемокинов во внутриглазной жидкости и плазме крови и во внутриглазной жидкости в динамике (через 3 месяца терапии).

5. Изучить взаимосвязь уровня цитокинов/хемокинов со структурными и микроваскулярными изменениями, тяжестью диабетического макулярного отека (ДМО) методом корреляционного анализа и оценить их влияние на эффективность терапии ДМО, определяемую типом ответа, классифицированным по коэффициенту редукции ЦТС в разные временные точки наблюдения.

6. Разработать алгоритмы ведения и терапии пациентов в зависимости от идентифицированных биомаркеров и их комбинаций.

Научная новизна:

1. Впервые проведен комплексный долгосрочный анализ сравнительной эффективности терапии ДМО различными терапевтическими агентами.

2. Впервые верифицированы основные структурные и микроваскулярные маркеры эффективности анти-VEGF и ГКС терапии у больных с ДМО, позволяющие определить выбор терапевтического агента и прогноз отдаленных результатов.

3. Впервые изучены типы ответа («отличный», «ранний», «медленный», «отсутствие») и показана взаимосвязь с морфологическими и иммунологическими биомаркерами, определяющими характер и тяжесть течения ДМО на основе применения современных критериев классификации.

4. Впервые проведена комплексная оценка как исходных (до начала терапии), локальных и системных концентраций цитокинов/хемокинов, так и их динамики на фоне различных видов терапии в сочетании с анализом их взаимосвязи с исходными структурными и гемодинамическими ОКТ- и ОКТА-характеристиками и типом ответа на терапию.

5. Впервые разработан объективный унифицированный подход оценки тяжести ДМО и ее влияния на эффективность терапии.

6. Впервые показано и расширено потенциальное значение ряда цитокинов/хемокинов в их взаимосвязи с клиническими характеристиками, что позволяет получить новую информацию для более глубокого понимания патогенеза ДМО.

Практическая значимость работы:

1. Идентифицированы характеристики, ассоциированные как с исходными, так и с финальными функциональными (МКОЗ) и морфологическими (ЦТС) параметрами,

которые могут стать потенциальными прогностическими маркерами в комплексной оценке степени тяжести ДМО.

2. Предлагаемое сочетание доступных объективных подходов комплексного анализа структурных, микроваскулярных маркеров ОКТ, ОКТА и определения локальной концентрации цитокинов может иметь важное значение в планировании стратегии выбора терапевтических агентов и мониторинга течения заболевания.

3. Разработаны практические рекомендации к ведению пациентов с ДМО, позволяющие оптимизировать функциональные и морфологические исходы терапии.

Методология и методы диссертационного исследования. Работа выполнена в дизайне проспективного когортного исследования с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Интравитреальная фармакотерапия как при монотерапии анти-VEGF, так и при старте с ГКС терапии с переключением на анти-VEGF сопровождается сопоставимым по скорости достижения и выраженности в долгосрочной перспективе (96 недель) терапевтическим ответом в виде значимого повышения МКОЗ (на 67,74% и 52,3%) и редукции ЦТС (на 56,8% и 56,83%); 4-кратным снижением частоты тяжелого МО после трех загрузочных инъекций анти-VEGF (с 35,45% до 9,09%) и полным разрешением у 99% пациентов к 32-й неделе; снижением частоты: после введения имплантата дексаметазона — через 1 месяц в 2,76 раза (с 26,19% до 9,5%), после перевода на анти-VEGF — к 32-й неделе в 6,97 раз (с 16,6% до 2,38%).

2. ДМО характеризуется статистически значимым, по сравнению с контролем, повышением концентраций в ВГЖ цитокинов/хемокинов, обладающих провоспалительными и ангиогенными свойствами: IL-8 — в 6,4 раз, IP-10 — в 6,06 раз, MCP-1 — в 11,02 раз, PDGF-AA — в 7,31 раз, FRACTALKINE — в 8,19 раз, VEGF-A — в 7,23 раз, MIP-1 β — в 9,7 раз, IL-15 — в 20,3 раз, IL-7 — в 20,5 раз, IL-6 — в 5,41 раз.

3. Тяжесть ДМО определяется наличием взаимосвязи ($r > 0,7$, $p < 0,05$) локальной гиперпродукции VEGF-A, IL-7, IL-15 со структурными и микроваскулярными параметрами: ОНЭС (IL-15: $r = 0,89$), ГРФ (IL-15: $r = 0,81$; VEGF-A: $r = 0,78$, IL-7: $r = 0,86$), плотностью сосудов (VEGF-A: $r = 0,78$) и объемом перфузии (VEGF-A: $r = 0,76$).

4. Интравитреальная терапия (как анти-VEGF, так и ГКС монотерапия) сопровождается статистически значимым снижением интраокулярного уровня IL-8, IP-10, MCP-1, PDGF-AA, GRO, VEGF-A, MIP-1 β , IL-15, IL-7, IL-6 с преимущественным уменьшением концентраций IL-6 и IL-15 — в 5,6 и 3,4 раз (анти-VEGF) и в 3,8 и 2,4 раза (ГКС).

5. Наиболее значимые взаимосвязи между структурными и иммунологическими параметрами включают: ОНЭС и ГРФ с IL-15 ($r = 0,89$) и VEGF-A ($r = 0,78$), IL-15 ($r = 0,81$), IL-7 ($r = 0,86$), объем перфузии с VEGF-A ($r = 0,78$) в группе анти-VEGF монотерапии ($r = -0,91$).

6. Исходное наличие ОНЭС, ГРФ, увеличение концентраций IL-7, IL-15 и VEGF-A во внутриглазной жидкости, сохранение крупных ИРК и ГРФ в долгосрочной (96 недель) перспективе определяют неблагоприятный морфофункциональный профиль пациентов (низкая МКОЗ и высокая ЦТС). Важной характеристикой, определяющей благоприятный ответ, является исходно высокий объем перфузии сетчатки.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Степень достоверности результатов исследований определяется большим и репрезентативным объемом выборок: 145 глаз. Исследования проведены на высоком методологическом уровне, статистический анализ выполнен с применением современных методов обработки научных данных, что позволило получить достоверные результаты. Основные положения диссертации обсуждены и доложены на: XVI и XXVII Международных офтальмологических конгрессах «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 2020, 2021), научно-практической конференции с международным участием «XIII Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2021). Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России в рамках темы № АААА-А19-119111990006-6 «Патогенетические и клинические аспекты диагностики и лечения нейродегенеративных, воспалительных и дистрофических заболеваний глаз», апробирована на заседании проблемной комиссии «Патология сенсорных систем организма» ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ России (Новосибирск, 2023).

Внедрение результатов исследования. Разработанные прогностические критерии эффективности анти-VEGF терапии у больных с ДМО внедрены в диагностический

алгоритм обследования пациентов офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», в учебно-педагогический процесс кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в наборе больных, организации и проведении всех этапов исследования, обработке медицинского и статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по теме диссертации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 11 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из них 8 входят в базы цитирования Scopus и Web of Science.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав и заключения, содержащих обзор литературы, описание материала и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов, а также выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 45 рисунками. Список литературы включает 178 источников (6 отечественных и 172 зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические и патофизиологические аспекты ДМО

Распространенность СД в мире составила 366 млн случаев в 2011 году с прогнозом роста численности больных диабетом до 522 млн к 2030 году [174]. В последние десятилетия рост распространенности СД был зарегистрирован практически во всех регионах мира [67]. СД представляет собой группу расстройств метаболизма, характеризующуюся повышением концентрации глюкозы в крови [122], что приводит к таким макрососудистым осложнениям, как ишемическая болезнь сердца и инсульт, и микрососудистым осложнениям, таким как тяжелая почечная недостаточность и диабетическая ретинопатия (ДР), ответственные за бóльшую часть бремени, ассоциированного с СД [63].

ДР поражает примерно треть взрослых с сахарным диабетом и остается ведущей причиной приобретенной потери зрения у лиц среднего возраста, т.е. экономически активных лиц [67, 122]. По оценкам ВОЗ, 4,8% случаев слепоты обусловлено ДР [158]. Распространенность ДР при СД 1 типа широко варьируема и составляет от 10 до 50%, при СД 2 типа — приблизительно 25,2% [158].

Диабетический макулярный отек является самым частым осложнением ДР и причиной слепоты и слабовидения у пациентов с СД [142]. ДМО развивается у 7% и является основной причиной снижения зрения у 20% пациентов с СД 1 типа и 14–25% пациентов с СД 2 типа в первые 10 лет заболевания [136].

Распространенность СД 2 типа среди населения России составляет 5,4% (около 6 млн человек). Исходя из показателей заболеваемости, можно считать, что количество пациентов с ДМО в России составляет около 500 тыс. человек. С учетом билатерального характера заболевания для 33–80% пациентов оптимизация организации помощи и выбор режима терапии приобретают значительную актуальность [3, 7].

Патогенез ДМО является сложным и остается не до конца изученным. Известно, что гипергликемия сопровождается активацией полиолов, конечных продуктов гликирования, протеинкиназы С и гексозамина, что, в свою очередь, приводит к повышенному оксидативному стрессу, гиперрегуляции провоспалительных цитокинов, повреждению гематоретинального барьера и нейрососудистой дисфункции [107].

Все больше данных свидетельствует о том, что в основе ДМО лежит хронический вялотекущий местный воспалительный процесс. Описана взаимосвязь между содержанием во внутриглазной жидкости (ВГЖ) ряда провоспалительных факторов и повышенной сосудистой проницаемостью, а также степенью тяжести ДМО [118, 119], что подтверждает значение воспаления в развитии макулярного отека. В поддержку данной гипотезы выступает также выраженная эффективность с точки зрения влияния на редукцию МО при ДМО таких противовоспалительных агентов, как ГКС [53]. В многочисленных исследованиях и клинической практике в целом подтверждается высокая эффективность анти-VEGF терапии в улучшении ОЗ и уменьшении ЦТС в глазах с ДМО, в то время как в 32–66% глаз, несмотря на как минимум шесть ежемесячных инъекций, макулярный отек сохраняется, что зачастую сопровождается снижением зрения [167, 168]. Взаимосвязь между воспалением и ответом на анти-VEGF терапию при ДМО остается не до конца изученной. Еще одним аспектом, требующим дальнейших исследований, является взаимосвязь между концентрациями ЦК во внутриглазной жидкости, их изменениями на фоне терапии и ответом на анти-VEGF препараты [78].

1.2. Современные опции фармакотерапии и оценка их эффективности при ДМО

В настоящее время выделяют несколько видов терапии ДМО: лазерное лечение, хирургическое лечение (интравитреальное введение лекарственных средств, витреоретинальная хирургия). Основным методом лечения является интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF препаратов). Интравитреальное введение ГКС, субпороговая лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС), витреоретинальная хирургия [45] относятся к реже применяемым, индивидуализированным типам лечения.

Лазерное лечение. До наступления эры ингибиторов ангиогенеза лазеркоагуляция сетчатки была ведущим методом лечения ДМО. Терапевтические эффекты лазеркоагуляции сетчатки основаны на поглощении света пигментным эпителием сетчатки и хориоидеей, меланином и гемоглобином [55]. Кроме того, в ряде исследований показано, что лазер вызывает биохимические эффекты, в том числе снижение продукции VEGF из-за снижения потребности сетчатки в кислороде и усиления фагоцитоза глиальными клетками [37].

В исследовании ранней терапии диабетической ретинопатии (ETDRS) описано два метода лазерной фотокоагуляции: фокальный (для воздействия на очаговые области

просачивания) и метод «решетки» (для лечения диффузного утолщения сетчатки, возникшего вследствие диффузного просачивания) [50, 51].

При фокальной ЛКС наносятся ожоги от 50 до 100 мкм средней интенсивности и продолжительностью от 0,05 до 0,1 секунды, при применении метода «решетки» используется пятно размером от 50 до 200 мкм в течение 0,05–0,5 секунды за пределами 500 мкм от центра желтого пятна или 500 мкм от края диска. Показано, что у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией легкой и средней степени тяжести и макулярным отеком применение фокальной/решетчатой ЛКС сопровождается снижением частоты потери зрения на 50% через 3 года наблюдения по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения [55].

Модифицированный протокол фотокоагуляции (модифицированная «решетка»), входящий в исследование раннего лечения диабетической ретинопатии (mETDRS), предполагает воздействие не только на участки утолщенной сетчатки и участки сетчатки без перфузии, а также прямую фотокоагуляцию микроаневризм с ликеджем [52]. Он был изменен по сравнению с исходным протоколом ETDRS в двух основных компонентах: 1) не требовалось изменения цвета микроаневризмы вследствие воздействия; 2) лазерные ожоги в протоколе mETDRS были менее интенсивными (серыми) и меньшего размера (50 мкм) по сравнению с исходным протоколом ETDRS [51].

В клиническом исследовании, проведенном после ETDRS, фокальный лазер по типу «решетки» уменьшил частоту умеренной потери зрения на 50% и привел к улучшению зрения на ≥ 10 букв в 28% глаз с ДМО, получавших имитацию инъекции и «немедленную» ЛКС [53]. Однако глаза с диффузным ДМО характеризуются ограниченным ответом на ЛКС с улучшением зрения только в 15% глаз и ухудшением в 24% случаев [52].

Несмотря на преимущества лазерного лечения в макулярной области, показанные в ETDRS, менее чем у 3% пациентов с изначально хорошей остротой зрения (20/40 или выше), получивших ЛКС, улучшилась острота зрения на три строки и более (≥ 15 букв) по сравнению с исходным уровнем [51]. Макулярную фотокоагуляцию также не следует применять при ДМО с вовлечением фовеолы и в глазах со значительным нарушением целостности фовеальной аваскулярной зоны. [37].

Еще один подход известен как «мягкая макулярная решетка» (MMG — mild macular grid). Протокол MMG рассматривался как потенциально более мягкий (но более обширный) метод ЛКС, при котором не воздействуют непосредственно на

микроаневризмы, а небольшие ожоги наносятся по всей макуле независимо от наличия макулярного отека. В рандомизированном контролируемом исследовании, результаты которого опубликованы Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRN) [170], модифицированный протокол ETDRS (162 глаза) сравнивали со стратегией MMG (161 глаз) у 263 субъектов с ранее не леченным ДМО. Клинические исходы оценивались по остроте зрения, фотографиям глазного дна и ОКТ через 3, 5, 8 и 12 месяцев наблюдения по сравнению с исходными параметрами. Было обнаружено, что метод «мягкой» макулярной решетки менее эффективен в уменьшении утолщения сетчатки по ОКТ по сравнению с модифицированным протоколом ETDRS, хотя результат остроты зрения между этими двумя методами существенно не различался [170].

Анти-VEGF терапия. Внедрение в клиническую практику анти-VEGF терапии при ДМО стало наиболее крупным прорывом в ведении ДМО с вовлечением центра макулы, вытеснив лазерную коагуляцию как первую линию терапии [82]. Эффективность лечения ДМО с помощью инъекций анти-VEGF препаратов продемонстрирована крупными рандомизированными клиническими исследованиями и исследованиями реальной клинической практики. Эта терапия считается в настоящее время «золотым стандартом» [169].

Хроническая гипергликемия при СД приводит к оксидативному повреждению клеток сосудистого эндотелия и — через цепочку событий — к ишемии. Ишемия, в свою очередь, сопровождается гиперэкспрессией ряда факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста фибробластов-2, фактор некроза опухолей и VEGF [121]. VEGF участвует в ряде процессов развития ДМО, включая ангиогенез, продукцию протеаз, пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток, неоваскуляризацию. VEGF также приводит к ослаблению контактов между клетками эндотелия и, следовательно, повышению сосудистой проницаемости [37]. Фармакотерапия с воздействием на VEGF подавляет указанные процессы и в результате предотвращает формирование новых сосудов с повышенной проницаемостью. Термин «анти-VEGF» объединяет различные молекулы — аптамеры (например, пегаптаниб), антитела к VEGF (например, бевацизумаб), фрагменты антител к VEGF (например, ранибизумаб), фьюжн белки (например, афлиберцепт) [64].

Долгосрочные исследования анти-VEGF препаратов показали, что острота зрения, достигнутая к одному году терапии, сохранялась на 3-й и 5-й год [54, 143]. В этих исследованиях также показано снижение частоты инъекций в течение пятилетнего периода

исследования. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ранняя анти-VEGF терапия блокирует петли положительной обратной связи. Таким образом, ингибирование VEGF агентами против VEGF приводит к уменьшению лейкостаза и препятствует установлению положительной обратной связи. Подавление положительной обратной связи при терапии, направленной против VEGF, также объясняется снижением уровня провоспалительных цитокинов [120].

Ранибизумаб (Lucentis TM, Genentech, Сан-Франциско, Калифорния, США) — это фрагмент гуманизированного антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов А (VEGF-A). Он избирательно связывается с VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165), предотвращая его взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации эндотелиальных клеток. В ряде исследований оценивалась эффективность ранибизумаба в терапии ДМО с поражением центральной зоны.

В частности, исследование RESOLVE представляло собой однолетнее плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование II фазы по оценке безопасности и эффективности ранибизумаба при ДМО [102]. 151 пациент был рандомизирован в группы монотерапии ранибизумабом (0,3 мг или 0,5 мг) и плацебо. Режим терапии включал три последовательных ежемесячных инъекции, далее — ежемесячные инъекции в режиме «по необходимости» до одного года. В группах ранибизумаба наблюдалось повышение ОЗ на $10,3 \pm 9,1$ буквы через год терапии, в группе плацебо — снижение на $1,4 \pm 14,2$ буквы ($p < 0,001$). Преимущество по достижению функциональных результатов сопровождалось и более благоприятными анатомическими исходами в группе ранибизумаба: среднее уменьшение ЦТС 194,2 мкм против 48,4 мкм в группе плацебо ($p < 0,0001$).

Следующий этап оценки эффективности и безопасности ранибизумаба — сравнение групп терапии ранибизумабом 0,5 мг, его комбинации с ЛКС, ЛКС в виде монотерапии (многоцентровое исследование RESTORE III фазы с участием 345 пациентов) [108]. Среднее изменение исходного показателя ОЗ через 12 месяцев в группе монотерапии ранибизумабом составило +6,1 буквы по сравнению с +0,8 в группе монотерапии лазером ($p < 0,0001$). Наблюдалось также более выраженное снижение ЦТС в группе ранибизумаба (-118,7 мкм) по сравнению с группой монотерапии ЛКС (-61,3 мкм) ($p < 0,001$). Значимые

различия по функциональным и анатомическим исходам между группами монотерапии ранибизумабом и комбинированной терапии не регистрировались.

RIDE и RISE — два идентичных по дизайну, параллельных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследования продолжительностью 24 месяца [117], в которые были включены 759 пациентов, рандомизированных в группы ежемесячной терапии ранибизумабом 0,3 мг, ранибизумабом 0,5 мг или плацебо, при этом с третьего месяца было возможно проведение ЛКС. Вероятность достижения не менее 15 букв ETDRS была значимо выше при применении ранибизумаба по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Улучшение зрения через 24 месяца (также более значимое в группах ранибизумаба) сохранялось при продолжении лечения в течение 36 месяцев [25].

В исследовании DRCR.net (протокол I) показано, что при продолжении терапии ранибизумабом до 5 лет на пятом году в группах терапии ранибизумабом не потребовалось ни одной инъекции — в сочетании как с «немедленной», так и с «отсроченной» ЛКС [54]. Опираясь на эти данные, Noma et al. предположили, что продолжение анти-VEGF терапии может прервать циклы положительной обратной связи и улучшить течение ДМО [120].

Афлиберцепт (Eylea; Bayer HealthCare, Уиппани, Нью-Джерси, США) — это рекомбинантный гибридный белок, состоящий из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF, соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G. Действует как растворимый рецептор-ловушка, который связывает VEGF-A и плацентарный фактор роста с более высокой аффинностью, чем их естественные рецепторы, и, таким образом, может ингибировать связывание и активацию этих родственных VEGF рецепторов [37].

Результаты двух рандомизированных исследований III фазы (VISTA и VIVID) продемонстрировали, что интравитреальный афлиберцепт в дозе 2 мг / 0,05 мл превосходит ЛКС в макулярной области по функциональным и анатомическим результатам с эквивалентной эффективностью двух режимов терапии — ежемесячных инъекций или инъекций каждые две недели. Улучшение ОЗ через 52 недели составило в среднем $12,5 \pm 9,5$ и $10,7 \pm 8,2$ буквы в VISTA и $10,5 \pm 9,5$ и $10,7 \pm 9,3$ буквы в VIVID ($p < 0,0001$). Оба режима терапии позволили достичь более значимых функциональных и анатомических результатов через 100 недель по сравнению с ЛКС [26, 87].

В независимом клиническом исследовании диабетической ретинопатии DRCR.net (протокол T) сравнивались эффективность и безопасность при ДМО афлиберцепта 2 мг,

бевацизумаба 1,25 мг и ранибизумаба 0,3 мг [167, 168]. При ухудшении пациенты могли получать повторные инъекции каждые 4 недели. Улучшение остроты зрения было более значимым в группе афлиберцепта по сравнению с двумя другими анти-VEGF препаратами. Так, улучшение ОЗ составило 13,3, 9,7 и 11,2 букв, соответственно, в группах афлиберцепта, бевацизумаба и ранибизумаба через 1 год (афлиберцепт по сравнению с бевацизумабом: $p < 0,001$; афлиберцепт по сравнению с ранибизумабом: $p = 0,03$). Кроме того, было показано, что афлиберцепт приводит к значительному улучшению толщины центрального подполя (афлиберцепт по сравнению с бевацизумабом: $p < 0,001$; афлиберцепт по сравнению с ранибизумабом: $p = 0,04$). Данное исследование подтвердило эффективность и безопасность ранибизумаба, бевацизумаба и афлиберцепта у пациентов с ДМО и продемонстрировало, что афлиберцепт способствует большему приросту ОЗ при исходной ОЗ менее 69 букв [169]. По двухлетним результатам протокола T не было показано статистической разницы в средней МКОЗ между афлиберцептом и ранибизумабом, но оба препарата по-прежнему превосходили бевацизумаб [37].

Новым анти-VEGF-препаратом для лечения ДМО является *бролуцизумаб* (Beovu, Novartis, Базель, Швейцария), представляющий собой фрагмент одноцепочечного антитела. Доза бролуцизумаба 6 мг обеспечивает молярную концентрацию, которая примерно в 11 раз выше, чем у афлиберцепта (2 мг), и в 22 раза выше, чем у ранибизумаба (0,5 мг) [64]. Исследование, в котором изучалось применение бролуцизумаба у трех пациентов с резистентным ДМО, показало улучшение МКОЗ (с 20/40 до 20/25) и уменьшение жидкости по спектральной ОКТ через 16 недель у всех трех пациентов [34]. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) III фазы KITE была подтверждена не меньшая эффективность бролуцизумаба 6 мг по сравнению с афлиберцептом в улучшении МКОЗ, более значимое разрешение жидкости и возможность применения препарата с интервалом между инъекциями 1 раз в 12 недель более чем у 50% пациентов с ДМО [27, 34, 65]. Сходные результаты были получены в исследовании KESTREL [24, 37].

ГКС терапия. Глюкокортикостероиды могут резорбировать или уменьшать выраженность ДМО за счет воздействия на механизмы развития заболевания, отличные от тех, на которые направлены агенты анти-VEGF препаратов [15].

Анти-VEGF терапию следует начинать как можно раньше, так как при ее отсрочке усиливается положительная обратная связь с повышенной экспрессией не только VEGF, но и воспалительных факторов, что потенциально может привести к рефрактерному

макулярному отеку. В таком случае пациентам с высоким уровнем провоспалительных ЦК могут потребоваться ГКС, поскольку они могут снижать их экспрессию [16]. Кроме того, ГКС влияют на метаболические функции, помогая восстанавливать калий и способствуя дренированию водянистой влаги из сетчатки в сосуды [120]. В целом ГКС имеют несколько механизмов действия, которые включают снижение синтеза VEGF и ряда провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8; снижение миграции лейкоцитов; усиление барьерной функции плотных контактов эндотелиальных клеток сосудов; подавление экспрессии ICAM-1 [31, 147]. В настоящее время кортикостероиды служат препаратами второй линии для лечения ДМО и, в частности, основной терапией при персистентном ДМО [90].

Доступные в настоящее время кортикостероиды для лечения ДМО в мировой практике включают интравитреальный триамцинолона ацетонид, интравитреальный имплантат дексаметазона и флуоцинолона ацетонида [37]. В России на данный момент для лечения ДМО зарегистрирован только *интравитреальный имплантат дексаметазона* (Ozurdex; Allergan Inc., Ирвин, Калифорния, США), который представляет собой биоразлагаемый имплантат с замедленным высвобождением, который был одобрен для лечения ДМО на основании крупного проспективного исследования III фазы — исследования MEAD, которое показало значительное улучшение остроты зрения и снижение МО через 3 года наблюдения у пациентов, получавших интравитреальный имплантат 0,7 мг дексаметазона, по сравнению с группой плацебо [35]. Фармакокинетические исследования имплантата дексаметазона показали изначально высокую скорость высвобождения дексаметазона в течение первых двух месяцев после инъекции с последующим снижением высвобождения до шести месяцев [36]. Максимальная клиническая эффективность интравитреального имплантата дексаметазона возникает между первым и третьим месяцами, хорошо коррелирует с концентрацией препарата, которая достигает пика в стекловидном теле через два месяца. Эффективность имеет тенденцию к медленному снижению с четвертого по шестой месяц [35].

Интравитреальный имплантат дексаметазона может представлять собой терапию первой линии у отдельных категорий пациентов, например, с недавним анамнезом серьезных сердечно-сосудистых событий и противопоказаниями к анти-VEGF терапии, после витрэктомии, с артрафакцией, беременностью и у пациентов с отсутствием возможности или желания к осуществлению регулярных повторных визитов [68].

Эффективность и безопасность имплантата дексаметазона были продемонстрированы в двух трехлетних многоцентровых рандомизированных, маскированных клинических исследованиях III фазы с контролем имитацией инъекции (исследование MEAD) [22]. Минимальные интервалы лечения между повторными имплантатами составляли 6 месяцев, и пациенты получили в среднем 4–5 инъекций за период исследования. У большей части пациентов, получавших имплантат дексаметазона, было достигнуто значительное повышение МКОЗ (22,4 vs 12,0%, $p < 0,002$) и статистически значимое уменьшение ЦТС (112 vs 42 мкм, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами в группе имитации. В глазах с наличием хрусталика среднее улучшение МКОЗ было значимым до развития катаракты, а улучшение зрения по сравнению с исходным уровнем было восстановлено после операции по удалению катаракты. Кроме того, имплантат дексаметазона был проспективно исследован в глазах с ДМО после витрэктомии: в исследовании CHAMPLAIN показано улучшение на 6 и 3 буквы через 8 и 26 недель, соответственно, после одного введения имплантата. Через 8 недель у 30,4% улучшение ОЗ составило ≥ 10 букв [180].

Стратегии терапии: «переключение», комбинации. Бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт обладают различной аффинностью связывания с VEGF и разным временем полужизни в стекловидном теле, что может объяснять некоторые различия между этими препаратами [41] и формировать предпосылки для перевода пациента с одного анти-VEGF препарата на другой при недостаточной эффективности первого [97]. У пациентов, получавших повторные инъекции ранибизумаба или бевацизумаба, с течением времени может наблюдаться тахифилаксия или снижение терапевтического ответа на эти препараты [131]. Механизмы, лежащие в основе данного феномена, считаются многофакторными, включая, например, активацию продукции VEGF локальными макрофагами, изменение экспрессии поверхностных рецепторов и гуморальные реакции [131]. Интерпретация большинства исследований по «переключению» с одной терапевтической опции на другую ограничена ввиду, как правило, отсутствия контроля, небольшого размера выборки и ретроспективного дизайна подобных работ.

В ряде исследований продемонстрировано функциональное и анатомическое улучшение при переключении на ранибизумаб или афлиберцепт у пациентов с персистирующим ДМО, ранее получавших бевацизумаб [90]. В ретроспективном исследовании Ciulla et al. [41] показана польза перевода пациентов на ранибизумаб в глазах

с персистирующим ДМО, ранее получавших терапию ЛКС, бевацизумабом и триамцинолоном, со статистически значимым улучшением ЦТС с 384 до 335 мкм и ОЗ с 20/100 до 20/90 после в среднем 7 инъекций в течение 48 недель.

В исследовании DRCR.net (протокол U) проводилось сравнение терапии имплантатом дексаметазона в сочетании с ранибизумабом и ранибизумабом с плацебо-контролем у пациентов с персистирующим ДМО (пациентов, не ответивших на как минимум три инъекции анти-VEGF препарата за предшествующие 20 недель) и толщиной центрального подполя приблизительно 300 мкм [105]. Было обнаружено, что присоединение к терапии имплантата дексаметазона статистически значимо не влияло на МКОЗ, но с большей вероятностью сопровождалось уменьшением толщины сетчатки по сравнению с монотерапией ранибизумабом (нормальная ЦТС у 52% vs 31%, соответственно, $p = 0,02$).

В другом исследовании изучалась эффективность комбинированной терапии с интравитреальным введением имплантата дексаметазона (0,7 мг) и бевацизумаба (1,25 мг) по сравнению с монотерапией бевацизумабом [104]. При ЦТС > 250 мкм по ОКТ и ОЗ < 6/9 инъекции бевацизумаба в группе монотерапии проводились ежемесячно. Группа комбинированной терапии дополнительно получала имплантаты дексаметазона через 1, 5 и 9 месяцев. В обеих группах через год наблюдалось сходное улучшение остроты зрения; однако в отношении уменьшения толщины сетчатки были достигнуты преимущества в группе комбинированной терапии (-45 мкм vs -30 мкм, $p = 0,03$). Наряду с изучением комбинированного воздействия разных видов фармакотерапии, существуют работы, описывающие результаты, например, применения имплантата дексаметазона и витроретинальной хирургии. Так, показано, что при лечении персистирующего ДМО сочетание введения имплантата дексаметазона и витрэктомии может способствовать достижению клинически и статистически значимых преимуществ [84].

1.2.1. Классификация ДМО и ответа на терапию

Ключевым в определении ДМО является понятие клинически значимого ДМО, которое введено исследовательской группой по изучению раннего лечения ДР (ETDRS). К его критериям относятся: утолщение сетчатки и/или твердые экссудаты, захватывающие центр макулы; утолщение сетчатки и/или твердые экссудаты, расположенные ближе 500 мкм от центра макулы, но на него не распространяющиеся; утолщение сетчатки площадью 1 диск зрительного нерва (ДЗН) или более, расположенное, хотя бы частично,

ближе 1 диаметра диска от центра макулы. Кроме этого, принято выделять ДМО с вовлечением или без вовлечения центра. Макулярный отек с вовлечением центра определяется как утолщение сетчатки (ретиальный отек), затрагивающее центральную зону диаметром в 1000 мкм [51].

Последние инновации в технологии ОКТ, в частности, возможность получения изображений с высоким разрешением, привели к более глубокому пониманию патофизиологии диабетической макулопатии. Поэтому появилась потребность классификации заболевания на основании не только локализации утолщения сетчатки, как было изначально предложено ETDRS, но и с учетом особенностей, ассоциированных с тяжестью заболевания, ответом на лечение и функциональным прогнозом [125].

На основании показателей спектральной ОКТ экспертной группой ESASO была разработана универсальная морфологическая классификация (количественная система градации) диабетической макулопатии — протокол TCEd-HFV, представляющий собой акроним названий следующих семи показателей:

1. Толщина фовеолярной зоны (Т) — центральная субфовеолярная толщина или макулярный объем.
2. Интратретинальные кисты (ИРК) (С).
3. Состояние эллипсоидной зоны (EZ) и наружной пограничной мембраны (НПМ) (Е).
4. Наличие дезорганизации внутренних слоев сетчатки (DRIL) (D).
5. Количество гиперрефлективных фокусов (ГРФ) (H).
6. Субфовеолярная жидкость (F).
7. Витреоретинальные взаимоотношения (V).

Первые четыре переменные (Т, С, Е и D) позволяют охарактеризовать четыре стадии заболевания с последовательным увеличением степени тяжести: ранний ДМО, развитой / «продвинутой» ДМО, тяжелый ДМО и атрофическая макулопатия (табл. 1).

Таблица 1 — Система градации диабетической макулопатии
на основании данных спектральной ОКТ

1. Толщина фовеолярной зоны (Т)	
0	Повышение менее чем на 10% от верхней границы нормы
1	Повышение менее чем на 30%, но более чем на 10% от верхней границы нормы
2	Повышение более чем на 30% от верхней границы нормы
2. Интравитреальные кисты (С)	
0	Отсутствие
1	Незначительное
2	Средней степени
3	Тяжелое
3. Состояние эллипсоидной зоны и наружной пограничной мембраны (Е)	
0	Интактны
1	Нарушение целостности
2	Отсутствие
4. Наличие дезорганизации внутренних слоев сетчатки (D)	
0	Отсутствие
1	Наличие
5. Количество гиперрефлективных фокусов (Н)	
0	Менее 30
1	Более 30
6. Субфовеолярная жидкость (F)	
0	Отсутствие
1	Наличие
7. Витреоретинальные взаимоотношения (V)	
0	Отсутствие какой-либо видимой адгезии или тракций между стекловидным телом и сетчаткой
1	Неполная отслойка стекловидного тела
2	Задняя отслойка стекловидного тела
3	Витреомакулярная тракция
4	Эпиретинальная мембрана

Понятие диабетической макулопатии, по определению экспертов ESASO, объединяет все фенотипы поражения макулы при диабетической ретинопатии независимо от наличия утолщения макулы. ДМО идентифицируется на основании наличия скопления интра- и/или субретинальной жидкости в области макулы, что определяется по ОКТ на основании утолщения сетчатки. Классификация разработана для макулярного отека с вовлечением центра, т.е. с наличием утолщения сетчатки и/или интравитреальных кист

и/или отслойки нейросенсорной сетчатки в пределах первого кольца ETDRS карты макулы. Кроме того, классификация может быть применима как для глаз, получавших ранее терапию (независимо от типа терапии), так и для ранее не леченных глаз. Возможно также использование классификации для глаз, получавших ранее фокальную и по типу «решетки» лазерную коагуляцию, так как состояние EZ/НПМ оценивается только субфовеолярно (в данном случае предполагается, что ЛКС не затрагивает зону под фовеа).

Ранний ДМО определяется как наличие небольших интравитреальных кист в сочетании с четко определяемыми внутренними слоями сетчатки, эллипсоидной зоной и НПМ, а также увеличением ЦТС и/или макулярного объема менее чем на 30% от максимальных нормальных значений. Данная стадия заболевания часто сопровождается хорошей ОЗ и меньшей длительностью гипергликемии.

Стадии *«продвинутый» / прогрессирующий* и *тяжелый ДМО* характеризуются крупными кистами и/или множественными интравитреальными кистозными полостями и ЦТС выше 30% максимально допустимой нормы. Различие между стадиями заключается в состоянии EZ/НПМ: в то время как при прогрессирующем ДМО она может быть изменена, но еще различима, и сегментация внутренних слоев сетчатки в целом сохранена, при тяжелой стадии внутренние слои сетчатки и/или EZ/НПМ неразличимы. Данные стадии важно дифференцировать у конкретного пациента, так как их отличия с точки зрения ответа на терапию и прогноза по зрению могут быть существенными.

Атрофическая макулопатия характеризуется полным нарушением целостности наружных слоев сетчатки и DRIL, толщина макулы может быть ниже, в пределах и немного выше нормальных значений (при наличии небольших дегенеративных кист во внутренних слоях сетчатки). Как правило, макулярная атрофия развивается вторично по отношению к длительно существующему макулярному отеку.

Таким образом, экспертами ESASO предложена новая система градации диабетической макулопатии с выделением нескольких фенотипов поражения макулы, включая также пациентов без утолщения сетчатки, на основании определений фенотипов, балльной оценки, стандартных снимков ОКТ. Ключевая особенность новой системы — ее простота и применимость для быстрой оценки ДМО.

Несмотря на доказанную эффективность анти-VEGF терапии в улучшении ОЗ и уменьшении МО, примерно в 40% глаз с ДМО наблюдается персистирующий ДМО после как минимум шести ежемесячных инъекций анти-VEGF, и у 32% из них также наблюдается

потеря зрения [57, 128]. В настоящее время не достигнуто консенсуса в определении и единой классификации ответа на терапию. DRCR.net предлагает определять результаты терапии как «успех», «улучшение» и «отсутствие улучшения» после шести ежемесячных инъекций анти-VEGF:

- «успех» характеризуется как МКОЗ 20/20 эквивалента Снеллена и ЦТС < 250 мкм;
- «улучшение» определяется как повышение ОЗ как минимум на 5 букв и снижение ЦТС как минимум на 10%;
- «отсутствие улучшения» означает изменение МКОЗ менее чем на 5 букв и снижение ЦТС менее чем на 10% по сравнению с исходной [128].

Персистирующий ДМО определяется DRCR.net как сохранение ЦТС 250 мкм и выше через шесть месяцев наблюдения, несмотря на как минимум четыре из шести инъекций, требуемых по протоколу, в течение этого периода, а хронический персистирующий ДМО представляет собой персистенцию МО, когда на протяжении шестимесячного периода наблюдения на как минимум двух последовательных визитах не достигнуты ЦТС < 250 мкм или уменьшение ЦТС составляет менее 10% [23].

1.3. Определение и соотносительная роль биомаркеров при диабетических поражениях сетчатки

Биомаркеры представляют собой клинически значимые переменные, которые можно объективно измерить и мониторировать и которые являются важными инструментами для выявления лиц с риском развития заболевания, тех, у кого заболевание будет прогрессировать, а также тех, у кого ожидается определенный ответ на терапию [61]. Биомаркеры рассматриваются как ключ к персонализированной медицине, индивидуально подобранной терапии для обеспечения ее максимальной эффективности у конкретного пациента. В частности, результаты применения антиангиогенной терапии у каждого конкретного пациента могут отличаться от таковых, продемонстрированных в клинических исследованиях на общей «усредненной» популяции, в зависимости от наличия у него тех или иных биомаркеров. Определение подобных предикторов ответа позволяет скорректировать ожидания в отношении финальных результатов как пациента, так и врача [1]. В контексте диабетических поражений глаза биомаркеры могут классифицироваться как системные или циркулирующие в кровотоке биомаркеры (получаемые из образцов

крови), локальные биомаркеры (их источник — биологические жидкости глаза) и биомаркеры, получаемые с помощью методов визуализации [163].

В настоящее время не вызывает сомнений, что системные маркеры диабета, такие как продолжительность заболевания, плохой гликемический контроль, повышенное артериальное давление и уровень липидов, являются значимыми факторами риска, но они могут не способствовать точному определению ухудшения ДР [18]. При длительном (пятилетнем) проспективном наблюдении пациентов с легкой степенью тяжести ДР и контролируемым диабетом было выявлено, что офтальмологические маркеры являются более информативными, чем системные, для прогнозирования развития таких осложнений, как МО с вовлечением центральной зоны, клинически значимый МО или пролиферативная ДР (ПДР). Развитие данных угрожающих зрению осложнений было ассоциировано с микроаневризмами, ЦТС, а также толщиной слоя ганглиозных клеток + внутреннего плексиформного слоя и параметрами плотности сосудов по ОКТА [100].

1.4. Биомаркеры, выявляемые с помощью визуализирующих методов

Методы визуализации играют важную роль в раннем распознавании ДР и ДМО, выборе протоколов лечения и оценке функциональных прогнозов. Впервые широкомасштабное применение трехмерной визуализации стало возможным с внедрением ОКТ [163]. К наиболее часто оцениваемым параметрам относятся: центральная толщина сетчатки, толщина центрального подполя в области фовеа, интравитреальные кисты, гиперрефлективные фокусы/пятна, дезорганизация внутренних слоев сетчатки, субфовеолярная отслойка нейросенсорной сетчатки [164].

ОКТ-ангиография является инновационной, неинвазивной, волюметрической техникой визуализации, обеспечивающей возможность простой оценки ретинальной и хориоидальной циркуляции по отдельности и с высоким разрешением. Несмотря на то, что ОКТА не измеряет ликедж, метод позволяет оценить различные сосудистые сплетения в макуле (поверхностное, промежуточное, глубокое капиллярное сплетение), хориокапилляры, хориоидею, радиальную перипапиллярную капиллярную сеть [11, 133, 163]. ОКТА является революцией в неинвазивной оценке ретинальной и хориоидальной циркуляции с потенциалом выявления биомаркеров при ДР и ДМО. По сравнению с флуоресцентной ангиографией (ФАГ), ОКТА обеспечивает более детальную визуализацию

изменений FAZ, перифовеолярной капиллярной сети, а также улучшенную визуализацию микроаневризм в глубоком капиллярном сплетении [163].

1.4.1. ОКТ- и ОКТА-диагностические биомаркеры

Диагностический биомаркер позволяет выявить или подтвердить наличие заболевания или состояния интереса, а также идентифицирует пациентов с определенным подтипом заболевания (FDA-NIH Biomarker Working Group [56]).

ОКТ-диагностические биомаркеры. ОКТ-параметры, характеризующие МО, могут выступать в качестве диагностических и прогностических факторов. По мнению Saxena et al., к ним относятся толщина центрального подполя, средняя толщина куба и средний объем куба [139].

Центральная толщина сетчатки. ДМО характеризуется утолщением сетчатки вследствие накопления избытка жидкости из-за нарушений гемато-ретиального барьера. Жидкость может быть экстра-, интрацеллюлярной, а также возможно одновременное наличие обоих типов [44]. Несмотря на то что макулярный отек — ключевая характеристика патологического процесса при ДМО, ЦТС не является надежным биомаркером в оценке прогноза пациентов с ДМО, и большее значение могут иметь тип отека, его площадь и локализация по отношению к внутренним и наружным слоям сетчатки [99]. Это объясняется тем, что при повреждении биполярных аксонов вследствие отека, вызывающего «перерастяжение» сетчатки, происходит нарушение передачи зрительного сигнала, и последующее восстановление остроты зрения может не коррелировать с разрешением отека [153].

Отслойка нейроэпителлия сетчатки. Еще одним проявлением ДМО является отслойка нейроэпителлия сетчатки (ОНЭС), которая описана у 15–30% пациентов с ДМО [165]. Показано, что чувствительным маркером наличия субретиальной жидкости (СРЖ) является сывороточный альбумин [160]. Гипоальбуминемия может снижать внутрисосудистое осмотическое давление, что, наряду с повышенным гидростатическим давлением, может приводить к задержке жидкости в субретиальном пространстве.

Наличие СРЖ при ДМО может быть связано с нарушением наружного гематоретиального барьера из-за повышенной проницаемости хориокапилляров вследствие дисфункции РПЭ. Считается, что наличие СРЖ связано с плохим зрительным прогнозом, так как может указывать на давний характер ДМО.

Кроме того, показано, что нарушение целостности НПМ коррелирует с наличием и высотой ОНЭС [165].

Интраретинальные кисты. Размер и локализация интраретинальных кистозных полостей связаны с функциональными исходами у пациентов с ДМО. Повышенный уровень VEGF при ДР приводит к нарушению внутреннего гематоретинального барьера (ГРБ) (в то время как наружный ГРБ существенно не страдает), что сопровождается повышенной сосудистой проницаемостью, снижением осмотического градиента, накоплением внеклеточной жидкости и формированием кист [59, 69]. В отличие от кистозного МО, кистовидные полости при ДМО могут вызывать повреждение фоторецепторов и влиять на ОЗ [173]. При этом крупные (более 200 мкм) кисты в наружном ядерном слое, наблюдаемые на поздних стадиях ДМО, обладают более сильным негативным влиянием на функцию макулы (по данным микропериметрии), чем мелкие кисты или кистозные образования во внутренних слоях сетчатки [20]. Это объясняется повреждением фоторецепторов и нарушением целостности IS/OS соединений с возможным последующим необратимым снижением зрительных функций [112].

Интраретинальные кистозные полости могут быть классифицированы на основании их размера на мелкие (< 100 мкм), крупные (101–200 мкм) или гигантские (> 200 мкм). Крупные кисты ассоциированы с неблагоприятным функциональным прогнозом. Размер кист (как горизонтальный, так и вертикальный диаметр) коррелирует со степенью ишемии [172].

Гиперрефлективные фокусы. Другим ОКТ-биомаркером являются ГРФ, которые визуализируются как интраретинальные гиперрефлективные точки на ОКТ [99]. Полагают, что они представляют собой отложения липидов и белков, сформировавшиеся в результате нарушения ГРБ и предшествующие появлению твердых экссудатов [20, 116]. Lee et al. [93] предположили, что ГРФ представляют собой активированные клетки микроглии, так как они обнаружили повышенные концентрации растворимого CD14 (высвобождаемого активированными микроглиальными клетками) в водянистой влаге.

ГРФ менее 30 мкм в диаметре рассматриваются как локальные признаки воспаления при ДМО. Выраженные корреляции, обнаруженные между количеством мелких ГРФ и наличием ОНЭС, поддерживают воспалительную теорию патогенеза ДМО [165].

Дезорганизация внутренних слоев сетчатки. В качестве надежного биомаркера, отражающего нейроретинальные нарушения при СД, рассматривается дезорганизация

внутренних слоев сетчатки (DRIL). DRIL определяется как невозможность разграничения между комплексом «ганглионарные клетки — внутренний плексиформный слой», внутренний ядерный слой и наружный плексиформный слой [99].

DRIL — сравнительно новый биомаркер, который не является специфичным для диабетических поражений сетчатки, возникает как ответ на ретинальный стресс при многих заболеваниях сетчатки [153]. Была обнаружена взаимосвязь DRIL с тяжестью ДР, а также значимая положительная корреляция между DRIL и ЦТС, степенью нарушения целостности эллипсоидной зоны, и отрицательная — между DRIL и толщиной слоя нервных волокон [113]. Наличие DRIL ассоциировано с нарушением целостности наружных слоев сетчатки, в частности, EZ и НПМ [43].

Кроме того, DRIL коррелирует с нарушениями капиллярной перфузии макулы и площадью FAZ [19, 115].

В целом, DRIL является полезным ОКТ биомаркером для оценки ОЗ, капиллярной перфузии и других морфологических изменений при ДМО [99].

Выявлена также взаимосвязь DRIL с такими системными параметрами, как более высокий индекс массы тела и большая длительность СД [81].

Сохранность эллипсоидной зоны. Целостность наружных слоев сетчатки является прямым индикатором нормального состояния фоторецепторов и пигментного эпителия сетчатки (ПЭС). Показано, что в глазах с интактным соединением IS/OS наблюдаются более благоприятные результаты по ОЗ. Соединение внутренних и наружных сегментов фоторецепторов может визуализироваться как непрерывное, с частичным или полным нарушением целостности [179]. У пациентов с длительно существующим ДМО может наблюдаться фокальное или диффузное отсутствие НМП и EZ. У таких пациентов на фоне терапии, как правило, не происходит ожидаемого повышения остроты зрения, которая положительно коррелирует с жизнеспособностью НМП и EZ [123].

ОКТА-диагностические биомаркеры. Многие из известных характеристик ДР, определяемых с помощью ФАГ, включая микроаневризмы, неоваскуляризацию, участки неперфузии и др., широко изучены с помощью ОКТА. ОКТА является высокочувствительным методом детальной морфологической оценки сосудистых изменений при диабете в центральной макулярной области [149]. Кроме того, по данным ряда исследований, применение ОКТА может способствовать выявлению ДР еще до ее клинической манифестации [101, 114].

Применение ОКТА при ДМО обладает большими ограничениями, чем при ДР, вследствие высокой частоты ошибок сегментации, вызываемых изменениями архитектоники слоев сетчатки и артефактами сосудистой сети вследствие наличия интравитреальных кистозных полостей [39]. Необходимо повышение точности автоматизированной сегментации для оптимального использования ОКТА при ДМО в будущем [163]. Однако ОКТА уже используется для характеристики патогенеза ДМО и определения наличия ишемии в макуле как важной причины потери зрения и индикатора плохого ответа на терапию ДМО [11].

Параметры фовеальной аваскулярной зоны (FAZ). Количественная оценка FAZ с помощью ОКТА может быть проведена с использованием различных показателей, таких как соотношение осей, площадь и периметр FAZ, индекс циркулярности [80]. Более крупные FAZ (по индексу циркулярности и соотношению осей) описаны в глубоком сосудистом сплетении на ОКТА сканах пациентов с диабетом независимо от наличия ДР. Кроме того, FAZ значительно большего размера обнаруживаются в глазах с DRIL, по сравнению с глазами с ее отсутствием [80].

Сужение и окклюзия капилляров сетчатки вокруг фовеолярной зоны, в особенности в глубоком сосудистом сплетении, являются наиболее важными признаками макулярной ишемии, коррелирующими с нарушением целостности фоторецепторов и, в конечном итоге, со снижением ОЗ [142].

Сосудистая плотность (VD) и плотность перфузии (PD). Показатель VD (сосудистой плотности) обеспечивает количественную оценку закрытия или выпадения капилляров — изменений, которые ассоциированы с проявлениями непролиферативной ДР и демонстрируют корреляцию с тяжестью и прогрессированием ДР [134, 137]. VD определяется как отношение площади, занимаемой сосудами, к общей измеряемой площади [175]. У пациентов с ДР наблюдается редукция VD в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях [13], преимущественно в области макулы, что коррелирует с ОЗ и может быть потенциальным индикатором макулярной ишемии и потери зрения при прогрессировании заболевания [17, 39].

Показатель PD (плотности перфузии) используется в клинической практике для мониторинга прогрессирования ДР, так как показано, что снижение PD в макулярном глубоком капиллярном сплетении коррелирует с повышенным риском прогрессирования ДР, а снижение данного показателя в поверхностном капиллярном сплетении связано с

риском развития ДМО [155]. По мнению Crincoli et al., более пристальное внимание к снижению перивенулярной плотности перфузии может способствовать улучшению результатов скрининга и мониторинга [42]. Кроме того, PD взаимосвязан с такими функциональными параметрами, как ОЗ и показатели микропериметрии [85].

1.4.2. ОКТ- и ОКТА-прогностические биомаркеры: взаимосвязь между исходными морфологическими параметрами и анатомо-функциональным ответом на антиангиогенную терапию

Предиктивные, или прогностические, биомаркеры могут использоваться для выделения пациентов, которые потенциально ответят или не ответят на терапию [30].

ОКТ-прогностические биомаркеры. Ряд авторов описали биомаркеры ОКТ, которые помогают прогнозировать неблагоприятные функциональные результаты терапии у пациентов с ДМО, такие как нарушение целостности эллипсоидной зоны, дезорганизация внутренних слоев сетчатки в фовеальной области 1 мм и более, низкая плотность парафовеальных сосудов в поверхностном слое на ОКТ-ангиографии [90].

По данным некоторых исследований, оценка толщины хориоидеи субфовеальной области до начала терапии может способствовать прогнозированию краткосрочных результатов анти-VEGF терапии: вероятность достижения более благоприятных функциональных и анатомических результатов выше при более высокой толщине хориоидеи [132].

В исследовании долгосрочных результатов анти-VEGF терапии (в режиме PRN) у пациентов с разрешением ДМО оценивали взаимосвязь между параметрами структурной ОКТ и достижением благоприятных ($OZ \geq 20/40$) или неблагоприятных/промежуточных ($OZ < 20/40$) функциональных результатов через 5 лет [21]. Качественный ОКТ-анализ показал, что такие изменения, как нарушение целостности НМП, EZ, ПЭС, DRIL, значительно чаще отмечались в группе с неблагоприятным/промежуточным функциональным исходом.

Дезорганизация внутренних слоев сетчатки. DRIL рассматривается как надежный биомаркер функционального прогноза при ДМО [99]. По данным Sun et al., ранние изменения сетчатки в виде DRIL позволяют прогнозировать результаты по ОЗ при терапии. В частности, усиление DRIL в течение 4 месяцев служило предиктором снижения ОЗ на одну строку [154]. Обнаружено, что DRIL чаще выявляется в глазах с возрастающей степенью тяжести ДР и ассоциировано с худшими результатами по ОЗ: на каждое

горизонтальное изменение DRIL в 100 мкм приходится снижение зрения по таблице ETDRS на одну строку и более [46].

Отслойка нейроретинателя сетчатки. Некоторые биомаркеры могут оказывать и протективный эффект при ДМО, в частности, ОНЭС. При этом влияние СРЖ на окончательный анатомический и функциональный прогноз до сих пор является предметом дебатов. Результаты исследования RESTORE и *post hoc* анализ исследования RISE/RIDE подтвердили протективное значение СРЖ [151]: в них показано, что исходное наличие СРЖ ассоциировано с бóльшим приростом по ОЗ к концу первого года терапии ранибизумабом. В ретроспективном анализе результатов других крупных рандомизированных исследований (VIVID-DME и VISTA-DME) функциональные результаты были лучше при применении афлиберцепта, чем при лазеркоагуляции, независимо от исходного наличия СРЖ, однако больший терапевтический эффект все же наблюдался у пациентов, у которых СРЖ определялась до лечения [88].

Существует ряд исследований, которые показали, что, например, наличие ОНЭС ассоциировано с более высокими показателями остроты зрения в динамике наблюдения через год, включая подгруппу пациентов, перенесших витрэктомию *pars plana* по поводу диффузного ДМО [77]. Кроме того, описано, что исходное наличие ОНЭС ассоциировано с лучшим ответом на интравитреальные инъекции афлиберцепта [88] и введение имплантата дексаметазона [110, 179].

С другой стороны, в некоторых исследованиях продемонстрировано, что наличие СРЖ ассоциировано с неудовлетворительными результатами по ОЗ [66, 146].

Таким образом, наше понимание прогностической роли ОНЭС/СРЖ непрерывно дополняется новыми данными и требует долгосрочных исследований в сочетании с анализом других биомаркеров.

Интраретинальные кисты. ИРК являются важным ОКТ-биомаркером, и их роль как анатомического и функционального прогностического фактора требует дальнейшего изучения [153]. Прогностическое значение ИРК зависит от их характеристик. Например, к таким характеристикам ИРК относятся их размер, локализация и наличие гиперрефлективного материала. Более крупные размеры ИРК, как упоминалось выше, отражают более выраженную ишемию макулы, поэтому крупные ИРК являются неблагоприятным прогностическим фактором улучшения ОЗ. Крупные и гигантские ИРК, нарушающие целостность наружного ядерного слоя и сочленения IS/OS, ассоциированы с

необратимой потерей зрительных функций [112]. Достижению улучшения ОЗ также может препятствовать такой прогностический фактор, как наличие гиперрефлективного материала, формирующего перегородки внутри кист; предположительно, он представляет собой побочный продукт воспаления и формирования фибрина, сопровождая тяжелые нарушения ГРБ [46, 94]. С другой стороны, слияние кистозных полостей с формированием «мостиков» между ними описано Faran et al. как прогностически благоприятный фактор улучшения зрения на фоне терапии бевацизумабом. Предполагается, что «мостики» состоят из остаточного нейронального материала, связывающего наружные и внутренние слои сетчатки с последующим улучшением передачи зрительных импульсов к аксонам зрительного нерва [12].

Гиперрефлективные фокусы. Размеры и количество ГРФ могут уменьшаться после лечения анти-VEGF препаратами и кортикостероидными имплантатами. При этом ГРФ также могут рассматриваться как прогностический биомаркер.

Динамика количества ГРФ может отражать индивидуальный ответ на терапию конберцептом у пациентов с ДМО. Большое число ГРФ на сканах ОКТ до начала терапии, по мнению Liu et al., свидетельствует о более активном ДМО и сопряжено с худшими показателями МКОЗ при терапии конберцептом [96].

Опубликованы данные, что при большем количестве ГРФ у пациентов с ДМО применение имплантатов ГКС сопровождается лучшими результатами по сравнению с анти-VEGF препаратами [75]. Другие авторы показали, что исходно большее количество ГРФ на сканах спектральной ОКТ ассоциировано с ранним рецидивом ДМО на фоне применения имплантата ГКС [86]. Полученные данные означают, что пациенты с повышенным числом ГРФ требуют более частого мониторинга, чтобы не упустить возможность проведения более раннего вмешательства.

ОКТА-прогностические биомаркеры. ОКТА может быть полезным инструментом для идентификации ряда прогностических биомаркеров ответа на терапию ДР и ДМО, в особенности при их оценке в совокупности с информацией, полученной по результатам ОКТ. Ключевыми параметрами ОКТА, которые рассматриваются как биомаркеры ответа на терапию при ДМО, являются характеристики FAZ (размеры, индекс циркулярности) в различных слоях сетчатки, микроаневризмы (их видимость, внутренняя рефлективность, количество и локализация), а также показатели сосудистой плотности, извитости сосудов, характеристики областей неперфузии [163].

Параметры фовеолярной аваскулярной зоны и сосудистая плотность.

С долгосрочным восстановлением целостности фоторецепторов и функциональными результатами у пациентов с разрешением ДМО тесно коррелирует целостность глубокого капиллярного сплетения (ГлКС) по данным ОКТА [140]. Saxena et al. проанализировали корреляции между исходными параметрами целостности глубокого капиллярного сплетения (плотность сосудистого кровотока VD и площадь FAZ) и целостностью фоторецепторов, НПМ и эллипсоидной зоны. Было обнаружено, что степень восстановления целостности EZ и НМП хорошо коррелирует с исходными значениями ГлКС VD и ГлКС FAZ. По сравнению с пациентами, не ответившими на анти-VEGF терапию, анти-VEGF респондеры имеют более высокую исходную целостность ГлКС и значительно более высокую степень восстановления фоторецепторов.

Еще одним ОКТ/ОКТА параметром, который влияет на улучшение ОЗ, является *наличие гигантских интравитреальных кист* (> 200 мкм) на ОКТ; по ОКТА эти кисты часто характеризуются гиперрефлективным внутренним сигналом (SSPiM) — этот параметр коррелирует с макулярной ишемией и может косвенно свидетельствовать о неблагоприятном функциональном прогнозе [99].

Сосудистая плотность. Топографический ОКТА анализ различных участков макулы продемонстрировал, что исходная VD в поверхностном сосудистом сплетении может служить независимым предиктором улучшения ОЗ после загрузочных инъекций ранибизумаба, что было подтверждено во множественной регрессионной модели с поправкой на такие факторы, как толщина макулы и нарушение целостности EZ [73]. В том же исследовании плотность сосудов на уровне поверхностного сосудистого сплетения определяла более значимое улучшение ОЗ после лечения, однако для валидации роли VD как биомаркера ответа на терапию ранибизумабом требуются дальнейшие исследования.

После однократного введения анти-VEGF препарата не было обнаружено корреляции между VD и анатомическим ответом — это, вероятно, указывает на то, что влияние анти-VEGF на макулярную перфузию может быть напрямую не связано с изменениями микрососудистого кровотока [152].

При применении имплантата дексаметазона сосудистая плотность не изменялась после инъекции ни в поверхностном, ни в глубоком капиллярном сплетениях. Однако VD в хорикапиллярах имела тенденцию к повышению [159].

С достижением более благоприятных функциональных результатов на фоне применения другого анти-VEGF препарата — афлиберцепта — ассоциирована бóльшая исходная сосудистая площадь сетчатки (определяемая как доля площади с крупными сосудами и микрососудами) в поверхностном и глубоком сосудистом сплетении [29]. С другой стороны, более обширная площадь FAZ коррелирует с неблагоприятным ответом на анти-VEGF терапию [128].

С разрешением ДМО и повышением ОЗ также связано разрешение микроаневризм после интравитреальной терапии афлиберцептом [29].

Новые и перспективные биомаркеры ДМО. Одним из новых параметров ОКТ-А для оценки состояния сосудов хориоидеи является CVI (индекс сосудистого русла хориоидеи) — термин, предложенный Agrawal et al. [10], который описывает отношение площади просвета сосудов хориоидеи к общей площади хориоидеи. Даже при отсутствии изменений толщины хориоидеи при ДР CVI коррелирует с прогрессированием ДР [161] и может изменяться еще до развития ДР [99]. Данный индекс обладает потенциалом в оценке прогрессирования ДР и ДМО, а также может способствовать получению дополнительных знаний о патогенезе заболевания за счет отслеживания структурных изменений хориоидеи [153]. Поскольку полагают, что в основе развития ДМО лежит выраженный ишемический компонент, ожидается снижение CVI у пациентов с ДМО, что подтверждается рядом исследований, но опровергается другими [74].

1.5. Иммунологические биомаркеры ДМО

1.5.1. Цитокиновый профиль внутриглазной жидкости при ДМО и взаимосвязь с морфологическими биомаркерами

ДМО рассматривается как хроническое воспалительное заболевание, что отражается в изменении цитокинового профиля при исследовании ВГЖ. Характер изменений содержания и баланса провоспалительных цитокинов до сих пор не является установленным, и результаты многих исследований не согласуются друг с другом. Систематический обзор и метаанализ, выполненные канадскими авторами [107], включали данные по 116 цитокинам-кандидатам, содержание которых изучалось в стекловидном теле (СТ) и ВГЖ (128 исследований, 4163 глаз и 1281 глаз контрольной группы). Из многообразия включенных в анализ ЦК значимо повышенными у пациентов с ДМО по

сравнению с контролем оказались концентрации IL-6 (1,28, 0,57–2,00, $p = 0,004$), IL-8 (1,06, 0,74–1,39, $p < 0,00001$), MCP-1 (1,36, 0,57–2,16, $p = 0,0008$), VEGF в водянистой влаге (1,31, 1,01–1,62, $p < 0,00001$) и концентрации VEGF в стекловидном теле (2,27, 1,55–2,99, $p < 0,00001$). В отношении других ЦК отсутствовали значимые отличия, не были получены достоверные результаты анализа чувствительности или представленные данные были недостаточными при сравнении групп с ДМО и контроля. Таким образом, результатом проведенного анализа, по мнению авторов, является идентификация ЦК, которые могут выступать биомаркерами в индивидуализированных терапевтических алгоритмах.

В отдельных работах изучалось значение цитокинов и факторов роста как биомаркеров тяжести заболевания. Например, при использовании ЦТС, макулярного объема (по результатам спектральной ОКТ) и МКОЗ в качестве критериев оценки тяжести заболевания была обнаружена корреляция интраокулярного ICAM-1 и повышенного МО, а более высокие уровни IL-10 были ассоциированы с более низкими показателями МКОЗ. Однако не было установлено ассоциации между содержанием ЦК и ЦТС, что может объясняться трудностями корректной оценки ЦТС (в частности, точной идентификации фовеолярного центра у пациентов с диффузным ДМО) [70]. Другие авторы выявили ассоциации ICAM-1 и IL-10 с ЦТС [82, 91]. При интерпретации результатов данных исследований и сопоставлении их с другими необходимо учитывать материал для определения ЦК: внутриглазная жидкость или стекловидное тело [158]. Результаты исследований материала ST Funatsu et al. [63] свидетельствуют о статистически значимой корреляции между уровнем VEGF, ICAM-1, IL-6, MCP-1, PEDF и ЦТС.

Imazeki et al. [78] использовали лазерную тиндалеметрию для оценки выраженности воспаления в водянистой влаге и обнаружили корреляцию проявлений воспаления с концентрациями шести цитокинов/хемокинов у 46 пациентов с ДМО (sVEGFR-1, PGF, MCP-1, sICAM-1, IL-6, IP-10), что, по мнению авторов, указывает на роль данных ЦК в развитии воспаления при ДМО.

Еще одним направлением исследований при ДМО является анализ цитокинового профиля у пациентов с разной степенью диабетической ретинопатии. В исследование Kwon et al. [92] были включены 98 пациентов с ДМО, среди которых выделены подгруппы пациентов с непролиферативной и пролиферативной ДР и пациентов, ранее получивших панретинальную лазерную коагуляцию. Во внутриглазной жидкости измерялись концентрации IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, PGF и VEGF. Уровень IL-6, IL-8, VEGF и PGF

был значительно выше у пациентов с ПДР по сравнению с непролиферативной ДР, а уровень изученных факторов роста при ПДР значимо превышал таковой у пациентов с ранее проведенной панретинальной коагуляцией. Среди пациентов последней подгруппы с помощью регрессионного анализа была продемонстрирована взаимосвязь концентраций VEGF, PlGF, TNF- α и сроков проведения ПРК: концентрации снижались с увеличением давности ПРК.

Концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости могут быть связаны с морфологией ДМО. Например, в недавно опубликованном исследовании Mao et al. [98] был проведен анализ взаимосвязи концентрации ЦК во внутриглазной жидкости и трех типов ОКТ-структурных параметров (диффузное утолщение сетчатки, кистозный МО и серозная отслойка сетчатки) у 83 пациентов с ДМО. Было выявлено значимое повышение уровней IL-6 и MCP-1 у пациентов с серозной отслойкой сетчатки, а также гиперрефлективными фокусами, в отличие от пациентов с диффузной отслойкой сетчатки. Наличие ГРФ, кроме того, исходно коррелировало с концентрациями VEGF, IL-8, IP-10.

Другие авторы [126] обнаружили взаимосвязь концентрации ICAM-1 во внутриглазной жидкости у пациентов с ДМО с ватообразными очагами (cotton-wool spots), что было установлено в результате множественного регрессионного анализа, оценивавшего влияние различных факторов на формирование ватообразных очагов с OR 13,26 ($p < 000,1$) для ICAM-1. Взаимосвязи с содержанием других изученных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, PGF, VEGF) в водянистой влаге выявлено не было.

1.5.2. Цитокиновый профиль внутриглазной жидкости при ДМО и прогнозирование ответа на терапию

Существуют различные исследования динамики признаков воспаления и уровня внутриглазных ЦК в ответ на интравитреальную терапию ДМО. При этом, как упоминалось выше, результаты являются противоречивыми и могут зависеть от методов оценки, исследуемой популяции и др. Например, через месяц после интравитреального введения ранибизумаба пациентам с МО > 300 мкм, ранее не получавшим какой-либо терапии ДМО, Imazeki et al. [78] обнаружили уменьшение признаков воспаления, предположив, что анти-VEGF терапия может подавлять различные воспалительные факторы за счет подавления передачи внутриклеточных сигналов через рецепторы VEGF 1-го и 2-го типа. Кроме того, было отмечено, что изменения по результатам лазерной тиндалеметрии и оценки ЦТС через 1 месяц после введения ранибизумаба указывают на

наличие значимой корреляции между воспалением в ВГЖ и макулярным отеком, что потенциально свидетельствует о зависимости улучшения ЦТС и контроля воспаления. Другая группа авторов, напротив, не обнаружила значимых изменений признаков воспаления через 1 месяц после анти-VEGF инъекции [111]. Однако следует учитывать возможные различия ответа в популяции «наивных» пациентов и пациентов, ранее получавших интравитреальную терапию и/или лазерную коагуляцию.

В упомянутом выше исследовании Mao et al. [98] были выделены клинические ситуации (глаза) «чувствительные» и «нечувствительные» к анти-VEGF терапии. Ответ на анти-VEGF терапию был ассоциирован с повышенными исходными уровнями VEGF, MCP-1, наличием ГРФ и множественными нарушениями целостности эллипсоидной зоны ($p < 0,05$), а наименьшие изменения ЦТС после анти-VEGF терапии («нечувствительные» глаза) наблюдались при нормальных концентрациях VEGF и повышенных — провоспалительных ЦК (IL-8, IP-10 и MCP-1).

Существуют исследования по оценке взаимосвязи содержания ЦК в ВГЖ и ответа как на одну, так и на большее число (три, шесть и др.) инъекций анти-VEGF препаратов. Например, по данным исследования Hillier et al. [71], где ответ на терапию ранибизумабом 0,5 мг оценивался после трех ежемесячных инъекций по показателям ЦТС, макулярного объема и МКОЗ, оказалось, что чем выше исходный уровень ICAM-1, тем больше редукция макулярного объема: на каждые дополнительные 100 пг/мл ICAM-1 в ВГЖ до начала терапии наблюдалось уменьшение макулярного объема на $0,0379 \text{ мм}^3$ после трех загрузочных инъекций. Противоположная зависимость отмечалась для исходного уровня VEGF: на каждые дополнительные 100 пг/мл концентрации VEGF макулярный объем был выше на $0,0731 \text{ мм}^3$ после трех инъекций ранибизумаба. В другом исследовании повышенный исходный уровень VEGF, PlGF, sVEGFR-1, MCP-1, ICAM-1, IL-6 и IP-10 был ассоциирован с более выраженным ответом на ранибизумаб. В частности, при сравнении группы с «хорошим» ответом на терапию (которым потребовалась одна инъекция для достижения ЦТС $< 300 \text{ мкм}$) с группой с «плохим» ответом (для достижения цели терапии по ЦТС требовалось шесть инъекций), концентрации данных ЦК в ВГЖ были значимо выше у пациентов с меньшей потребностью в инъекциях [148].

Потенциальное значение анализа внутриглазных концентраций ЦК для прогнозирования ответа на анти-VEGF терапию подтверждается и в работах других авторов. В частности, в ретроспективной серии случаев Felfeli et al. [57] исследование ЦК в

водянистой влаге проводилось исходно и через 2 месяца на фоне применения афлиберцепта. Оценка долгосрочного ответа на терапию, в соответствии с которой были определены «респондеры» и глаза, не ответившие на терапию, проводилась при проспективном наблюдении на основании количественных показателей ОКТ. Через $51,4 \pm 18,7$ месяца наблюдения из 41 глаза 85% были классифицированы как ответившие на терапию на основании значимого снижения ЦТС и макулярного объема ($p < 0,001$), 15% — как не ответившие. Несмотря на отсутствие значимых различий концентрации VEGF в этих группах исходно, отсутствие ответа было ассоциировано со значимо более высоким уровнем VEGF ($451,5 \pm 690,9$ пг/мл vs $113,7 \pm 211,4$ пг/мл; $p = 0,02$). Возможными маркерами долгосрочного ответа на анти-VEGF были следующие ЦК, уровень которых снижался в динамике через 2 месяца: ICAM-1, IL-10, MCP-1, PGF, TGF- β 2. Таким образом, данный подход может рассматриваться для прогнозирования эффекта в долгосрочной перспективе и выработки стратегии лечения на основе информации, доступной для прогнозирования ответа уже в первые месяцы терапии.

В одном из исследований оценивался ответ на инъекции ГКС у пациентов, которые не ответили на применение бевацизумаба (уменьшение ЦТС менее 11% после как минимум трех ежемесячных инъекций). Инъекции триамцинолона 4 мг проводились через 2 месяца после последней инъекции бевацизумаба. При исследовании исходного уровня в ВГЖ нескольких ЦК (VEGF, TGF-b2, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-a) единственным из них независимым фактором анатомического результата терапии оказался IL-8 [79].

1.6. Взаимосвязь между функциональными, морфологическими и иммунологическими биомаркерами при проведении терапии ДМО

В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании проводилась оценка динамики уровня ЦК во внутриглазной жидкости у пациентов с ДМО (18 глаз у 18 пациентов), включенных в группы терапии ранибизумабом и имплантантом дексаметазона. Изучались концентрации IL-6, IL-8, MCP-1, PDGF, VEGF, sICAM-1, MIF, MIG, MMP-9, PAI-1, PIGF, TGFbeta1,2,3 и sVCAM в водянистой влаге исходно, на 2-й, 8-й и 20-й неделях. Применение имплантата дексаметазона в виде однократного введения значимо влияло на концентрации MCP-1, sICAM-1, sVCAM-1 и MIG — наблюдалось их достоверное снижение на 2-й и 8-й неделях (кроме MIG — только на 2-й) по сравнению с исходным уровнем. Терапия ранибизумабом (4 ежемесячных инъекции, далее 2 инъекции «по потребности») оказала влияние на содержание VEGF и PIGF. Снижение ЦТС

наблюдалось в обеих группах, в группах терапии дексаметазоном — статистически незначимое. В отличие от дексаметазона, ранибизумаб также оказывал значимое влияние на МКОЗ с ее повышением на 20-й неделе. Таким образом, в данном исследовании proof-of-concept было показано, что оба типа воздействия (анти-VEGF и ГКС) реализуют свой эффект (более долгосрочный при анти-VEGF терапии) за счет влияния на различные провоспалительные маркеры, что формирует, по мнению авторов, предпосылки для их комбинированного применения при клинически значимом ДМО [130].

В анализе моновариантной смешанной модели Mastropasqua R. et al. [103] изучалась взаимосвязь изменений (абсолютной вариации) уровня цитокинов во внутриглазной жидкости и функциональных и анатомических параметров на фоне терапии афлиберцептом. Была выявлена положительная и значимая взаимосвязь между абсолютными вариациями концентраций GRO, VEGF, Fraktalkine, IP-10, IL-12p70 на 120-й день и изменением ЦТС ($p < 0,05$; $p < 0,001$). С точки зрения функциональных показателей (МКОЗ) наблюдалась значимая отрицательная взаимосвязь с изменениями концентрации VEGF ($p = 0,041$) и положительная — с концентрацией IL-1RA ($p = 0,025$). Кроме того, наблюдалась обратная зависимость ОКТ-показателя сосудистой плотности поверхностного сосудистого сплетения и концентрации VEGF.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов и дизайн исследования

Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» в период с 2020 по 2022 год в соответствии с Хельсинской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобрено этическим комитетом организации (протокол заседания от 27.02.2020 № 1).

Всего в исследование были включены 145 глаз (103 пациента) с установленным диагнозом клинически значимого диабетического макулярного отека, ранее не получавших лечения. При диагностированном двустороннем ДМО оба глаза учитывались в исследовании при условии сохранности фоторецепторного слоя в области фовеа по данным ОКТ.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст ≥ 19 лет, СД 2 типа, наличие ДМО с вовлечением центра, центральная толщина сетчатки макулярной зоны в центральном подполе ≥ 300 мкм по данным ОКТ, максимально скорректированная острота зрения $\geq 0,01$.

Клинически значимый ДМО с вовлечением центра определялся как утолщение сетчатки, затрагивающее центральную зону диаметром в 1000 мкм, и диагностировался в соответствии с критериями исследовательской группы по изучению раннего лечения ДР (ETDRS): утолщение сетчатки и/или твердые экссудаты, захватывающие центр макулы; утолщение сетчатки и/или твердые экссудаты, расположенные ближе 500 мкм от центра макулы, но на него не распространяющиеся; утолщение сетчатки площадью 1 ДЗН или более, расположенное, хотя бы частично, ближе 1 диаметра диска от центра макулы.

Критерии исключения: выраженные помутнения хрусталика, МКОЗ $< 0,01$, сферозэквивалент более $\pm 6,0$ дптр, препролиферативная и пролиферативная ДР, ишемический тип макулярного отека по данным ОКТ-А, лазеркоагуляция макулярной области в анамнезе, медикаментозная интравитреальная терапия в анамнезе, хирургические вмешательства на стекловидном теле, наличие глаукомы, увеита и других сопутствующих глазных заболеваний, а также патологии витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом и витреомакулярной адгезией.

2.1.1. Общая характеристика терапии и наблюдения пациентов

Все пациенты получали интравитреальную терапию ингибиторами ангиогенеза (афлиберцепт, Эйлеа®) или кортикостероидами (имплантат дексаметазона, Озурдекс®) в соответствии с инструкциями по медицинскому применению препаратов.

Интравитреальное введение препарата выполнялось по стандартной методике в условиях операционной после местной эпibuльбарной анестезии раствором 0,5% проксиметакаина (Алкаина®) (Alcon, США); для афлиберцепта объем вводимого раствора составлял 0,05 мл через иглу 30 G, для импланта дексаметазона — 0,7 мг через автоматическую систему доставки в 3-4 мм от лимба.

В зависимости от вида терапии было выделено две группы:

1. Первая группа (101 глаз, 59 пациентов) получала ингибиторы ангиогенеза (афлиберцепт, Эйлеа®). Пациентам проводилось не менее пяти загрузочных ежемесячных интравитреальных инъекций и далее терапия в режиме T&E («лечи и продлевай») в течение 96 недель*.

2. Вторая группа (44 глаза, 44 пациента) получала кортикостероиды (имплантат дексаметазона, Озурдекс®). Пациентам проводилось введение одного имплантата, при сохранении признаков активности или появлении признаков реактивации макулярного отека к 20-й неделе лечение было продолжено интравитреальным введением трех или пяти ежемесячных инъекций ингибиторов ангиогенеза с дальнейшим удлинением интервала аналогично первой группе сравнения.

Выбор терапевтического агента у пациентов, соответствующих критериям включения, был основан на морфологических ОКТ-параметрах, являющихся биомаркерами активности местного воспаления. Основными показаниями для назначения глюкокортикостероидов были наличие отслойки нейроэпителия (скопление субретинальной жидкости) и гиперрефлективных фокусов (активированных клеток микроглии) количеством более 20, предположительно коррелирующее с высокой концентрацией воспалительных цитокинов в стекловидном теле.

* Инъекции, в соответствии с T&E схемой выполнялись каждые 4 нед., затем 1 раз в 2 мес. до достижения стабильных функциональных и анатомических показателей с постепенным удлинением интервала между инъекциями на 2 нед. Интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза выполнялись при каждом посещении. Критерием отсутствия активности процесса считалось отсутствие жидкости. При возникновении признаков экссудации по ОКТ интервалы лечения сокращались, и далее пациенты велись в режиме T&E.

Клинико-демографические характеристики представлены в табл. 2.

Таблица 2 — Исходные клинико-демографические характеристики пациентов

Характеристика	Все пациенты (103 чел., 145 глаз)	Группа 1 (59 чел., 101 глаз)	Группа 2 (44 чел., 44 глаза)	p
Мужчины, n чел (%) /глаз (%)	35 (34,0%) / 57 (39,0%)	16 (27,2 %) / 30 (29,7%)	19 (43,2%) / 19 (43,2%)	> 0,05
Женщины, n чел (%) /глаз (%)	68 (66,0%) / 88 (61,0%)	43 (72,8 %) / 71 (70,3%)	25 (56,8%) / 25 (56,8%)	> 0,05
Правый/левый глаз	81/64	54/47	27/17	> 0,05
Возраст, годы \pm SD	59,62 \pm 10,93	60,27 \pm 9,50	58,97 \pm 12,37	0,02
Длительность СД, годы \pm SD	14,49 \pm 7,1	13,68 \pm 6,57	15,31 \pm 7,63	0,4
HbA1c, % \pm SD	7,19 \pm 2,17	7,45 \pm 2,39	6,93 \pm 1,96	0,03
Длительность ДМО, годы \pm SD	1,86 \pm 0,69	2,49 \pm 0,92	1,23 \pm 0,46	0,02
Длительность инсулинотерапии, годы \pm SD	4,99 \pm 5,27	4,97 \pm 5,78	5,02 \pm 4,76	0,03
Факичные/артифакичные пациенты/глаза	56 / 89	37 / 64	19 / 25	> 0,05
МКОЗ, ед. \pm SD	0,31 \pm 0,25	0,29 \pm 0,25	0,33 \pm 0,25	0,06
ЦТС, мкм \pm SD	410,55 \pm 107,57	397,36 \pm 100,90	423,75 \pm 114,24	0,07

Примечание: Показатели считаются статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Группы исследования были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам. В обеих группах по гендерному распределению преобладали женщины: 72,8% и 56,8% в первой и второй группе, соответственно. Средний возраст пациентов составил $59,62 \pm 10,93$ года, во второй группе пациенты были в среднем на 1,3 года старше ($p < 0,05$). По длительности диабета, предшествовавшей включению в исследование, статистически значимых отличий выявлено не было, так же как и по длительности макулярного отека. Уровень гликированного гемоглобина в первой группе был значимо выше ($7,45 \pm 2,39$ vs $6,93 \pm 1,96$, $p = 0,03$). В нашей выборке в обеих группах исследования преобладали артифакичные глаза, количество факичных глаз в первой группе составило 37 (36,6%), во второй — 19 (43,2%). Длительность инсулинотерапии была примерно одинакова в группах исследования и оказалась достоверно выше во второй группе в сравнении с первой ($5,02 \pm 4,76$ vs $4,97 \pm 5,78$, $p = 0,03$). При анализе исходных функциональных и анатомических параметров (МКОЗ и ЦТС) статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,06$ и $p = 0,07$, соответственно).

Срок наблюдения составил 24 месяца. Контрольными визитами для оценки активности заболевания в обеих группах пациентов были обозначены 12-я, 20-я недели и далее оценка активности проводилась на визитах, даты которых определялись в зависимости от планируемого интервала между инъекциями.

Для анализа структурных и функциональных показателей использованы данные, полученные на следующих визитах: первый визит — первичное обследование; второй визит — 12 недель; третий визит — 20 недель; четвертый визит — 48 недель; пятый визит — 96 недель. Во второй группе у пациентов, переведенных на лечение ингибиторами ангиогенеза: четвертый визит — 32-я неделя, пятый визит — 40-я неделя, шестой визит — 48-я неделя, седьмой визит — 96-я неделя.

Промежуточные исследования не включены в анализ.

В соответствии с целями и задачами настоящего исследования был спроектирован дизайн исследования, который представлен ниже. На рис. 1 показаны группы терапии, длительность исследования и точки наблюдения, а также использованные методы исследования и изученные биомаркеры.

2.1.2. Оценка эффективности терапии ДМО и ответа на терапию

Эффективность ответа на терапию определялась на основании расчета коэффициента редукции ЦТС, как предложили J. Mao et al. [98].

Коэффициент редукции ЦТС^{1*} оценивается как отношение изменения ЦТС на фоне терапии (от исходной до финальной ЦТС) к избыточной толщине сетчатки (разница между исходной ЦТС и нормальным значением ЦТС 250 мкм).

$$\text{ЦТС коэффициент редукции} = \frac{(\text{ЦТС исходно} - \text{ЦТС финально})}{(\text{ЦТС исходно} - 250 \text{ мкм})}$$

Ответ на терапию определялся при значении коэффициента редукции 0,8 (80%) по результатам ОКТ.

¹ Например, ЦТС исходно — 450 мкм, норма — 250 мкм, после терапии/ финально — 300 мкм. Коэффициент редукции ЦТС = 150 мкм (фактическое изменение ЦТС) /200 мкм (целевое изменение ЦТС), то есть коэффициент составляет 0,75 — 75%.

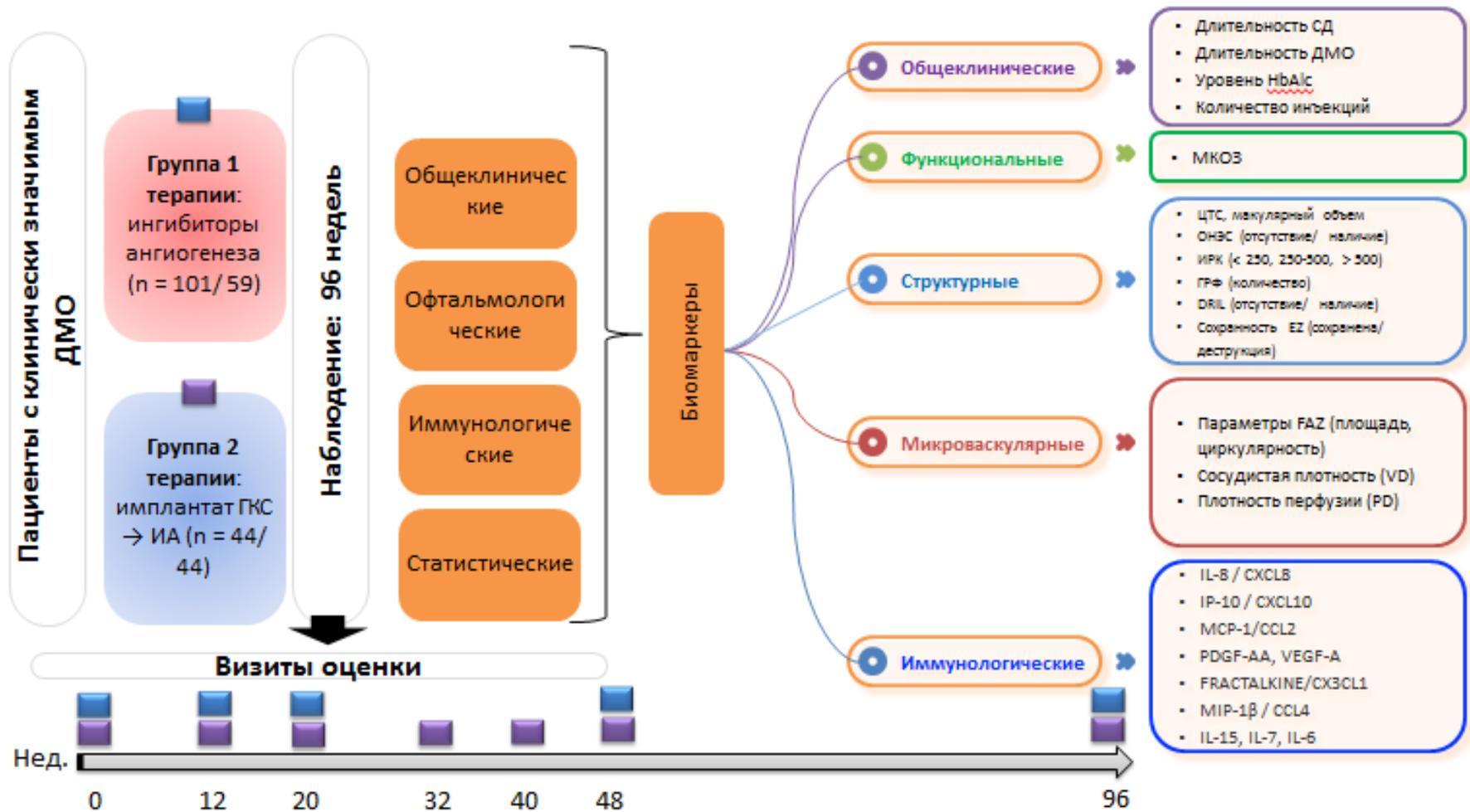


Рис. 1. Дизайн исследования: группы терапии, временные характеристики и методы исследования

При наличии ответа на терапию, он классифицировался по времени его наступления, на основании чего было выделено три типа ответа (по Abraham J.R. [9]):

- 1) отличный ответ: после первой инъекции ингибитора ангиогенеза (ИА) или через 1 месяц после введения имплантата дексаметазона;
- 2) ранний ответ: после третьей инъекции ИА или через 12 недель после введения имплантата дексаметазона;
- 3) медленный ответ: между 12 и 52 неделями.

Отсутствие ответа на терапию или минимальный ответ: коэффициент редукции ЦТС к 12 месяцам лечения менее 0,5 или 0,5–0,8, соответственно.

Для оценки факторов, влияющих на эффективность терапии ДМО, были выделены следующие группы факторов:

- 1) демографические (пол, возраст);
- 2) общеклинические (длительность и тип СД, уровень HbA1c);
- 3) фармакологические (вид препарата, количество инъекций);
- 4) офтальмологические:
 - функциональные (исходная МКОЗ);
 - анатомические ОКТ-маркеры: тип отека, исходная субфовеолярная толщина (ЦТС), наличие ОНЭС, наличие интра- и субретинальной жидкости, количество и локализация гиперрефлективных фокусов, состояние наружного ядерного слоя, наличие дезорганизации внутренних слоев сетчатки, состояние витреомакулярного интерфейса.
 - микроваскулярные ОКТА-маркеры: изменения площади и периметра FAZ, плотности перфузии и плотности сосудов в макулярной области;
- 5) иммунологические: концентрация цитокинов/хемокинов во внутриглазной жидкости и сыворотке крови.

С целью определения прогностической значимости изучаемых маркеров принята численная градация их выраженности, представленная в табл. 3. (адаптировано из Panozzo G. et al., 2020 [125]).

Классификация макулярного отека на основании балльной оценки:

- ранний — < 5 баллов;
- прогрессирующий — 5–10 баллов;
- тяжелый — 11–15 баллов;
- атрофическая макулопатия — > 15 баллов.

Таблица 3 — Система градации структурных биомаркеров ДМО

Маркеры	Баллы
<i>ЦТС</i>	
< 300 мкм	0
300–500 мкм	1
≥ 500 мкм	2
<i>Тип отека</i>	
Диффузный отек	1
Кистозный отек	2
ОНЭС	3
Смешанный	3
<i>Инtrarетинальные кисты</i>	
Отсутствуют	0
< 250 мкм	1
250–500 мкм	2
> 500 мкм	3
<i>Состояние EZ и НПМ</i>	
Деструкции нет	0
Ограниченное нарушение целостности < 200 мкм	1
Нарушение целостности ≥ 200 мкм	2
<i>Гиперрефлексивные фокусы (количество)</i>	
Меньше 10	0
11–20	1
Более 20	2
<i>Гиперрефлексивные фокусы (локализация)</i>	
Отсутствие	0
Внутренние слои сетчатки	1
Наружные слои сетчатки	2
<i>Дезорганизация внутренних слоев сетчатки</i>	
Отсутствие	0
Наличие	1
<i>ОНЭС</i>	
Отсутствие	0
Наличие	1
<i>Состояние витреоретинального интерфейса</i>	
Отсутствует витреоретинальная адгезия	0
Неполная отслойка ЗГМ	1
Отслойка ЗГМ	2
Витреомакулярная тракция	3
Эпиретинальная мембрана	4

Классификация биомаркеров и характеристик в контексте изученных взаимосвязей приведена на рис. 2.

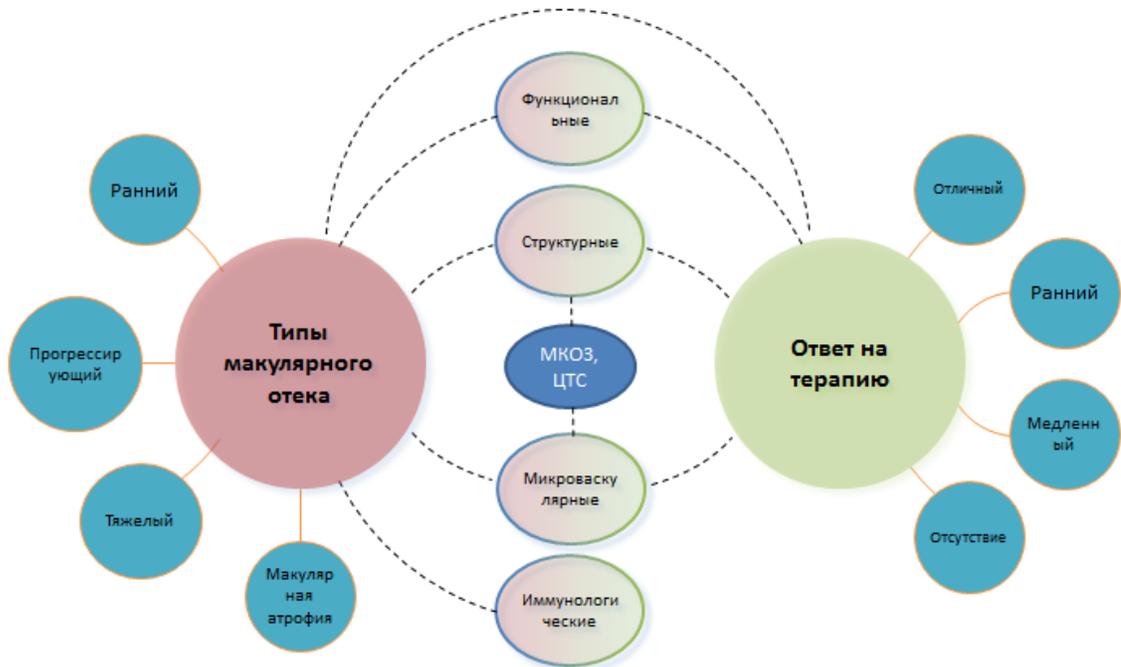


Рис. 2. Дизайн исследования:

Классификация биомаркеров и характеристик в контексте изученных взаимосвязей

Примечание. Черный пунктир — изученные взаимосвязи: корреляционный анализ взаимосвязи типов МО и ответа на терапию с функциональными, структурными, микроваскулярными параметрами; корреляционный анализ взаимосвязи исходных и финальных МКОЗ и ЦТС со структурными и микроваскулярными параметрами, частота типов макулярного отека при разных типах ответа на терапию и частота достижения разных типов ответа при разных типах МО.

2.2. Офтальмологическое обследование

Для установления диагноза, определения критериев включения/ исключения в исследование, оценки исходного состояния тяжести ДМО и последующего мониторинга всем пациентам проводилось детальное офтальмологическое обследование (табл. 4).

Таблица 4 — Характеристики офтальмологического обследования
в настоящем исследовании

Вид обследования / параметр	Методы / комментарии	Сроки оценки / комментарии
Сбор анамнеза и анализ амбулаторных карт	Уточнение длительности, характера снижения зрения	Диалог с пациентом, анализ медицинской документации (визит №1)
Визометрия	Определение максимальной корригируемой остроты зрения при помощи таблицы Сивцева–Головина с расстояния 5 м	При зрении ниже 0,1 для определения остроты зрения применялся счет пальцев на различном расстоянии от пациента (каждый визит)
Рефрактометрия	Авторефрактометр URK-800F Unicos (Ю. Корея)	Максимальная переносимая коррекция подбиралась исходя из полученных данных авторефрактометра (каждый визит)
Биомикроскопия структур глазного яблока и придаточного аппарата	Щелевая лампа HS-5500 (HLG) Huvitz (Германия), с использованием набора асферических бесконтактных линз с увеличением 78 дптр, 90 дптр (Ocular, США) в условиях максимального медикаментозного мидриаза	Каждый визит
Фоторегистрация глазного дна	Фундус-камера модели TRC 50DX Topcon (Япония).	Каждый визит
Оптическая когерентная томография, ОКТА	Оценка морфологии сетчатки, оптический когерентный томограф Cirrus HD OCT 5000 (Carl Zeiss, Германия). Для оценки анатомических параметров использовались режимы Macular Cub 512 × 240 и HD 1 line в режиме повышенной глубины EDI. Режимы сканирования ОКТА: angiography 3 × 3 для оценки параметров FAZ и angiography 6 × 6 для оценки VD и PD.	Каждый визит

Схема наблюдения представлена выше.

Толщина сетчатки в фовеа определялась автоматически программным обеспечением от ретинального пигментного эпителия до внутренней пограничной мембраны и смотрелась по карте толщины ILM-RPE (рис. 3). При наличии отслойки нейроэпителия толщина измерялась «вручную» при помощи приборной линейки с нижней границей, проходящей на уровне комплекса РПЭ-мембрана Бруха.

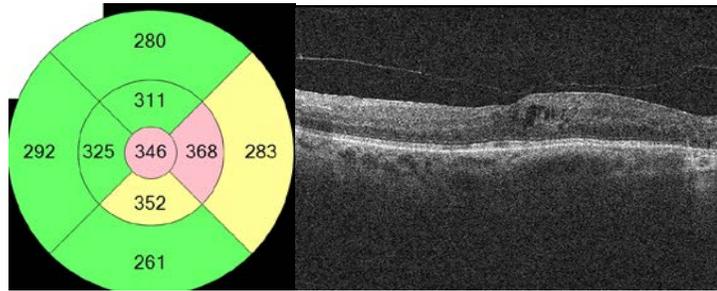


Рис. 3. Пример карты толщины ILM-RPE

Также оценивались ОКТ-характеристики, включающие типы отека, состояние эллипсоидной зоны, наличие различных патологических типов жидкости, наличие ГРФ и DRIL.

Были выделены следующие *типы ДМО* (рис. 4):

- 1) диффузный МО в виде губчатого отека в макулярной зоне со сниженной интратретинальной отражательной способностью;
- 2) кистозный МО в виде интратретинальных кистозных пространств с низкой отражательной способностью внутри кист и высокоотражающих стенок кист;
- 3) МО с отслойкой НЭС — оптически чистое пространство между нейросенсорной сетчаткой и пигментным эпителием сетчатки в макуле;
- 4) смешанный МО — сочетание описанных выше паттернов.

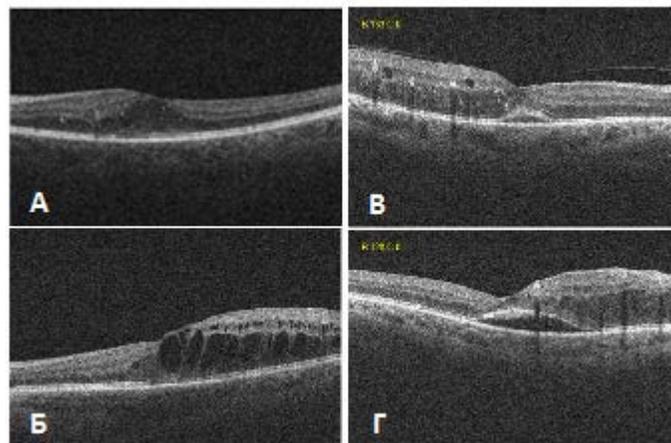


Рис. 4. Типы макулярных отеков:

А — губчатый, Б — кистозный, В — отслойка НЭС, Г — смешанный

Интраретинальные кисты (рис. 5) определялись как округлые гиперрефлективные пространства в нейросенсорной сетчатке, расположенные во внешнем ядерном слое, внутреннем ядерном слое или слое ганглиозных клеток. Размер кист оценивали вручную с использованием функции «Линейка» в программном обеспечении прибора в срезе через фовеа. ИРК были разделены нами по размерам: до 250 мкм, 250–500 мкм и более 500 мкм, ИРК также могли полностью отсутствовать.

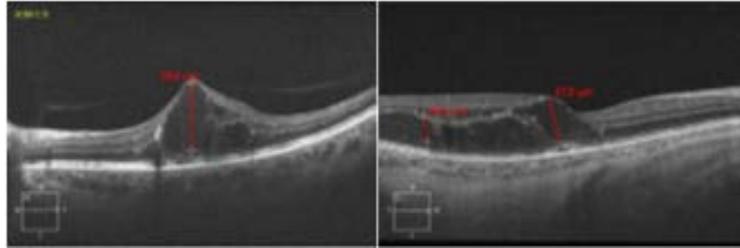


Рис. 5. Пример оценки интраретинальных кист

DRIL определялась как потеря четкой границы между комплексом ганглиозных клеток и внутренним плексиформным слоем, внутренним ядерным слоем и наружным плексиформным слоем в области фовеа. Оценка включала в себя наличие или отсутствие DRIL (рис. 6).

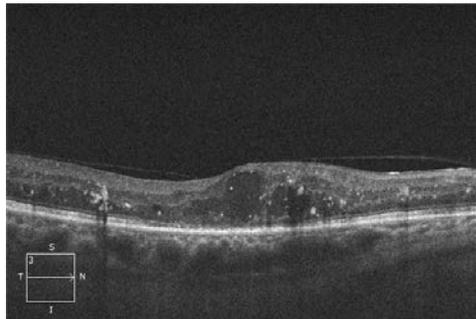


Рис. 6. Пример ОКТ-снимка пациента с наличием DRIL

Отслойка НЭС определялась по субфовеальной гипорефлекторной отслойке нейросенсорной сетчатки, обусловленной скоплением жидкости между нейросенсорной сетчаткой и пигментным эпителием сетчатки. Регистрировали наличие или отсутствие ОНЭС (рис. 7).



Рис. 7. Пример ОКТ-снимка пациента с наличием отслойки НЭС

Сохранность эллипсоидной зоны (EZ) и наружной пограничной мембраны (НПМ) оценивалась у каждого пациента по наличию непрерывной линии внутренних и наружных сегментов фоторецепторов и наружной пограничной мембраны на серой шкале ОКТ-изображения в области фовеа. Деструкция EZ и НПМ оценивалась количественно вручную с помощью инструмента «Линейка» в программном обеспечении прибора. В нашем исследовании использовалась градация с оценкой состояния EZ и НПМ как отсутствие деструкции, а при ее наличии — ограниченная деструкция менее 200 мкм или более обширное нарушение целостности — более 200 мкм (рис. 8).

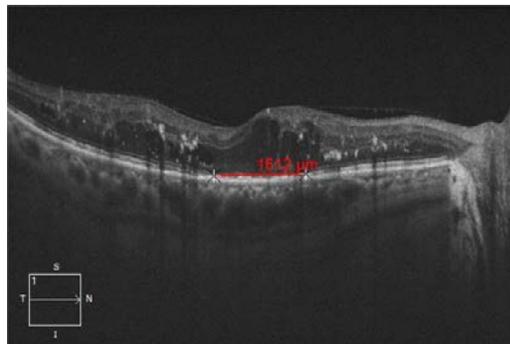


Рис. 8. Пример ОКТ-снимка пациента с деструкцией EZ и НПМ более 200 мкм

Гиперрефлективные фокусы подсчитывали вручную в фовеа (рис. 9). Отражательная способность ГРФ была аналогичной отражательной способности слоя нервных волокон. Для удобства оценки мы разделили ГРФ по количеству (до 10 штук, 11–20 штук, более 20 штук) и по расположению (во внутренних или наружных слоях сетчатки).

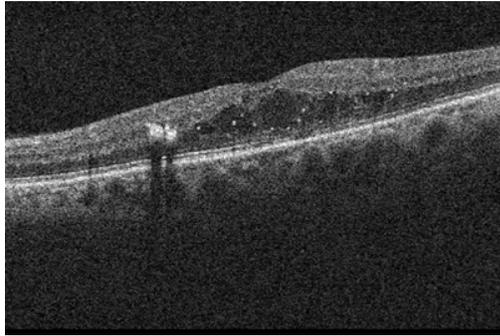


Рис. 9. Пример ОКТ-снимка пациента с наличием гиперрефлективных фокусов в фовеа в количестве 15 штук в наружных слоях сетчатки

При *оценке FAZ* определяли следующие параметры: площадь и индекс циркулярности (кругообразность), параметры измерялись автоматически программным обеспечением прибора (рис. 10). Индекс циркулярности (ИЦ) — степень приближенности FAZ по форме к окружности. Близкое к 1 значение ИЦ означает, что форма FAZ максимально близка к окружности, и наоборот.

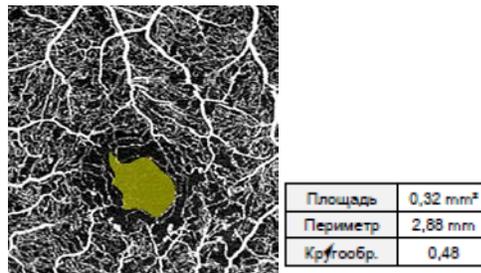


Рис. 10. Снимок, выполненный в режиме сканирования angiography 3 × 3. Контуры FAZ определены в поверхностном сосудистом сплетении. Числовые значения рассчитаны программным обеспечением и представлены в таблице

Также нами оценивались *параметры поверхностной сосудистой сети*: общая плотность сосудистой сети и общая плотность перфузии (рис. 11). Параметры оценивались автоматически программным обеспечением в диапазоне от ВПМ до внутреннего плексиформного слоя во всех сегментах области сканирования. Плотность сосудистой сети (VD) — количество сосудов на единицу площади. Плотность перфузии (PD) — общая площадь перфузируемых сосудов на единицу площади.

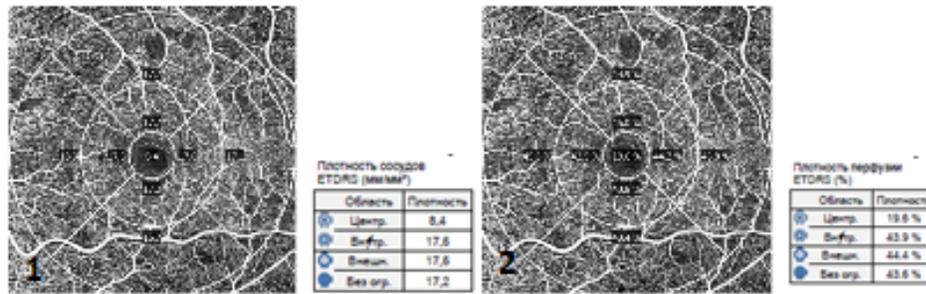


Рис. 11. Снимки в режиме сканирования angiography 6 × 6: 1 — сосудистая плотность и таблица значений по областям макулярной области; 2 — плотность перфузии и таблица значений по областям макулярной области

2.3. Общеклинические методы исследования

Все пациенты, включенные в исследование, находились под наблюдением эндокринолога и/или терапевта первичного звена здравоохранения. Все пациенты получали гипогликемическую терапию пероральными сахароснижающими препаратами и/или инъекционную инсулинотерапию.

Все клинико-лабораторные показатели были оценены из записей амбулаторной или стационарной карты пациентов.

Оценка показателя HbA_{1c} производилась на основе клинических рекомендаций Минздрава РФ «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (2019) и основалась на результатах исследований, предоставленных пациентом из локальной лаборатории.

2.4. Иммунологические методы исследования

Для выполнения исследования в условиях процедурного кабинета офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «ГНОКБ» осуществлялся забор венозной крови в объеме 8 мл, используя вакуумные пробирки BD Vacutainer 4,0 мл с цитратом (K₂-ЭДТА). Пипетко-дозатором отбирали 200 мкл цельной крови и переносили в пластиковую пробирку объемом 1,5 мл. Оставшуюся кровь центрифугировали с помощью прибора Centurion PrO-Hospital с последующим отделением плазмы в две пластиковые пробирки объемом по 1,5 мл. Полученные образцы подвергались заморозке (−80 °С) до проведения анализа.

Забор внутриглазной жидкости выполнялся по стандартной методике в условиях операционной после местной эпibuльбарной анестезии раствором 0,5% проксиметакаина (Алкаина®) (Alcon, США) в объеме 0,1 мл через канюлю 30 G через лимбальный парацентез. Забор проводился перед проведением инъекции ингибитора ангиогенеза или имплантата дексаметазона. Каждый образец помещался в стерильную пластиковую пробирку и хранился при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до проведения анализа.

Лабораторные анализы проводились в Институте цитологии и генетики СО РАН.

Анализ содержания цитокинов во внутриглазной жидкости. Исследование внутриглазной жидкости включало анализ содержания 41 цитокина/хемокина с помощью мультиплексной панели Milliplex® Map Human Cytokine/Chemokine Panel (Millipore HCYTMAG-60K-PX41, Германия) согласно методике производителя. Результаты, не входящие в калибровочную кривую, были удалены из анализа.

Из 41 цитокина/хемокина, представленных на панели анализа, были обнаружены 22 цитокина/хемокина, из которых девять были представлены в следовых количествах. Для дальнейшего исследования использовали цитокины, для которых был определен уровень не менее чем у 10% пациентов в группе.

Анализ содержания цитокинов в плазме крови. Концентрацию IL-18, MCP-1, EPO, IL-10, IL-4, IL-6, IL-8, IFN α , VEGF в плазме крови пациентов определяли при помощи наборов для твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия) в соответствии с протоколами производителя.

Анализ цитокинов/хемокинов во внутриглазной жидкости и плазме крови проводился исходно у 90 пациентов — 60 пациентов с ДМО (80 глаз: 50 глаз, получавших афлиберцепт, 30 глаз — имплантат дексаметазона), 30 пациентов (30 глаз) контрольной группы с диагнозом неполной старческой катаракты (без ДМО), в том числе 47 женщин (52,2%) и 43 мужчины (47,8%), средний возраст (\pm SD) составил $64,54 \pm 11,3$ лет, длительность СД — $12 \pm 3,5$ лет. Через три месяца после начала терапии проводился анализ цитокинов/хемокинов во внутриглазной жидкости 44 пациентов с ДМО (45 глаз: 19 глаз, получавших афлиберцепт, 26 глаз — имплантат дексаметазона).

2.5. Статистическая обработка результатов

Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 8.0, GraphPadPrism 9.2.0. Перед началом анализа эмпирические

распределения переменных были испытаны на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка (используется для выборок с $5 < N < 50$), критерия Колмогорова–Смирнова. Проверка показала, что часть параметров не отклоняется от нормального распределения, часть — отклоняется, поэтому сравнительный анализ проводился непараметрическими методами, которые не требуют нормальности распределения. Оценки полученных показателей представлены в виде $X = M \pm s$ (где X — показатель, M — среднее, s — стандартное отклонение) в тех случаях, когда распределение значений показателя было близко к нормальному. Для описания категориальных данных запланировано использование процентов или долей. Оценка значимости различия проводилась непараметрическими методами: между независимыми группами проводилась при помощи U-критерия Манна–Уитни и критерия Краскела–Уоллисса, между зависимыми (до и после лечения внутри одной группы) — при помощи критерия Вилкоксона, критерия знаков. Изучение статистических взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r_s). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. В диаграммах приведены только показатели, которые были статистически значимы при межгрупповом анализе ($p \leq 0,05$).

При оценке силы связи коэффициента корреляции Спирмена использовалась шкала Чеддока:

- от 0 до 0,3 — очень слабая;
- от 0,3 до 0,5 — слабая;
- от 0,5 до 0,7 — средняя;
- от 0,7 до 0,9 — высокая;
- от 0,9 до 1 — очень высокая.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Анализ функциональных, структурных и микроваскулярных показателей и их динамики в группах исследования

3.1.1. Анализ функциональных, структурных и микроваскулярных показателей и их динамики в группе терапии афлиберцептом

У всех пациентов, получавших афлиберцепт, наблюдалось статистически значимое повышение МКОЗ к концу периода наблюдения (от $0,2 \pm 0,09,25$ до $0,62 \pm 0,28$), которое в среднем составило 0,4. Статистически значимое улучшение МКОЗ (до $0,53 \pm 0,25$) достигалось к третьему визиту (20 нед.), а пик повышения МКОЗ со значениями $0,62 \pm 0,23$ регистрировался на 48 нед. со стабилизацией достигнутого улучшения к окончанию наблюдения (табл. 5, рис. 12).

При выделении трех групп в зависимости от исходной МКОЗ (рис. 13), максимальные значения финальной остроты зрения (к 96 нед.) закономерно регистрировались в группе с наибольшей исходной остротой зрения (в среднем $0,58 \pm 0,22$) и составили $0,89 \pm 0,15$. Однако пациенты с исходно наиболее низким зрением (в диапазоне от 0,01 до 0,1) характеризовались максимальным численным приростом (приблизительно в 4 строки), и динамика МКОЗ выглядела следующим образом: от в среднем $0,09 \pm 0,07$ на первом визите до $0,5 \pm 0,22$ финально.

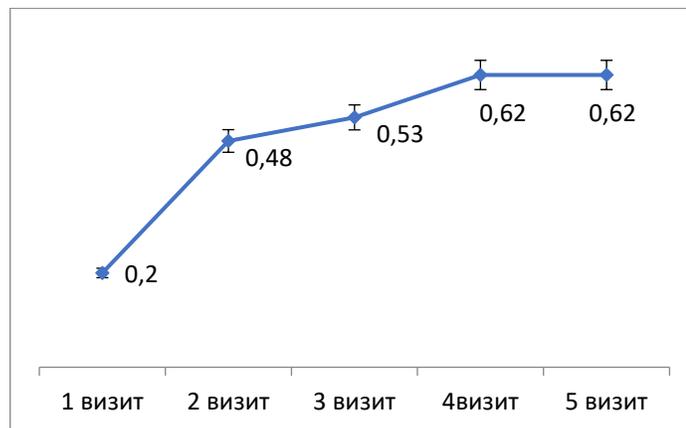


Рис. 12. Динамика средней МКОЗ в первой группе

Таблица 5 — Сравнительная динамика функциональных и морфологических показателей в первой группе исследования в течение периода наблюдения

Показатель	1-й визит (0 неделя)	2-й визит (12 нед.)	3-й визит (20 нед.)	4-й визит (48 нед.)	5-й визит (96 нед.)
Количество глаз	101	101	101	101	101
МКОЗ, среднее ± SD	0,2±09,25	0,48±0,14 **	0,53±0,25 *	0,62±0,23 *	0,62±0,28 *
МКОЗ 0,01-0,1 (n=40)	0,09±0,07	0,26±0,16	0,39±0,11	0,49±0,21	0,5±0,22
МКОЗ 0,2-0,4 (n=41)	0,23±0,07	0,51±0,16	0,54±0,13	0,59±0,11	0,6±0,15
МКОЗ 0,5-1,0 (n=20)	0,58±0,22	0,81±0,18	0,81±0,13	0,92±0,13	0,89±0,15
ЦТС, мкм, среднее ± SD	397,36±100,9	366,22±52,9 **	326,66±21,3 **	263,85±45,2 **	252,33±46,9 **
ЦТС <300, мкм (n=28)	255,36±56,9	249,44±15,2	245,67±69,1	234,23±58,8	229,45±77,1
ЦТС 300-500, мкм (n=46)	407,36±89,5	406,36±56,2	369,36±88,3	266,55±83,9	257,22±81,3
ЦТС ≥500, мкм (n=47)	528,22±90,6	446,11±25,8	366,11±45,1	297,16±79,3	271,22±50,9
МО, мм ³ , среднее ± SD	12,02 ±2,2	11,23 ±0,99 *	10,86 ±1,0 *	10,48 ±0,9 *	10,45 ±0,87 *
ОНЭС, присутствие (глаз, %)	80 (79,2%)	18 (17,82%) **	16 (15,84%) **	0 **	0 **
ГРФ, присутствие (глаз, %)	91 (91%)	55 (54,45%) **	46 (45,54%) **	0 *	0 *
ГРФ во внутренних слоях сетчатки, присутствие (глаз, %)	56 (55,44%)	34 (33,66%) **	33 (32,67%) **	0 *	0 *
ГРФ во внутренних и наружных слоях сетчатки, присутствие (глаз, %)	45 (44,55%)	13 (12,87%) *	13 (12,87%) *	0 *	0 *
ГРФ, количество (2-10 шт) (глаз, %)	29 (28,71%)	14 (13,86%) *	7 (6,93%) *	0 *	0 *
ГРФ, количество (11-20 шт) (глаз, %)	41(40,59%)	23 (22,77%) *	20 (19,80%) *	0 *	0 *
ГРФ, количество (> 20шт) (глаз, %)	30 (29,70%)	18 (17,82%) *	19 (18,81%) *	0 *	0 *
Деструкция EZ, присутствие (глаз, %)	84 (83,16%)	80 (79,20%) **	51 (50,49%) **	11 (10,89%) **	7 (6,93%) **
Деструкция EZ < 200 мкм, (глаз, %)	16 (15,84%)	22 (21,78%) **	30 (29,70%) **	5 (4,95%) **	5 (4,95%) **
Деструкция EZ ≥ 200 мкм, (глаз, %)	68 (37,33%)	62 (61,38%) **	21 (20,79%) **	6 (5,94%) **	2 (1,98%) **
DRIL (глаз, %)	31 (30,69%)	19 (18,8%) *	19 (18,8%) *	11 (10,89%) *	11 (10,89%) *
ИРК <250 мкм (глаз, %)	5 (4,95%)	17 (16,83%) **	15 (14,85%) **	7 (6,93%) **	10 (9,90%) **
ИРК 250-500 мкм (глаз, %)	79 (78,22%)	59 (58,41%) **	54 (53,46%) **	18 (17,82%) *	6 (5,94%) *
ИРК >500 мкм (глаз, %)	2 (1,98%)	2 (1,98%) **	2 (1,98%) **	1 (0,99%) **	1 (0,99%) **
Среднее количество инъекций	-	3	5	7,78 ±1,2	12,87±3,5

Примечание: *p ≤ 0,05 (данные статистически значимы), ** p > 0,05 (данные статистически не значимы); по отношению к первому визиту.

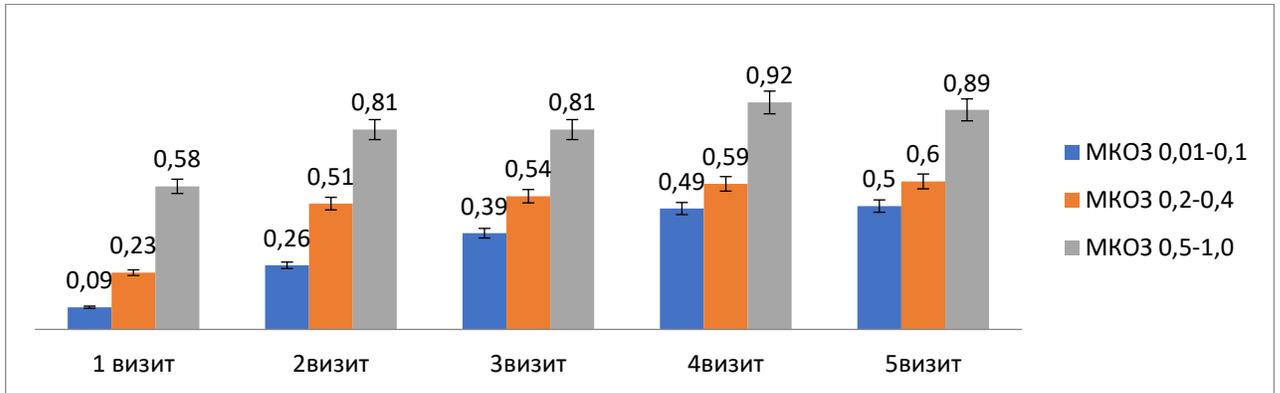


Рис. 13. Динамика МКОЗ в зависимости от исходной остроты зрения в первой группе

На фоне терапии наблюдалось устойчивое снижение ЦТС: в среднем от 1-го ко 2-му визиту — на 31,14 мкм, от 2-го к 3-му — на 39,56 мкм, от 3-го к 4-му — на 62,81 мкм, к 5-му визиту по сравнению с 4-м — на 11,53 мкм (рис. 14). Таким образом, от визита к визиту ЦТС снижалась в среднем на 36,26 мкм с максимальным ответом к 48-й неделе. Несмотря на отсутствие статистической значимости, финальная ЦТС уменьшилась на 36,5% от исходной ($252,33 \pm 46,9$ vs $397,36 \pm 100,9$ на 1-м визите), и величина снижения 145,03 мкм может оцениваться как клинически значимая. В отличие от ЦТС, динамика такого интегрального показателя, как макулярный объем (рис. 15), оказалась статистически значимой при его оценке на каждом визите по сравнению с исходным ($12,02 \pm 2,2$), т.е. первичный значимый ответ наблюдался уже на первом визите ($11,23 \pm 0,99$), и финальное значение МО составило $10,45 \pm 0,87$.

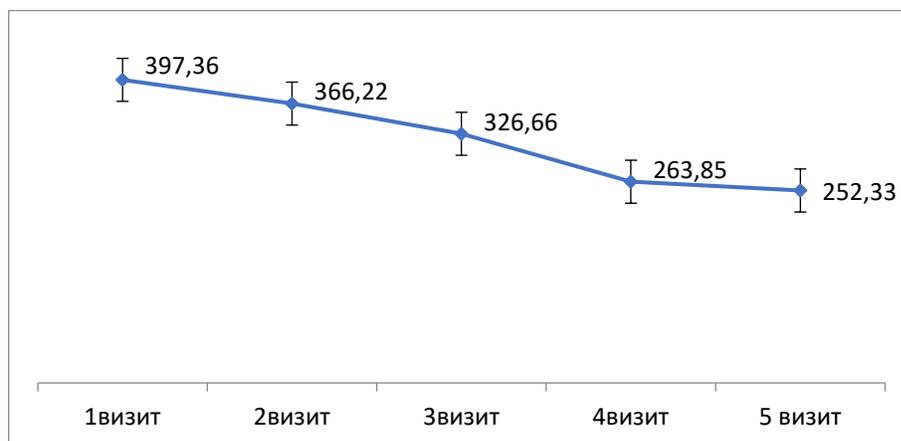


Рис. 14. Динамика средней ЦТС в первой группе

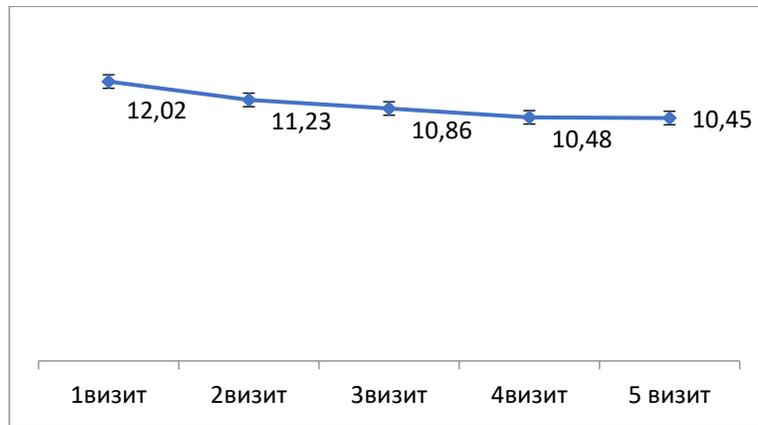


Рис. 15. Динамика макулярного объема в первой группе

У восьми из десяти пациентов (79,2% случаев) исходно была выявлена отслойка нейроэпителия сетчатки, которая не регистрировалась ни у одного пациента на 48 нед. лечения.

Гиперрефлективные фокусы исходно определялись у подавляющего большинства пациентов (91%), и наиболее многочисленной группой (40,59%) была группа с количеством ГРФ 11–20. Полная резорбция ГРФ (как в случаях изолированной локализации во внутренних слоях сетчатки, так и по всей ее толщине) достигалась у всех пациентов к 48 нед. и сохранялась до конца лечения.

Деструкция EZ наблюдалась в 83,16% случаев в начале лечения и у 81% (68/84 глаз) характеризовалась более обширной площадью ≥ 200 мкм. На фоне терапии к 96 нед. количество глаз с признаками деструкции EZ уменьшилось с 84 до 7, что составило 6,93%, и только у двух из них деструкция составляла ≥ 200 мкм.

Менее частым исходно регистрируемым параметром являлась дезорганизация внутренних слоев сетчатки — в 30,69% глаз с последующим стойким и значимым статистически снижением до 10,89% к окончанию наблюдения.

Инtrarетинальные кисты определялись в 86 из 101 (85,15%) глазах, и наиболее многочисленной была группа пациентов с ИРК 250–500 мкм (при выделении подгрупп в зависимости от исходного размера кист, количество глаз — 79 (78,22%), и доля таких глаз многократно уменьшалась на фоне терапии (в 13,2 раз) и достигала 5,94% (6 глаз).

На фоне терапии афлиберцептом наблюдалось численное уменьшение площади ФАЗ на каждом визите по сравнению с предыдущим — приблизительно на $0,01 \text{ мм}^2$ до 48 нед. со стабилизацией показателя на уровне в среднем $0,34 \text{ мм}^2$ вплоть до 96 нед. Также регистрировалось численное уменьшение индекса циркулярности ФАЗ с той же

закомерностью прогрессивного снижения с максимальным ответом к 12 нед. (снижение показателя с $0,56 \pm 0,14$ до $0,52 \pm 0,12$) (табл. 6, рис. 16).

Таблица 6 — Сравнительная динамика гемодинамических показателей по данным ОКТ-А в первой группе исследования в течение периода наблюдения

Показатель	1-й визит (0 нед.)	2-й визит (12 нед.)	3-й визит (20 нед.)	4-й визит (48 нед.)	5-й визит (96 нед.)
Количество глаз	101	101	101	101	101
Площадь ФАЗ, мм ² среднее \pm SD	$0,37 \pm 0,22$	$0,36 \pm 0,24^{**}$	$0,35 \pm 0,19^{**}$	$0,34 \pm 0,23^{**}$	$0,34 \pm 0,28^{**}$
Индекс циркулярности ФАЗ, среднее \pm SD	$0,56 \pm 0,14$	$0,52 \pm 0,12^{**}$	$0,49 \pm 0,11^{**}$	$0,48 \pm 0,21^{**}$	$0,45 \pm 0,22^{**}$
Сосудистая плотность, мм, среднее \pm SD	$12,33 \pm 3,86$	$13,25 \pm 3,39^*$	$13,54 \pm 0,13^*$	$13,85 \pm 0,11^*$	$13,98 \pm 0,15^*$
Объем перфузии, %, среднее \pm SD	$29,80 \pm 10,85$	$31,41 \pm 9,79^*$	$32,11 \pm 0,13^*$	$33,02 \pm 0,13^*$	$32,89 \pm 0,15^*$

Примечание: * $p \leq 0,05$ (данные статистически значимы), ** $p > 0,05$ (данные статистически не значимы); по отношению к первому визиту.

Сосудистая плотность характеризовалась статистически значимым изменением показателя уже со второго визита в среднем на 0,92 мм (с $12,33 \pm 3,86$ мм до $13,25 \pm 3,39$ мм) к 12 нед., и статистическая значимость сохранялась на каждом визите по сравнению с исходным до 96 нед. (рис. 17).

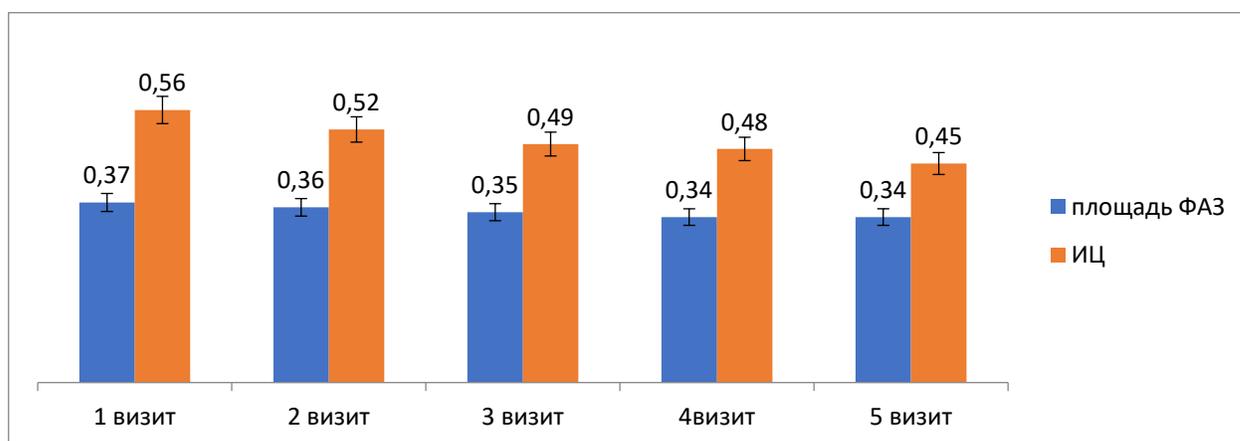


Рис. 16. Динамика площади ФАЗ и ИЦ в первой группе

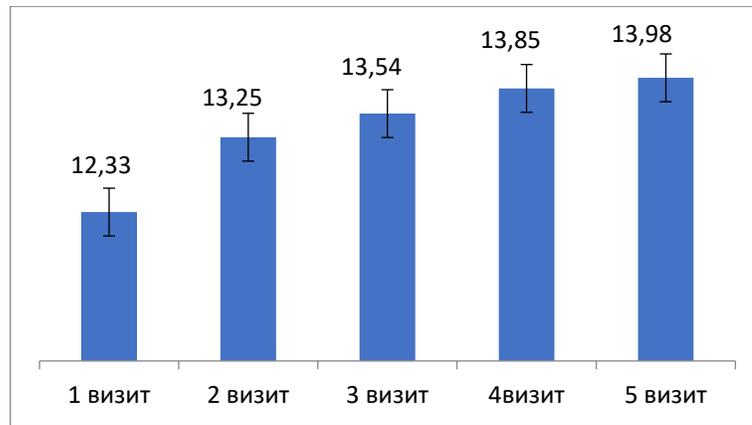


Рис. 17. Динамика сосудистой плотности по данным ангиографии в первой группе

Кроме того, на фоне терапии наблюдалось повышение объема перфузии с $29,80 \pm 10,85\%$ до $32,89 \pm 0,15\%$ (в среднем на $3,09\%$) (рис. 18). Динамика объема перфузии также характеризовалась статистической значимостью.

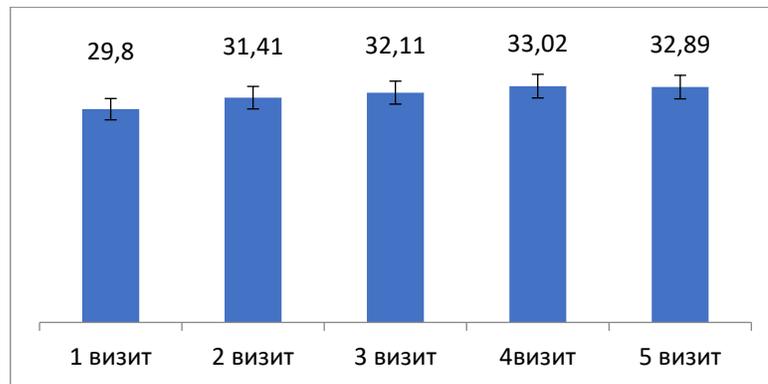


Рис. 18. Динамика объема перфузии в первой группе

3.1.2. Анализ функциональных, структурных и микроваскулярных показателей и их динамики в группе терапии имплантатом дексаметазона

Морфофункциональные показатели в группе пациентов, получивших имплантат дексаметазона, оценивались в течение семи визитов. При этом необходимо учитывать, что период оценки монотерапии составляет 12 или 20 недель, далее проводился перевод пациентов с недостаточным ответом либо отсутствием ответа на терапию анти-VEGF (препарат афлиберцепт).

Исходная МКОЗ составила $0,31 \pm 0,25$ с повышением приблизительно на 2,5 строки к 12 нед. ($0,56 \pm 0,22$, $p > 0,05$) и последующим снижением к 20 нед. фактически до

исходных показателей со значением МКОЗ $0,38 \pm 0,22$ ($p > 0,05$) (табл. 7, рис. 19). Далее с 32 нед. наблюдалось восстановление ранее достигнутого улучшения ($0,51 \pm 0,23$, $p > 0,05$) с выходом на «плато» на 40-й, 48-й и 96-й неделе, т.е. стабильное улучшение поддерживалось на протяжении 56 недель на фоне проводимой антиангиогенной терапии. Финальная МКОЗ в данной группе терапии была сопоставима с группой терапии афлиберцептом ($0,65 \pm 0,28$ в данной группе против $0,62 \pm 0,28$ в первой группе). Аналогично закономерности, описанной в первой группе, при выделении подгрупп в зависимости от исходной МКОЗ (рис. 20), максимальное численное улучшение наблюдалось среди пациентов с МКОЗ 0,01–0,1 (динамика: от $0,08 \pm 0,07$ до $0,5 \pm 0,22$), и финальные значения МКОЗ к 96 нед. во всех подгруппах были сопоставимы с соответствующими подгруппами в группе афлиберцепта (см. табл. 5 и 7).

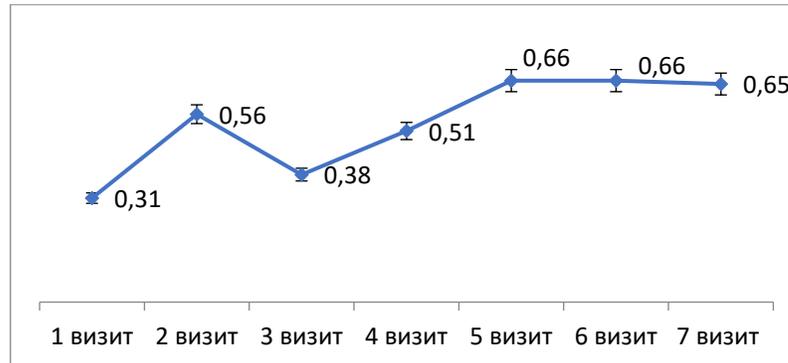


Рис. 19. Динамика средней МКОЗ во второй группе

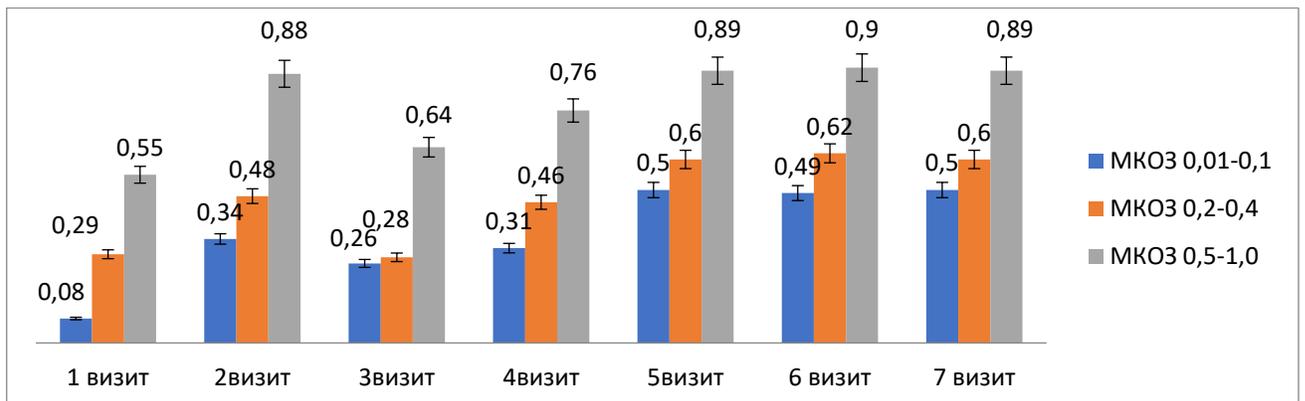


Рис. 20. Динамика МКОЗ в зависимости от исходной ОЗ во второй группе

Таблица 7 — Сравнительная динамика функциональных и морфологических показателей во второй группе исследования в течение периода наблюдения

Показатель	1-й визит (0 нед.)	2-й визит (12 нед.)	3-й визит (20 нед.)	4-й визит (32 нед.)	5-й визит (40 нед.)	6-й визит (48 нед.)	7-й визит (96 нед.)
Количество глаз	44	44	44	44	44	44	44
МКОЗ, среднее \pm SD	0,31 \pm 0,25	0,56 \pm 0,28**	0,38 \pm 0,22**	0,51 \pm 0,23**	0,66 \pm 0,28**	0,66 \pm 0,23**	0,65 \pm 0,28**
МКОЗ >0,01-0,1 (n = 20)	0,08 \pm 0,07	0,34 \pm 0,19	0,26 \pm 0,16	0,31 \pm 0,21	0,5 \pm 0,22	0,49 \pm 0,21	0,5 \pm 0,22
МКОЗ 0,2-0,4 (n = 11)	0,29 \pm 0,07	0,48 \pm 0,16	0,28 \pm 0,16	0,46 \pm 0,16	0,6 \pm 0,15	0,62 \pm 0,16	0,6 \pm 0,15
МКОЗ 0,5-1,0 (n = 13)	0,55 \pm 0,16	0,88 \pm 0,13	0,64 \pm 0,09	0,76 \pm 0,13	0,89 \pm 0,15	0,9 \pm 0,13	0,89 \pm 0,15
ЦТС, мкм, среднее \pm SD	423,36 \pm 100,9	320,59 \pm 52,9 *	356,34 \pm 52,9 *	259,36 \pm 95,5 *	250,3 \pm 33,1 *	242,33 \pm 25,2 *	240,6 \pm 46,9 *
ЦТС <300, мкм (n = 8)	255,36 \pm 56,9	245,67 \pm 69,1	255,81 \pm 69,1	228,23 \pm 58,8	222,18 \pm 47,1	220,23 \pm 58,8	219,54 \pm 47,1
ЦТС 300-500, мкм (n = 16)	437,36 \pm 89,5	309,36 \pm 88,3	369,22 \pm 88,3	273,38 \pm 65,6	253,70 \pm 81,3	243,55 \pm 83,9	237,22 \pm 51,2
ЦТС \geq 500, мкм (n = 17)	578,22 \pm 90,6	406,11 \pm 45,8	446,18 \pm 45,8	277,96 \pm 86,1	276,24 \pm 33,4	267,16 \pm 79,3	264,31 \pm 50,9
МО, мм ³ , среднее \pm SD	12,02 \pm 2,2	11,23 \pm 1,0 **	11,23 \pm 1,0**	10,48 \pm 0,9 **	10,45 \pm 0,87 **	10,48 \pm 0,9 **	10,45 \pm 0,87 **
ОНЭС, присутствие (глаз, %)	41 (93,18%)	2 (4,54%)*	16 (36,36%)*	6 (13,63%)*	2 (4,54%)*	0*	0*
ГРФ, присутствие (глаз, %)	41 (93,18%)	6 (13,63%)**	11 (25%)**	6 (13,63%)**	2 (4,54%)**	2 (4,54%)**	0**
ГРФ во внутренних слоях сетчатки (глаз, %)	0	6 (13,63%)**	9 (20,45%)**	6 (13,63%)**	2 (4,54%)**	2 (4,54%)**	0**
ГРФ во внутренних и наружных слоях сетчатки (глаз, %)	41 (93,18%)	0*	2 (4,54%)*	0*	0*	0*	0*
ГРФ, количество (2-10 шт) (глаз, %)	1 (2,27%)	6 (13,63%)**	7 (15,90%)**	5 (11,36%)**	1 (2,27%)**	1 (2,27%)**	0**
ГРФ, количество (11-20 шт.) (глаз, %)	8 (18,18%)	0**	4 (9,09%)**	1 (2,27%)**	1 (2,27%)**	1 (2,27%)**	0**
ГРФ, количество (> 20шт.) (глаз, %)	32 (72,72%)	0*	0*	0*	0*	0*	0*
Деструкция EZ, присутствие (глаз, %)	38 (86,36%)	11 (25%)**	12 (27,27%)**	10 (22,72%)**	7 (15,90%)*	6 (13,63%)*	5 (11,36%)*
Деструкция EZ < 200 мкм (глаз, %)	14 (31,81%)	8 (18,18%)**	6 (13,63%)**	6 (13,63%)**	4 (9,09%)**	4 (9,09%)**	3 (6,81%)**

Окончание табл. 7

Показатель	1-й визит (0 нед.)	2-й визит (12 нед.)	3-й визит (20 нед.)	4-й визит (32 нед.)	5-й визит (40 нед.)	6-й визит (48 нед.)	7-й визит (96 нед.)
Деструкция EZ \geq 200 мкм (глаз, %)	24 (54,54%)	3 (6,81%)**	5 (11,36%)**	4 (9,09%)**	3 (6,81%)**	3 (6,81%)**	2 (4,54%)**
DRIL (глаз, %)	16 (36,36%)	13 (29,54%)*	8 (18,18%)*	8 (18,18%)*	8 (18,18%)*	8 (18,18%)*	6 (13,63%)*
ИПК < 250 мкм (глаз, %)	7 (15,90%)	15 (34,09%)**	15 (34,09%)**	11 (25%)**	10 (22,72%)**	7 (15,90%)**	7 (15,90%)**
ИПК 250-500 мкм (глаз, %)	17 (36,63%)	10 (22,72%)*	14 (31,81%)*	8 (18,18%)*	6 (13,63%)*	5 (11,36%)*	5 (11,36%)*
ИПК > 500 мкм (глаз, %)	17 (36,63%)	7 (15,90%)**	6 (13,63%)**	2 (4,54%)*	4 (9,09%)*	3 (6,81%)*	3 (6,81%)*
Среднее количество инъекций анти-VEGF препарата	-			3	5	7,0	11,85 \pm 3,5

Примечание: * $p \leq 0,05$ (данные статистически значимы), ** $p > 0,05$ (данные статистически не значимы); по отношению к первому визиту.

В данной группе наблюдалось отчетливое, статистически значимое улучшение показателя ЦТС со значимым уменьшением толщины сетчатки в центральной зоне почти на 100 мкм через 12 нед. (с $423,36 \pm 100,9$ мкм на первом визите до $240,6 \pm 46,9$ финально, $p < 0,05$), что характеризует эффект имплантата дексаметазона (рис. 21).

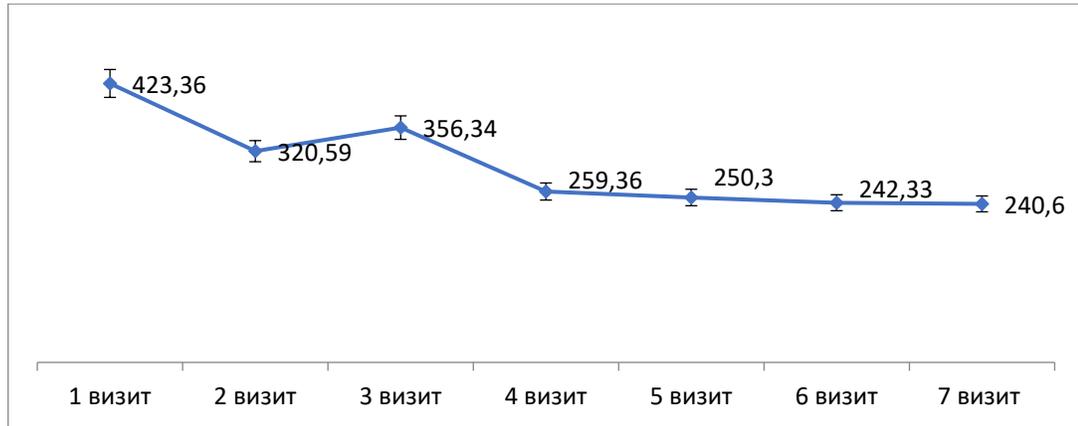


Рис. 21. Динамика средней ЦТС во второй группе

Далее (к 20 нед.) ЦТС несколько увеличилась по сравнению с предыдущим визитом и составила $356,34 \pm 52,9$ мкм, но значение ЦТС тем не менее оставалось значимо более низким по сравнению с исходным визитом. В последующем ЦТС характеризовалась устойчивым снижением до 240,6 мкм к финальному визиту, где уже после первой инъекции ЦТС снизилась с $356,34 \pm 52,9$ мкм до $259,36 \pm 95,5$ мкм. В целом динамика ЦТС по скорости и величине ответа была численно более выраженной в данной группе по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию афлиберцептом, и статистически значимой на каждом визите по сравнению с исходным.

В подавляющем большинстве случаев (93,18% глаз) исходно определялись отслойка НЭС и гиперрефлективные фокусы. Первая встречалась почти на 14% чаще, чем в группе терапии афлиберцептом (93,18% по сравнению с 79,2% в первой группе). Через 12 нед. после введения имплантата дексаметазона ОНЭС разрешалась практически у всех пациентов (39/41 глаз, 95,1%); однако к 20 нед. последовал ее рецидив, и ОНЭС регистрировалась уже в 36,36% случаев с последующим уменьшением ее частоты почти в три раза (до 13,63%) после перевода на ингибитор ангиогенеза и исчезновением у всех пациентов к 48 нед. ($p < 0,05$).

Во всех случаях ГРФ исходно определялись и во внутренних, и в наружных слоях сетчатки. Далее (со второго визита) гиперрефлективные фокусы чаще (фактически у всех пациентов, у которых регистрировались ГРФ) появлялись только во внутренних слоях сетчатки (частота регистрации ГРФ во внутренних и наружных слоях на 12 нед. — 0%, во внутренних слоях — 13,63%). С 40-й нед. случаи с ГРФ во внутренних и наружных слоях сетчатки были единичными (два случая, 4,54%, $p < 0,05$), и на финальном визите ни у одного пациента ГРФ выявлены не были. При классификации в зависимости от исходного количества ГРФ они были многочисленными (более 20 шт.) и встречались в 72,72% глаз со стойким уменьшением их количества, очевидным уже со второго визита, где ГРФ в количестве 20 шт. и более не регистрировались. То же касается ситуации с ГРФ в количестве 11–20 шт., когда частота с 18,18% уменьшалась до 9,09% и далее до 2,27%, а на финальном визите ГРФ 11–20 шт. не регистрировались.

Деструкция EZ наблюдалась в сопоставимом с группой афлиберцепта числе случаев в начале лечения (86,36% по сравнению с 83,16% в первой группе) и более чем в половине глаз (24/38, 63,2%) характеризовалась более обширной площадью (≥ 200 мкм). Доля глаз с наличием деструкции EZ снижалась вследствие восстановления непрерывности EZ в результате резорбции ИРЖ почти в 3 раза к 12 нед. (с 86,36% до 25%, $p > 0,05$), и тенденция к уменьшению доли глаз с данной характеристикой продолжилась вплоть до 96 нед. со статистически значимой разницей с 40-й нед., когда частота регистрации данного параметра составила 15,9% с финальным значением 11,36%.

Исходная и финальная частота DRIL была сопоставимой с первой группой терапии — 36,36% исходно и 13,63% финально (по сравнению с 30,69% и 10,89%, соответственно, в группе афлиберцепта). Значимое уменьшение частоты выявления DRIL наблюдалось со второго визита; DRIL продолжала определяться в восьми случаях (18,18%) на протяжении 28 нед. (с 20-й по 48-ю нед.), и к 96 нед. финальная частота составила 13,63%.

Распределение доли глаз с интравитреальными кистами разного размера на исходном визите отличалось от пациентов первой группы. Если в группе афлиберцепта в большинстве случаев (78,2%) встречались ИРК размером 250–500 мкм, то в данной группе кисты в аналогичном диапазоне размеров регистрировались с той же частотой, что и ИРК более 500 мкм (36,63%). Однако на финальном визите распределение частот выявления кист разных размеров было сходным в обеих группах: ИРК менее 250 мкм — в 9,9% и

15,9%, ИРК 250–500 мкм — в 5,94% и 11,36%, ИРК более 500 мкм — в 0,99% и 6,81%, соответственно, в первой и второй группах терапии. То есть к окончанию наблюдения чаще обнаруживались кисты наименьшего размера с более высокой частотой во второй группе.

После введения имплантата дексаметазона площадь ФАЗ уменьшилась в среднем на 0,01 мм² (2,7%), что являлось аналогичным по сравнению с группой афлиберцепта и не было статистически значимым (табл. 8). В целом величина уменьшения площади и индекса циркулярности ФАЗ была менее выраженной по сравнению с первой группой терапии. В частности, индекс циркулярности ФАЗ через 12 нед. снизился на 0,04 (7,14%), к концу исследования — на 0,06 (10,7%) по сравнению с исходным, в то время как в первой группе снижение в аналогичные временные точки составило, соответственно, 0,04 (7,14%) и 0,11 (19,7%) (рис. 22).

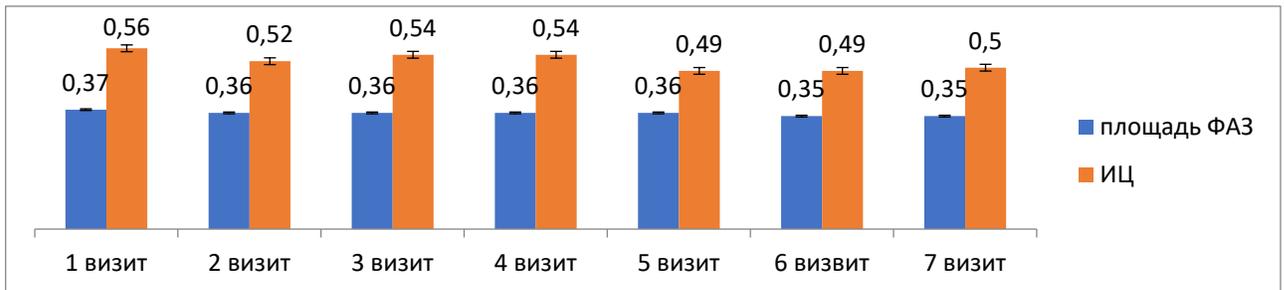


Рис. 22. Динамика площади ФАЗ и ИЦ во второй группе

Изменения другого гемодинамического параметра — сосудистой плотности — во второй группе были также статистически значимыми (в отличие от объема перфузии), и ее динамика к 12 нед. составила 0,27 (1,82%), к 96 нед. — 1,1 (7,4%), что ниже по сравнению с динамикой показателя в первой группе терапии — соответственно, 0,92 (7,46%) и 1,65 (13,38%) (рис. 23). Динамика объема перфузии (рис. 24) подтверждала описанную тенденцию к менее выраженным изменениям во второй группе — она соответствовала снижению на 0,19 (0,51%) на 12 нед. и 96 нед. (т.е. фактически оставалась без изменений) по сравнению со значениями прироста +1,61 (5,4%) и +3,09 (10,37%) в первой группе терапии.

Таблица 8 — Сравнительная динамика гемодинамических показателей по данным ОКТ-А
во второй группе исследования в течение периода наблюдения

Показатель	1-й визит (0 нед.)	2-й визит (12 нед.)	3-й визит (20 нед.)	4-й визит (32 нед.)	5-й визит (40 нед.)	6-й визит (48 нед.)	7-й визит (96 нед.)
Количество глаз	44	44	44	44	44	44	44
Площадь ФАЗ, мм ² среднее ± SD	0,37±0,16	0,36±0,16 **	0,36±0,22 **	0,36±0,23 **	0,36±0,28 **	0,35±0,23 **	0,35±0,28 **
Индекс циркулярности ФАЗ, среднее ± SD	0,56±0,1	0,52±0,09 **	0,54±0,16 **	0,54±0,21 **	0,49±0,22 **	0,49±0,21 **	0,5±0,22 **
Сосудистая плотность, мм, среднее ± SD	14,86±0,07	15,13±2,61 *	15,28±0,16 *	15,09±0,16 *	15,68±0,15 *	15,92±0,16 *	15,96±0,15 *
Объем перфузии, %, среднее ± SD	36,99±0,16	36,80±6,72 **	35,8±0,09 **	36,8±0,13 **	36,9±0,15 **	36,8±0,13 **	36,8±0,15 **

Примечание: * $p \leq 0,05$ (данные статистически значимы), ** $p > 0,05$ (данные статистически не значимы); по отношению к первому визиту

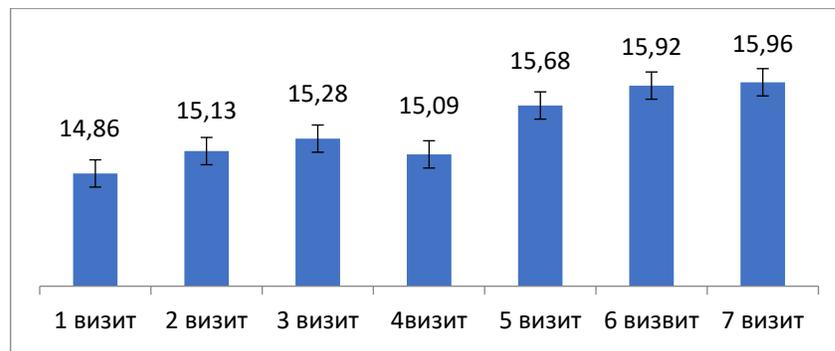


Рис. 23. Динамика сосудистой плотности во второй группе

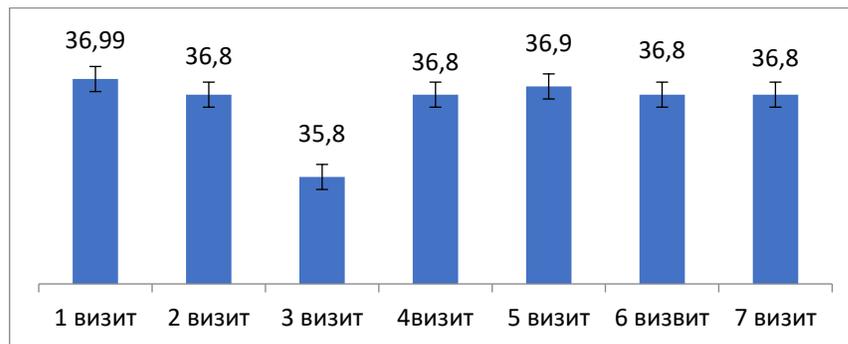


Рис. 24. Динамика объема перфузии во второй группе

3.2. Анализ степени тяжести макулярного отека и его динамики в группах исследования

На основании анализа структурных биомаркеров и классификации макулярного отека (методология описана в разделе «Материалы и методы») были определены следующие градации в группах терапии (табл. 9).

Таблица 9 — Распределение по тяжести отека в группах исследования

Градации МО	1-я группа (n = 110)		2-я группа (n = 44)	
	N	%	N	%
Ранний	5	4,55	4	9,1
Прогрессирующий	66	60,0	29	65,9
Тяжелый	39	35,45	11	25
Атрофическая макулопатия	0	0	0	0

Наиболее распространенным типом ДМО являлся прогрессирующий, который в первой и второй группах регистрировался в 60% и 65,9% случаев, соответственно (рис. 25, 26).

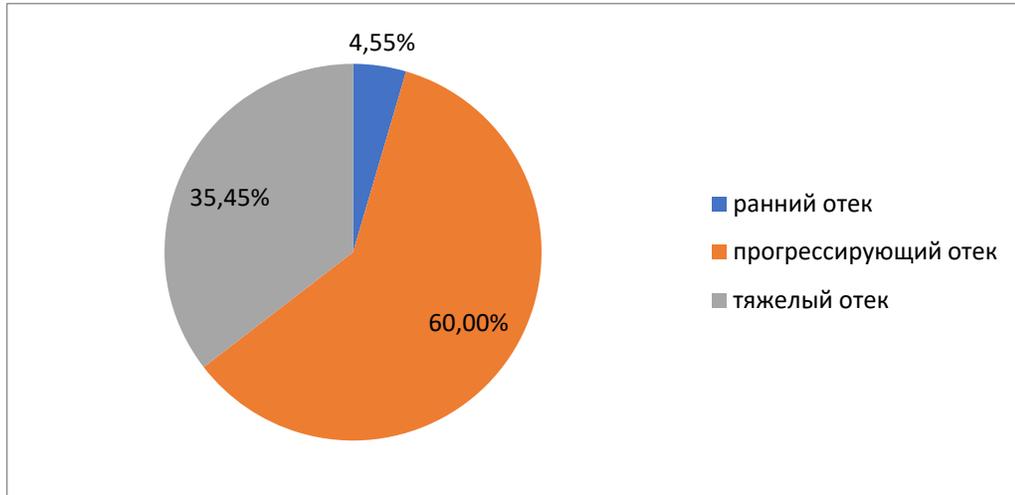


Рис. 25. Распределение по тяжести МО в первой группе

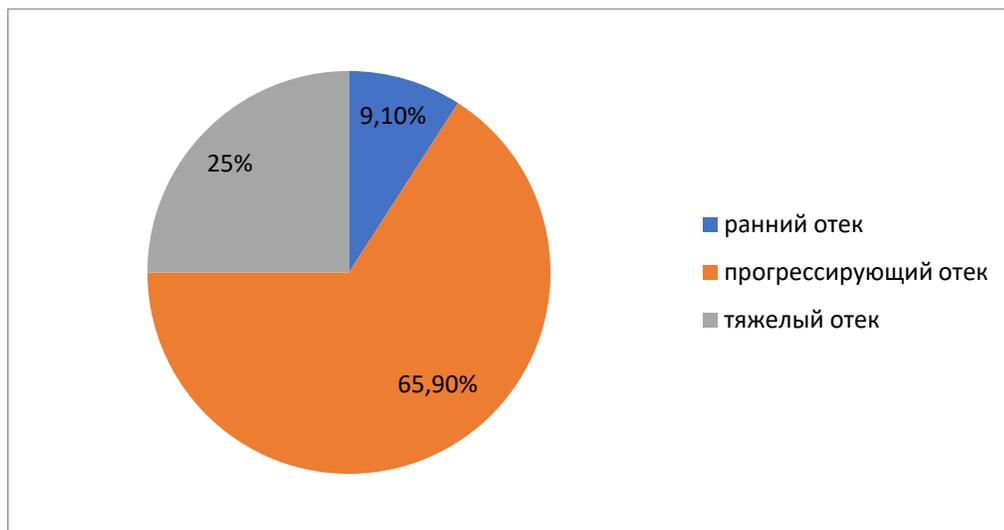


Рис. 26. Распределение по тяжести МО во второй группе

Тяжелый МО, которому соответствовали 11–15 баллов на основании наличия определенных биомаркеров, был выявлен примерно в трети глаз в первой группе терапии (35,45%) и в четверти — во второй группе (25%). Наконец, наиболее редко встречался ранний макулярный отек с минимальной балльной градацией (менее 5 баллов) — в 4,55% и 9,1% глаз, соответственно, в первой и второй группах терапии.

При анализе частоты встречаемости разных типов макулярного отека в группах терапии (табл. 10, рис. 27, 28), прогрессирующий макулярный отек был ассоциирован (чаще регистрировался) с медленным ответом во второй группе терапии (45,45%).

Таблица 10 — Распределение разных типов макулярного отека в зависимости от ответа в группах терапии

Ответ	Группа*	Градации отека		
		ранний, n (%)	прогрессирующий, n (%)	тяжелый, n (%)
Отличный	1	3 (4,95)	–	–
	2	4 (9,09)	9 (20,45)	–
Ранний	1	2 (1,81)	15 (13,63)	–
	2	–	–	–
Медленный	1	–	33 (30,0)	21 (19,0)
	2	–	20 (45,45)	3 (6,81)
Отсутствие	1	–	–	36 (32,72)
	2	–	–	8 (18,18)

Примечание: 1 — первая группа терапии (афлиберцепт); 2 — вторая группа терапии (дексамеатазона имплантат с переключением на афлиберцепт).

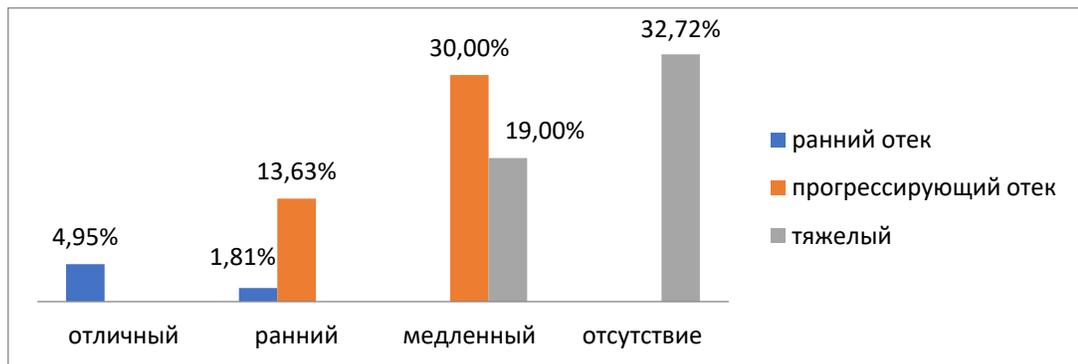


Рис. 27. Распределение типов МО в зависимости от ответа на терапию в первой группе

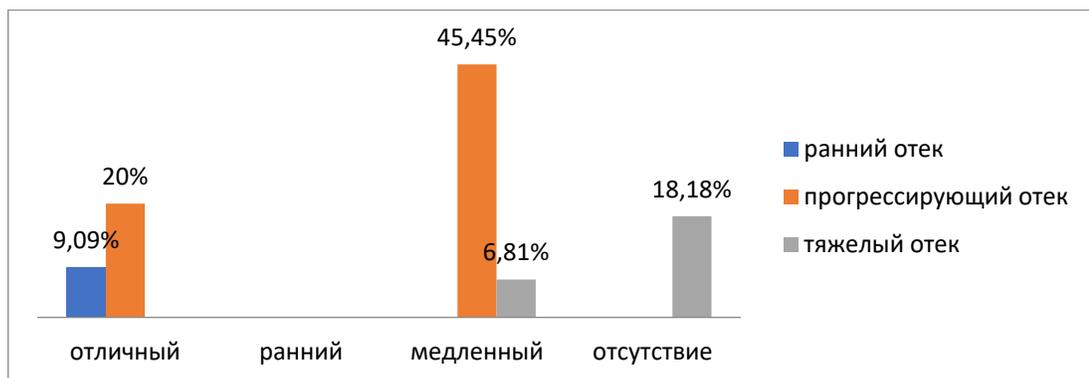


Рис. 28. Распределение типов МО в зависимости от ответа на терапию во второй группе

Тяжелый макулярный отек может быть потенциально взаимосвязан с отсутствием ответа при монотерапии афлиберцептом (первая группа), где он наблюдался в 32,72% глаз. В этой же группе со сходной частотой регистрировался прогрессирующий макулярный отек среди глаз, в которых отмечался медленный ответ (после 3-го месяца терапии).

При анализе частоты регистрации разных типов макулярного отека на протяжении наблюдения в *первой группе терапии* (табл. 10, рис. 29–33) четко прослеживается тенденция к уменьшению частоты макулярного отека любого типа. Интересно, что тяжелый МО не регистрировался ни в одном случае через 1 год терапии, а до этого срока на 32 нед. и 40 нед. определялся только у одного пациента. В целом к 12 нед., т.е. после трех инъекций ИА, частота тяжелого МО снизилась почти в четыре раза — с 35,45% до 9,09%. Распространенность наиболее часто определяемого типа МО — прогрессирующего — уменьшалась в среднем на 11,6% к каждой временной точке (кроме стабилизации его частоты на уровне 52–53% на визитах 4 нед. и 12 нед.) в течение первого года наблюдения, а при визите второго года прогрессирующий МО не был выявлен ни у одного пациента. В отношении раннего типа отека, характеризующегося наименьшим числом баллов согласно принятой градации, изменения частоты его регистрации, по-видимому, обусловлены «переходом» глаз из групп с более тяжелой градацией и отражают закономерность уменьшения тяжести отека в целом (и его разрешение) на протяжении лечения. Поэтому, предположительно, «пик» частоты раннего МО приходится на 12 нед., когда, в частности, произошло трехкратное уменьшение частоты тяжелого МО.

Динамика частоты тяжелого МО во *второй группе терапии* (табл. 11, рис. 29–31, 35–38) может оцениваться с выделением нескольких фаз: выраженное снижение частоты после введения имплантата дексаметазона с 26,19% до 9,5% (т.е. в 2,76 раза) с последующим небольшим нарастанием частоты до 16,6% к 12 нед. Далее, после переключения на ИА, тяжелый МО на 20 нед. определялся в 6 глазах, на 32 нед. — только в одном случае и в последующем не регистрировался до окончания наблюдения. Прогессирующий МО оставался наиболее частым типом в течение первых двух визитов, далее его частота колебалась с уменьшением выявляемости до 0% ко второму году. Ранний, наименее тяжелый тип МО, стал наиболее распространенным типом с четвертого визита, где определялся с частотой 59,52% с постепенным уменьшением его частоты до 2,38% к концу наблюдения.

Таблица 11 — Распределение разных типов макулярного отека в разные временные точки наблюдения

Тип отека	Исходно	4 нед.	12 нед.	20 нед.	32 нед.	40 нед.	1 год	2 года
<i>Группа терапии ИА (n = 110)</i>								
Ранний	5 (4,55%)	22 (20,0%)	41 (37,27%)	25 (22,72%)	25 (22,72%)	23 (20,9%)	24 (21,81%)	21 (19,09%)
Прогрессирующий	66 (60,0%)	58 (52,73%)	59 (53,63%)	37 (33,63%)	25 (22,72%)	13 (11,81%)	3 (2,72%)	
Тяжелый	39 (35,45%)	30 (27,27%)	10 (9,09%)	5 (4,54%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)		
<i>Группа терапии ГКС (n = 42)</i>								
Ранний	4 (9,52%)	15 (35,74%)	20 (47,6%)	25 (59,52%)	25 (59,52%)	23 (54,76%)	14 (33,3%)	1 (2,38%)
Прогрессирующий	27 (64,29%)	20 (47,6%)	13 (30,95%)	11 (26,19%)	15 (35,74%)	6 (14,28%)	2 (4,76%)	0
Тяжелый	11 (26,19%)	4 (9,5%)	7 (16,6%)	6 (14,28%)	1 (2,38%)	0	0	0

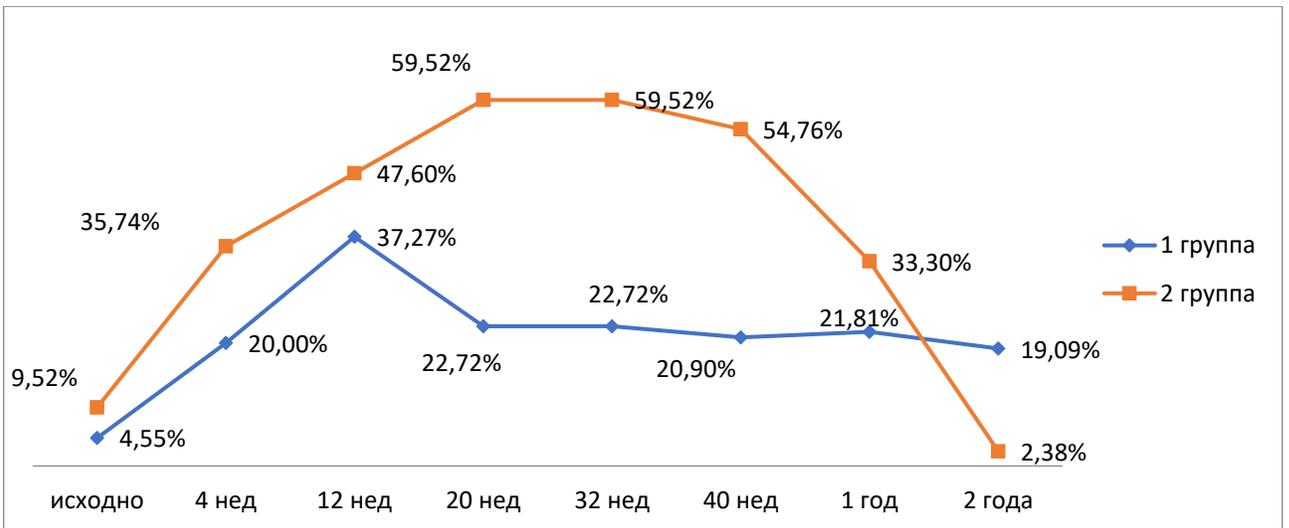


Рис. 29. Динамика распределения раннего типа МО в группах наблюдения

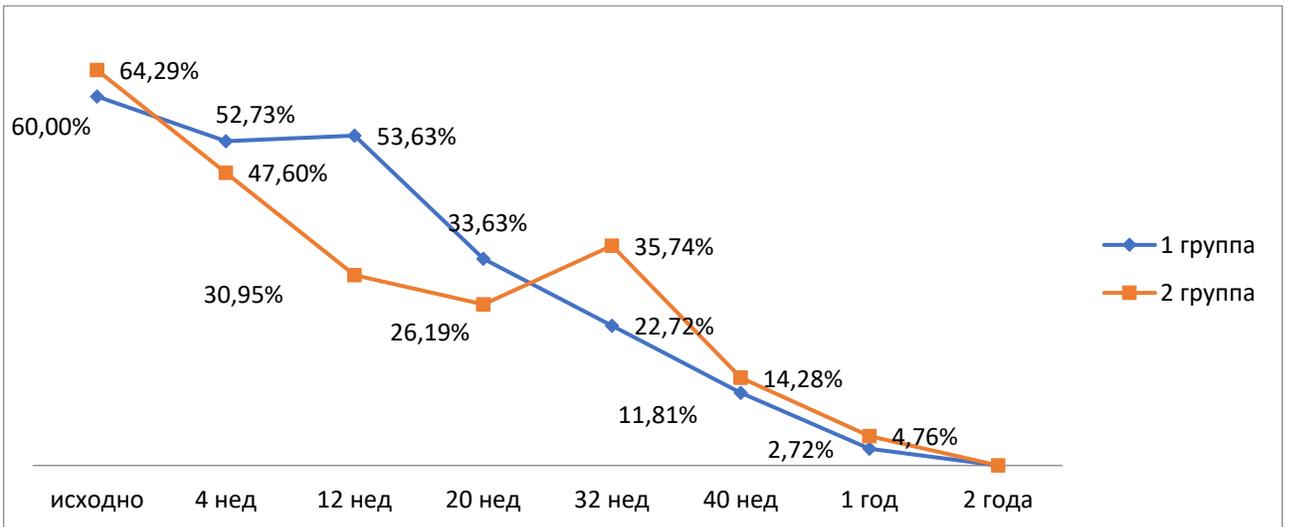


Рис. 30. Динамика распределения прогрессирующего типа МО в группах наблюдения

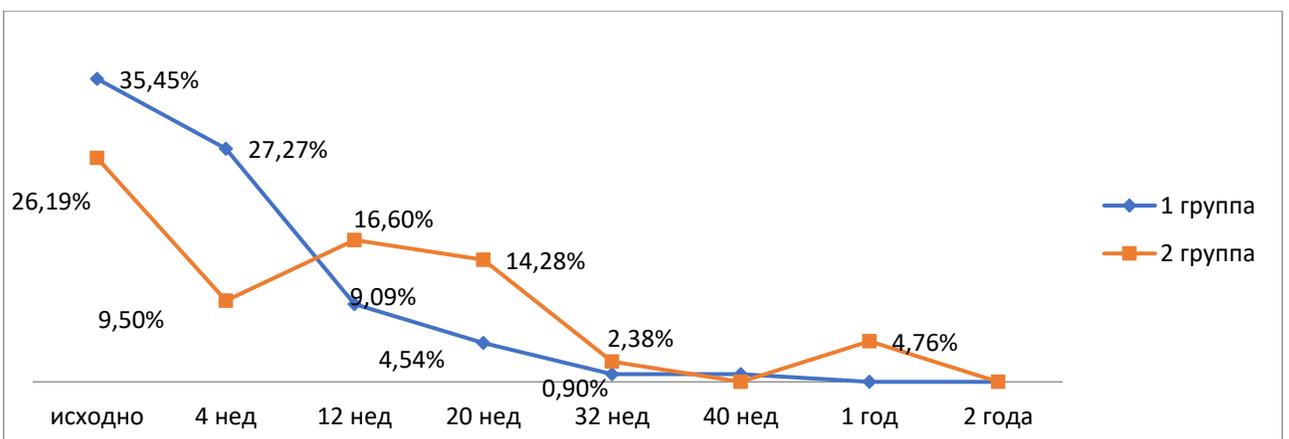


Рис. 31. Динамика распределения тяжелого типа МО в группах наблюдения

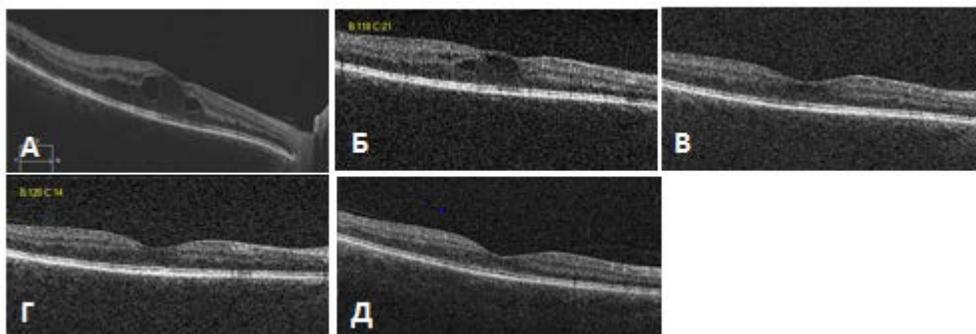


Рис. 32. Пациент из первой группы исследования с ранним ответом на терапию:

А — начало наблюдения, Б — 12 нед., В — 20 нед., Г — 48 нед., Д — 96 нед.

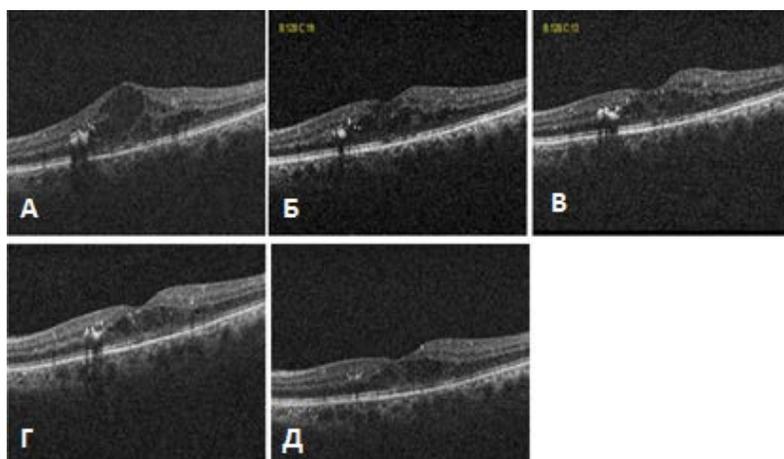


Рис. 33. Пациент из первой группы исследования с медленным ответом на терапию:

А — начало наблюдения, Б — 12 нед., В — 20 нед., Г — 48 нед., Д — 96 нед.

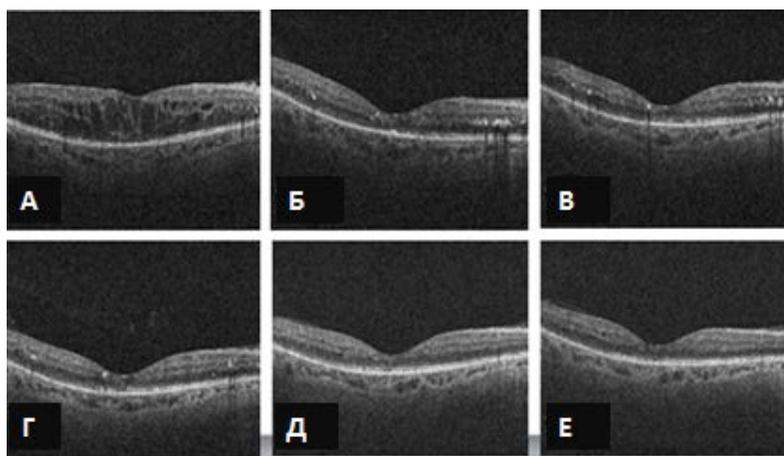


Рис. 34. Пациент из первой группы исследования с отличным ответом на терапию:

А — начало наблюдения, Б — 4 нед., В — 12 нед., Г — 20 нед., Д — 48 нед., Е — 96 нед.

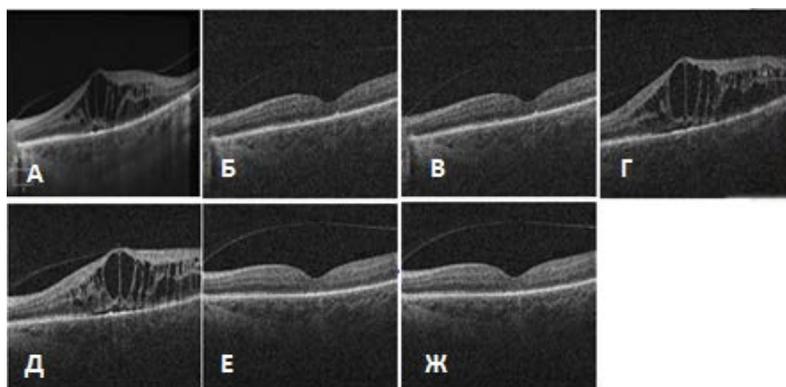


Рис. 35. Пациент из второй группы исследования с отличным ответом на терапию: А — начало наблюдения, Б — 4 нед., В — 12 нед., Г — 20 нед., Д — 32 нед., Е — 48 нед., Ж — 96 нед.

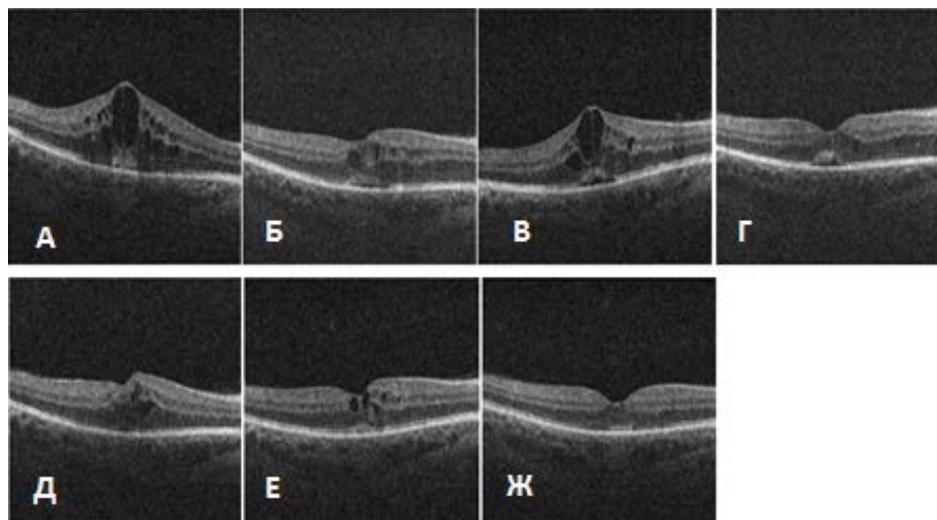


Рис. 36. Пациент из второй группы исследования с ранним ответом на терапию: А — начало наблюдения, Б — 12 нед., В — 20 нед., Г — 32 нед., Д — 40 нед., Е — 48 нед., Ж — 96 нед.

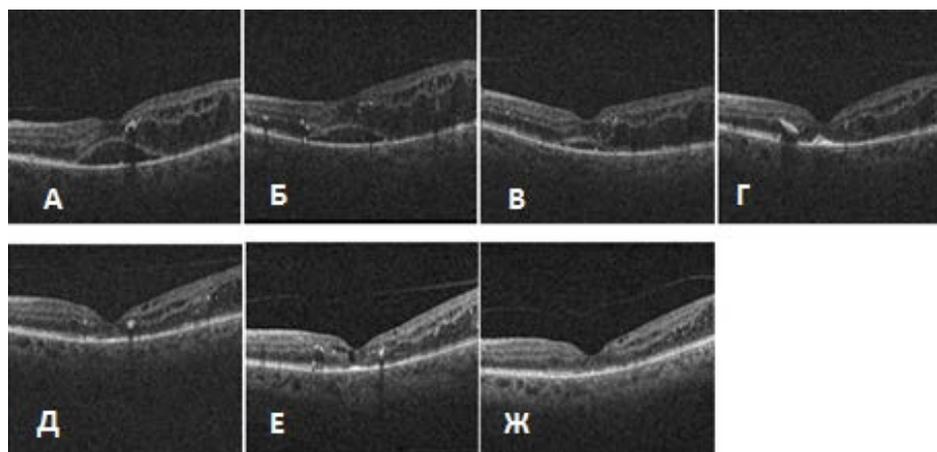


Рис. 37. Пациент из второй группы исследования с медленным ответом на терапию: А — начало наблюдения, Б — 12 нед., В — 20 нед., Г — 32 нед., Д — 40 нед., Е — 48 нед., Ж — 96 нед.

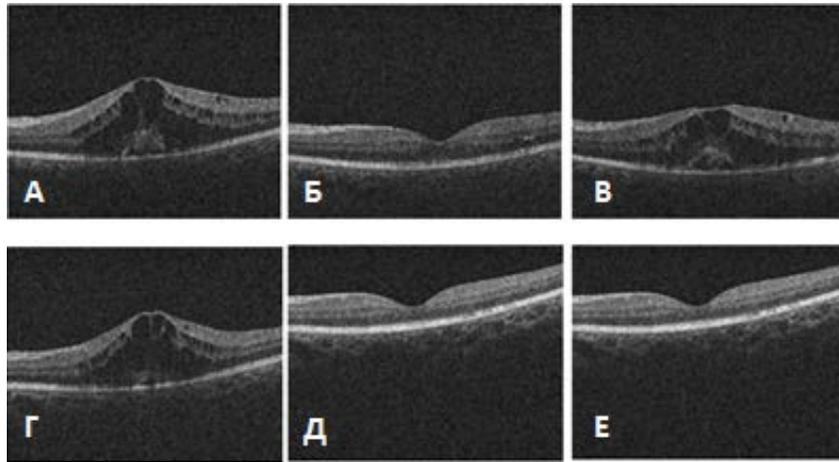


Рис. 38. Пациент из второй группы исследования с ранним ответом на терапию:
 А — начало наблюдения, Б — 12 нед., В — 20 нед., Г — 32 нед., Д — 48 нед., Е — 96 нед.

3.3. Корреляционный анализ зависимости морфофункциональных показателей, клинических характеристик и количества инъекций

Мы провели анализ статистических взаимосвязей исходных и финальных данных остроты зрения и толщины центральной зоны сетчатки, а также количества инъекций анти-VEGF препарата с рядом демографических параметров, характеристик заболевания (длительность СД и ДМО, уровень гликированного гемоглобина), функциональных и анатомических (зарегистрированных с помощью ОКТ и ОКТА) параметров в обеих группах терапии.

Каких-либо статистически значимых взаимосвязей демографических параметров (возраста и др.) с указанными параметрами выявлено не было.

Результаты корреляционного анализа (описаны переменные только со статистически значимыми взаимосвязями) с исходной и финальной МКОЗ и ЦТС представлены в табл. 12–15, а в табл. 16 приведены результаты оценки взаимосвязей с количеством анти-VEGF инъекций.

Таблица 12 — Корреляционные взаимосвязи исходной МКОЗ с общеклиническими, функциональными и анатомическими характеристиками

Параметр	Группа 1 (n = 101)		Группа 2 (n = 44)	
	коэффициент Спирмена	р	коэффициент Спирмена	р
Длительность СД	-0,02	0,86	-0,12	0,85
HbA1c	-0,23	0,08	-0,35	0,08
Длительность ДМО	-0,37	0,49	-0,58	0,002
Исходная ЦТС	-0,21	0,03	-0,34	0,01
ОНЭС исходно	-0,34	0,0006	-0,84	0,0012
ИРК менее 250 мкм исходно	-0,10	0,30	-0,20	0,03
ИРК 250–500 мкм исходно	0,00	0,98	-0,40	0,001
ИРК более 500 мкм исходно	-0,22	0,03	-0,48	0,03
ИРК менее 250 мкм финально	0,28	0,04	0,30	0,004
ИРК 250–500 мкм финально	0,10	0,33	0,20	0,03
ИРК более 500 мкм финально	-0,48	0,04	-0,32	0,0005
ГРФ исходно	-0,08	0,44	-0,02	0,005
ГРФ финально	-0,12	0,23	-0,02	0,02
DRILL исходно	-0,45	< 0,0001	-0,35	< 0,0001
FAZ, площадь исходно	0,08	0,45	0,28	0,45
FAZ, индекс циркулярности исходно	0,36	0,01	0,26	< 0,0001
Плотность сосудов, исходно	-0,44	< 0,0001	-0,34	0,02
Объем перфузии, % исходно	0,74	0,02	0,53	< 0,0001

Таблица 13 — Корреляционные взаимосвязи финальной МКОЗ с общеклиническими, функциональными и анатомическими характеристиками

Параметр	Группа 1 (n = 101)		Группа 2 (n = 44)	
	коэффициент Спирмена	р	коэффициент Спирмена	р
Длительность СД	0,33	0,01	0,23	0,02
HbA1c	-0,27	0,05	-0,34	0,02
Длительность ДМО	-0,39	0,04	-0,57	0,02
Исходная ЦТС	-0,37	0,01	-0,30	0,01
Финальная ЦТС	0,62	0,01	0,43	0,01
ОНЭС исходно	-0,31	0,002	-0,61	0,001
ИРК менее 250 мкм исходно	-0,06	0,56	-0,16	0,06
ИРК 250–500 мкм исходно	-0,28	0,05	-0,57	0,01
ИРК более 500 мкм исходно	-0,69	0,05	-0,33	0,05
ИРК менее 250 мкм финально	0,32	0,01	0,56	0,01

Параметр	Группа 1 (n = 101)		Группа 2 (n = 44)	
	коэффициент Спирмена	р	коэффициент Спирмена	р
ИРК 250–500 мкм финально	0,45	0,69	0,40	0,01
ИРК более 500 мкм финально	–0,56	0,03	–0,72	0,003
ГРФ исходно	–0,55	0,01	–0,87	0,01
ГРФ финально	–0,52	0,02	–0,66	0,002
DRILL исходно	–0,37	< 0,0001	–0,43	0,0001
FAZ, площадь исходно	–0,45	0,02	–0,13	0,02
FAZ, индекс циркулярности исходно	0,29	0,004	0,17	0,004
Плотность сосудов, исходно	0,22	0,04	0,12	< 0,0001
Объем перфузии, % исходно	0,28	0,01	0,18	0,02

Таблица 14 — Корреляционные взаимосвязи исходной ЦТС с общеклиническими, функциональными и анатомическими характеристиками

Параметр	Группа 1 (n = 101)		Группа 2 (n = 44)	
	коэффициент Спирмена	р	коэффициент Спирмена	р
Длительность СД	–0,22	0,10	–0,34	0,10
HbA1c	–0,10	0,004	–0,10	0,22
Длительность ДМО	0,61	0,01	0,37	0,01
ОНЭС исходно	0,41	< 0,0001	0,91	< 0,0001
ИРК менее 250 мкм исходно	0,33	0,0008	0,53	0,0001
ИРК 250–500 мкм исходно	0,36	0,0002	0,52	0,0012
ИРК более 500 мкм исходно	0,44	0,10	0,56	0,001
ИРК менее 250 мкм финально	0,29	0,003	0,45	0,001
ИРК 250–500 мкм финально	0,33	0,0009	0,33	0,0012
ИРК более 500 мкм финально	0,66	< 0,0001	0,39	0,0001
ГРФ исходно	0,58	0,07	0,78	0,01
ГРФ финально	0,44	0,02	0,84	0,002
DRILL исходно	0,27	0,0007	0,34	0,0007
FAZ, площадь исходно	0,20	0,03	0,20	0,003
FAZ, индекс циркулярности исходно	0,14	0,19	0,22	< 0,0001
Плотность сосудов, исходно	0,44	0,01	0,25	0,001
Объем перфузии, % исходно	0,34	0,02	0,42	0,02

Таблица 15 — Корреляционные взаимосвязи финальной ЦТС с общеклиническими, функциональными и анатомическими характеристиками

Параметр	Группа 1 (n = 101)		Группа 2 (n = 44)	
	коэффициент Спирмена	p	коэффициент Спирмена	p
Длительность СД	-0,43	0,0006	-0,54	0,0001
HbA1c	-0,46	0,08	-0,33	0,14
Длительность ДМО	0,78	0,002	0,49	0,001
ЦТС исходно	0,47	< 0,0001	0,16	< 0,0001
ОНЭС исходно	-0,52	0,002	-0,32	0,02
ИРК менее 250 мкм исходно	0,14	0,002	0,23	0,02
ИРК 250–500 мкм исходно	0,28	0,01	0,36	0,01
ИРК более 500 мкм исходно	-0,48	0,04	-0,70	0,02
ИРК менее 250 мкм финально	0,34	0,0005	0,54	0,0002
ИРК 250–500 мкм финально	0,37	0,0001	0,32	0,0051
ИРК более 500 мкм финально	0,34	0,09	0,17	0,05
ГРФ исходно	0,09	0,35	0,22	0,04
ГРФ финально	0,20	0,05	0,30	< 0,0001
DRILL исходно	-0,67	0,01	-0,60	0,01
FAZ, площадь исходно	-0,28	0,01	-0,39	0,01
FAZ, индекс циркулярности исходно	0,24	0,002	0,18	0,01
Плотность сосудов, исходно	0,06	0,55	0,16	0,23
Объем перфузии, % исходно	0,15	0,005	0,33	0,06

Длительность диабета была взаимосвязана с финальными МКОЗ и ЦТС, при этом если значение связи с МКОЗ было положительным, то с ЦТС — отрицательным. С точки зрения силы связи заслуживает внимания взаимосвязь с ЦТС, которая была слабой и средней, соответственно, в первой и второй группах терапии ($r = -0,43$ и $r = -0,54$); связь с МКОЗ (слабая и очень слабая), вероятно, имеет небольшое значение.

Была обнаружена статистически значимая обратная взаимосвязь длительности течения ДМО с исходными значениями МКОЗ во второй группе терапии ($r = -0,58$, взаимосвязь умеренной силы), а также со значениями МКОЗ после терапии, при этом во второй группе сила связи была более выраженной, чем в первой ($r = -0,57$ vs $r = -0,39$, соответственно, во второй и первой группах). Данный параметр также оказался взаимосвязанным и с ЦТС в обеих группах, однако направленность взаимосвязи носила противоположный характер: прямая взаимосвязь умеренно высокой силы с исходной ЦТС

($r = 0,61$ vs $r = 0,37$) и финальной ЦТС ($r = 0,78$ vs $r = 0,49$), соответственно, в первой и второй группах терапии (все взаимосвязи с $p < 0,05$).

Наблюдался ряд преимущественно очень слабых и слабых обратных корреляций уровня гликированного гемоглобина, где статистически значимыми были следующие: HbA1c и финальная МКОЗ (вторая группа, $r = -0,34$), HbA1c и исходная ЦТС (первая группа, $r = -0,10$), HbA1c и финальная ЦТС (первая группа 1, $r = -0,46$).

Если рассматривать наиболее значимые корреляции (0,7 и выше), потенциально обладающие более высоким клиническим значением, между серией переменных и МКОЗ/ЦТС до и после терапии, можно выделить следующие пары:

- исходная МКОЗ и ОНЭС исходно ($r = -0,84$, группа 2);
- исходная МКОЗ и объем перфузии исходно ($r = 0,74$, группа 1);
- финальная МКОЗ и ИРК более 500 мкм финально ($r = -0,72$, группа 2);
- финальная МКОЗ и ГРФ исходно ($r = -0,87$, группа 2);
- исходная ЦТС и ОНЭС исходно ($r = 0,91$, группа 2);
- исходная ЦТС и ГРФ исходно ($r = 0,78$, группа 2);
- исходная ЦТС и ГРФ финально ($r = 0,84$, группа 2).

Таким образом, большинство сильных корреляций было обнаружено во второй группе, и сильных ассоциаций финальной ЦТС ни в одной из групп выявлено не было.

Среди сильных корреляций определялась обратная взаимосвязь наличия *отслойки НЭС* и исходной МКОЗ во второй группе со значением $r = -0,84$; в первой группе взаимосвязь была более слабой, но тоже статистически значимой ($r = -0,34$). Таким образом, наличие ОНЭС ассоциировано с более низкой исходной МКОЗ. Эта же переменная была ассоциирована с МКОЗ, достигнутой в результате лечения с несколько более слабой величиной взаимосвязи, но с тем же направлением (отрицательная корреляция $r = -0,31$ и $r = -0,61$, соответственно, в первой и второй группах, $p < 0,05$). То есть, наличие ОНЭС может потенциально рассматриваться как характеристика, влияющая на исходную остроту зрения и ограничивающая ее улучшение на фоне терапии. Кроме того, наличие у пациента ОНЭС до начала терапии было взаимосвязано как с исходной ЦТС ($r = 0,41$ и $r = 0,91$, соответственно, в первой и второй группах), так и с ЦТС в конце наблюдения ($r = -0,52$, $r = -0,32$).

Еще одним изученным нами анатомическим параметром являлось *наличие интравитреальных кист*, классифицированных в зависимости от их размера. Исходное

наличие ИРК было ассоциировано с исходной более низкой остротой зрения, при этом связь усиливалась с увеличением размеров ИРК, что четко прослеживается на примере второй группы терапии, где все взаимосвязи были статистически значимыми и представлены следующим образом: $r = -0,20$ для ИРК до 250 мкм, $r = -0,40$ для ИРК 250–500 мкм и $r = -0,48$ для ИРК более 500 мкм. При анализе взаимосвязи исходного наличия ИРК и финальной МКОЗ наблюдалась сходная тенденция — отрицательные корреляции с пограничными значениями уровня p ($p = 0,05$) и единственной статистически значимой взаимосвязью между финальной МКОЗ и исходным наличием ИРК размером 250–500 мкм ($r = -0,57$; $p = 0,01$). Таким образом, можно предположить прогностическую роль исходного (до лечения) наличия ИРК как фактора, негативно влияющего на МКОЗ до и после проведения терапии. Если после проведения терапии обнаруживались ИРК размером 500 мкм и более, они отрицательно коррелировали с финальной МКОЗ: статистически значимые корреляции средней и высокой силы в первой и второй группах составили $r = -0,56$ и $r = -0,76$, соответственно. То есть отсутствие разрешения или появление новых крупных интравитреальных кист на фоне терапии потенциально взаимосвязано с неблагоприятными функциональными исходами.

Присутствие ИРК независимо от размера при включении в исследование было положительно ассоциировано с исходной ЦТС, что статистически подтверждено ($p < 0,05$) для ИРК размерами менее 250 мкм и 250–500 мкм для обеих групп терапии со слабой и умеренной силой взаимосвязи и для ИРК более 500 мкм во второй группе терапии. Наблюдалась прямая положительная взаимосвязь между ИРК размером до 500 мкм, которые обнаруживались в конце наблюдения, и финальной ЦТС; коэффициент корреляции с наличием мелких (до 250 мкм) ИРК в первой и второй группах составил, соответственно, 0,34 и 0,54, с наличием кист среднего размера (250–500 мкм) — 0,37 и 0,32. Таким образом, исходное наличие ИРК и отсутствие их разрешения или появление новых было положительно ассоциировано как с исходной ЦТС, так и с ЦТС при окончании наблюдения.

При анализе ассоциаций *гиперрефлективных фокусов* с исходными и финальными МКОЗ и ЦТС каких-либо ассоциаций с исходной МКОЗ выявлено не было. Однако данный параметр статистически значимо — со средней и высокой силой взаимосвязи — обратно коррелировал с функциональными исходами (финальной МКОЗ): исходное наличие ГРФ с $r = -0,55$ и $r = -0,87$, наличие ГРФ в конце наблюдения с $r = -0,52$ и $r = -0,66$,

соответственно, в первой и второй группах терапии. Таким образом, наличие ГРФ может рассматриваться как морфологический ОКТ-параметр, негативно ассоциированный с функциональными результатами терапии.

С точки зрения силы взаимосвязи заслуживают внимание корреляции ГРФ с исходной ЦТС, достигшие статистически значимых высоких значений коэффициента корреляции во второй группе терапии — 0,78 с ГРФ исходно и 0,84 с ГРФ финально.

Дезорганизация внутренних слоев сетчатки являлась морфологической характеристикой, наличие которой на этапе включения в исследование было статистически значимо взаимосвязано с разной силой и направленностью с исходной и финальной МКОЗ и ЦТС. Наличие DRIL до начала терапии слабоотрицательно коррелировало с исходной МКОЗ (со значениями коэффициента корреляции $r = -0,45$ и $r = -0,35$, соответственно, в первой и второй группах) и слабоположительно — с исходной ЦТС (с $r = -0,27$ и $r = -0,34$, соответственно, в первой и второй группах). Были выявлены слабоотрицательные корреляции исходного наличия DRIL с финальной МКОЗ, где значения r в первой и второй группах были сходными, статистически значимыми и составили, соответственно, $-0,45$ и $-0,35$. DRIL так же, как с исходной, значимо коррелировала с финальной ЦТС, однако с большей силой и противоположной направленностью взаимосвязи: обнаружены обратные корреляции средней силы с коэффициентами $-0,67$ и $-0,60$ в первой и второй группах. Таким образом, дезорганизация внутренних слоев сетчатки, представленная на исходном уровне, статистически значимо ассоциирована с исходными и финальными параметрами МКОЗ и толщины сетчатки, однако в случае слабых взаимосвязей ее клиническая ценность как прогностического фактора требует дополнительной комплексной оценки и наблюдения.

Среди морфологических ОКТА-параметров регистрировались корреляции площади ФАЗ и финальной МКОЗ с обратной зависимостью и слабой силой связи со значением $r = -0,45$ ($p < 0,05$) в первой группе терапии. Статистически значимыми также оказались корреляции исходного индекса ациркулярности ФАЗ с МКОЗ до и после терапии, однако сила связи характеризовалась как очень слабая и не достигала 0,3. Взаимосвязи параметров ФАЗ и ЦТС на фоне терапии с исходной ЦТС в случае достижения статистической значимости были прямыми (положительными), но их сила не превышала 0,22. Исходная площадь ФАЗ была ассоциирована с финальной ЦТС с $r = -0,28$ и $r = -0,39$, соответственно, в первой и второй группах терапии.

Наблюдались значимые взаимосвязи-корреляции плотности сосудов, определяемой на исходном уровне, с исходной МКОЗ ($r = -0,44$, $r = -0,34$ в первой и второй группах, соответственно) и исходной ЦТС ($r = -0,44$ в первой группе терапии).

Объем перфузии характеризовался наиболее сильными среди ОКТА-характеристик статистически значимыми корреляциями с исходной остротой зрения: в частности, с $r = 0,74$ и $r = 0,54$, соответственно, в первой и второй группах терапии ($p < 0,05$). Также были выявлены потенциально клинически значимые корреляции с исходной ЦТС с прямой взаимосвязью с $r = 0,34$ и $r = 0,42$, соответственно, в первой и второй группах терапии ($p < 0,05$).

Таким образом, были идентифицированы характеристики, ассоциированные с исходными функциональными (МКОЗ) и морфологическими (ЦТС) параметрами, с разной силой и направленностью взаимосвязи. Эти характеристики могут потенциально использоваться на этапе диагностики до лечения для комплексной оценки исходной степени тяжести заболевания и проектирования стратегии терапии и наблюдения. Характеристики, взаимосвязанные с финальными МКОЗ и ЦТС, могут потенциально рассматриваться как биомаркеры, влияющие на прогноз терапии, что тоже имеет практическое значение в определении тактики ведения пациента с ДМО.

Важное значение имеет идентификация факторов, ассоциированных с потребностью в инъекциях анти-VEGF препарата (табл. 16). В результате проведенного корреляционного анализа был обнаружен ряд статистически значимых взаимосвязей с количеством инъекций. В первую очередь, обращают на себя внимание две прямые корреляции — с исходной МКОЗ и наличием ОНЭС: во второй группе терапии значения коэффициента корреляции для этих переменных достигли высоких значений с $r = 0,78$ и $r = 0,87$, соответственно.

Потенциальное прогностическое значение исходного наличия ИРК, описанное во взаимосвязи с функциональными и анатомическими параметрами, также было выявлено в связи с потребностью в инъекциях, и закономерность «больше размеры кист — выше сила связи между переменными» прослеживалась во второй группе терапии. Так, коэффициент корреляции для ИРК менее 250 мкм, ИРК 250–500 мкм и ИРК более 500 мкм составил, соответственно, 0,19, 0,37 и 0,57. Сохранение ИРК размером 250 мкм и выше на фоне терапии или появление новых ИРК было ассоциировано с бóльшим количеством инъекций.

Таблица 16 — Корреляционные взаимосвязи количества инъекций анти-VEGF с общеклиническими, функциональными и анатомическими характеристиками

Параметр	Группа 1 (n = 101)		Группа 2 (n = 44)	
	коэффициент Спирмена	p	коэффициент Спирмена	p
Длительность СД	0,09	0,52	0,02	0,78
HbA1c	-0,01	0,93	-0,22	0,003
Длительность ДМО	0,11	0,30	0,26	0,003
МКОЗ исходно	0,66	0,01	0,78	0,01
ЦТС исходно	0,11	0,03	0,22	0,003
ОНЭС исходно	0,57	0,05	0,87	0,03
ИРК менее 250 мкм исходно	0,12	0,25	0,19	0,03
ИРК 250–500 мкм исходно	0,28	0,05	0,37	0,02
ИРК более 500 мкм исходно	0,67	0,01	0,57	0,01
ИРК менее 250 мкм финально	0,07	0,47	0,17	0,89
ИРК 250–500 мкм финально	0,28	0,04	0,38	0,004
ИРК более 500 мкм финально	0,56	0,01	0,67	0,02
ГРФ исходно	-0,15	0,01	-0,55	0,01
ГРФ финально	-0,14	0,02	-0,34	0,002
DRILL исходно	-0,28	0,004	-0,22	0,001
FAZ, площадь исходно	-0,31	0,03	-0,11	0,03
FAZ, индекс циркулярности исходно	-0,38	0,01	-0,03	0,03
Плотность сосудов, исходно	-0,43	0,01	-0,13	0,01
Объем перфузии, % исходно	-0,56	0,01	-0,06	0,02

Взаимосвязь ГРФ, DRIL, параметров ФАЗ, плотности сосудов и объема перфузии с количеством инъекций характеризовалась статистически значимыми обратными корреляциями разной силы. Наиболее сильными из них являлись ассоциации с исходным наличием ГРФ ($r = -0,55$, группа 2), плотностью сосудов ($r = -0,43$, группа 1), объемом перфузии ($r = -0,56$, группа 1).

3.4. Корреляционный анализ зависимости типов ответа на терапию и клинических характеристик

В первой группе терапии были выявлены корреляции двух типов ответа и его отсутствия с ОКТ- и ОКТА-параметрами (табл. 17, рис. 39–41).

Таблица 17 — Корреляционные взаимосвязи типов ответа на терапию с анатомическими и микроваскулярными характеристиками в первой группе терапии

Характеристики	Коэффициент Спирмена (r) при разных типах ответа		
	ранний	медленный	отсутствие
ОНЭС исходно	0,77*	-0,59*	-0,72*
ИРК более 500 мкм исходно	-0,79*	-0,74*	-0,76*
ИРК 250–500 мкм исходно	-0,69*	-0,66*	-0,61*
ИРК менее 250 мкм исходно	-0,36	-0,42*	-0,52*
ГРФ исходно	0,35	-0,32	-0,70*
FAZ, площадь исходно	0,38*	0,31	0,21
FAZ, индекс циркулярности исходно	0,66*	0,6*	0,58*
Объем перфузии, % исходно	-0,91*	-0,87*	-0,91*

*Показатель статистически значим при $p < 0,05$.

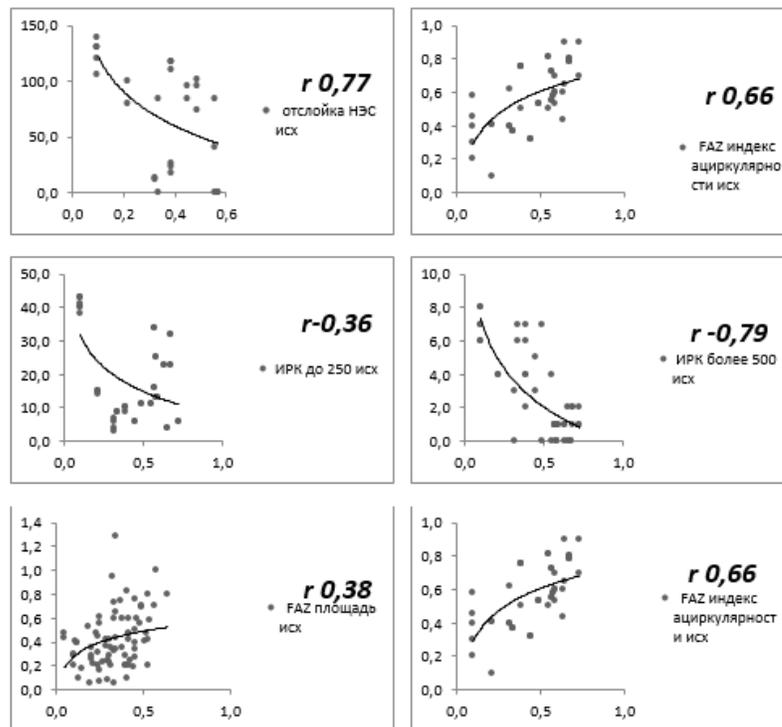


Рис. 39. Графики корреляционных зависимостей с ранним типом ответа в первой группе терапии

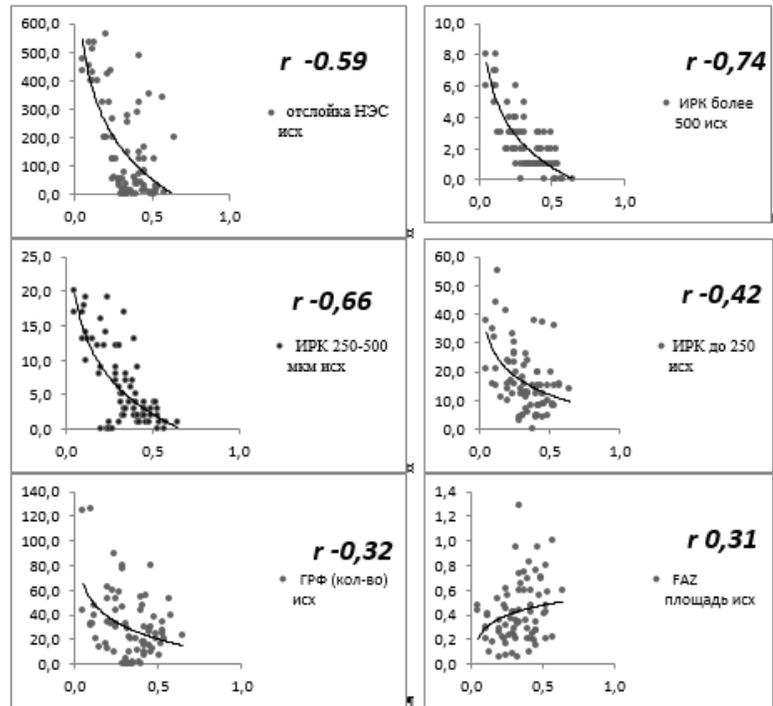


Рис. 40. Графики корреляционных зависимостей с медленным типом ответа в первой группе терапии

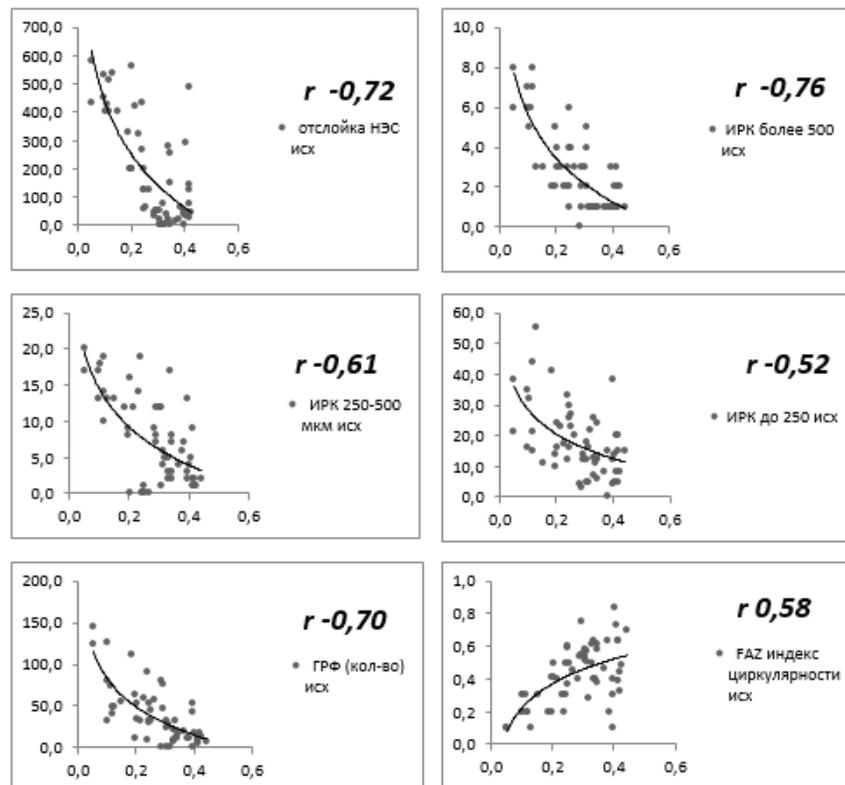


Рис. 41. Графики корреляционных зависимостей с отсутствием ответа в первой группе терапии

Выявлено, что структурными ОКТ-характеристиками, ассоциированными с ответом или его отсутствием, являлись отслойка НЭС, интратетинальные кисты и гиперрефлективные фокусы. Выше было продемонстрировано, что наличие ОНЭС до начала терапии и в первой, и во второй группе значимо ассоциировано с более низкими исходными и достигнутыми в результате лечения функциональными показателями (МКОЗ). В данном анализе исходно определяемая отслойка НЭС положительно коррелировала с ранним типом ответа, отрицательно — с медленным ответом и его отсутствием, при этом сила взаимосвязи соответствовала средней или высокой.

В большинстве случаев (78,2%) в группе афлиберцепта встречались ИРК размером 250–500 мкм, и была получена умеренная обратная статистически значимая зависимость их наличия до начала терапии со всеми типами ответа. Взаимосвязь той же направленности (отрицательная) регистрировалась и для исходного наличия кист других размеров с сильной характеристикой взаимосвязи в случае выявления крупных кист (более 500 мкм): коэффициент корреляции составил $-0,79$, $-0,74$ и $-0,76$ — соответственно, с ранним, медленным и отсутствием ответа. Наименьшие численные значения коэффициента Спирмена, соответствующие слабому и среднему характеру взаимосвязи, были выявлены, соответственно, для ассоциаций «ИРК менее 250 мкм — медленный ответ» ($r = -0,42$) и «ИРК менее 250 мкм — отсутствие ответа» ($r = -0,52$) ($p < 0,05$).

При анализе ассоциаций гиперрефлективных фокусов с исходными и финальными МКОЗ и ЦТС, нами было выявлено, что данная анатомическая характеристика обратно статистически значимо коррелировала с функциональными исходами в обеих группах терапии. При изучении взаимосвязей ГРФ с типами ответа обнаружено, что их наличие до начала терапии было негативно ассоциировано с отсутствием ответа ($p < 0,05$); взаимосвязи с другими типами ответа не достигли статистической значимости.

Среди морфологических ОКТА-параметров с каждым из типов ответа статистически значимо положительно коррелировал индекс циркулярности ФАЗ со значениями коэффициента Спирмена, соответствующими средней силе взаимосвязи: $0,66$, $0,6$ и $0,58$ (с ранним, медленным ответом и его отсутствием, соответственно).

Ранее мы обнаружили наиболее сильные среди ОКТА-характеристик корреляции такого параметра, как объем перфузии, с исходной остротой зрения. Для этого же параметра были выявлены наиболее сильные взаимосвязи (сила связи может быть описана как «очень высокая») по сравнению с другими ОКТА-характеристиками: коэффициент

корреляции с ранним, медленным и отсутствием ответа составил, соответственно, $-0,91$, $-0,87$ и $-0,91$ ($p < 0,05$).

Таким образом, наиболее потенциально клинически значимыми корреляциями, сила которых характеризовалась как высокая и очень высокая (коэффициент Спирмена $> 7,0$) с уровнем $p < 0,05$, являлись:

- с ранним ответом — исходное наличие отслойки НЭС, крупных ИРК (более 500 мкм) и исходные показатели объема перфузии (соответственно, прямая и обратная взаимосвязь);
- с медленным ответом — исходное наличие отслойки НЭС и исходные показатели объема перфузии (обратная взаимосвязь);
- с отсутствием ответа — исходное наличие отслойки НЭС, ГРФ, крупных ИРК (более 500 мкм) и исходные показатели объема перфузии (обратная взаимосвязь).

Во второй группе терапии были выявлены статистически значимые корреляции с морфологическими ОКТ-параметрами. С ОКТА-характеристиками значимых ассоциаций выявлено не было (табл. 18, рис. 42–44).

Таблица 18 — Корреляционные взаимосвязи типов ответа на терапию с анатомическими и микроваскулярными характеристиками во второй группе терапии

Характеристики	Коэффициент Спирмена (r) при разных типах ответа		
	ранний	медленный	отсутствие
ОНЭС исходно	$-0,83^*$	$-0,86^*$	$-0,76^*$
ИРК более 500 мкм исходно	$-0,8^*$	$-0,81^*$	$-0,80^*$
ИРК 250–500 мкм исходно	$-0,75^*$	$-0,82^*$	$-0,78^*$
ИРК менее 250 мкм исходно	$-0,83^*$	$-0,53^*$	$-0,62^*$
ГРФ исходно	$-0,85^*$	$-0,76$	$-0,76^*$
FAZ, площадь исходно	$-0,20$	$-0,26$	$-0,18$
FAZ, индекс циркулярности исходно	0,10	0,34	0,21
Плотность сосудов, исходно	0,16	0,19	$-0,20$
Объем перфузии, % исходно	0,17	0,14	$-0,16$

* Показатель статистически значим при $p < 0,05$.

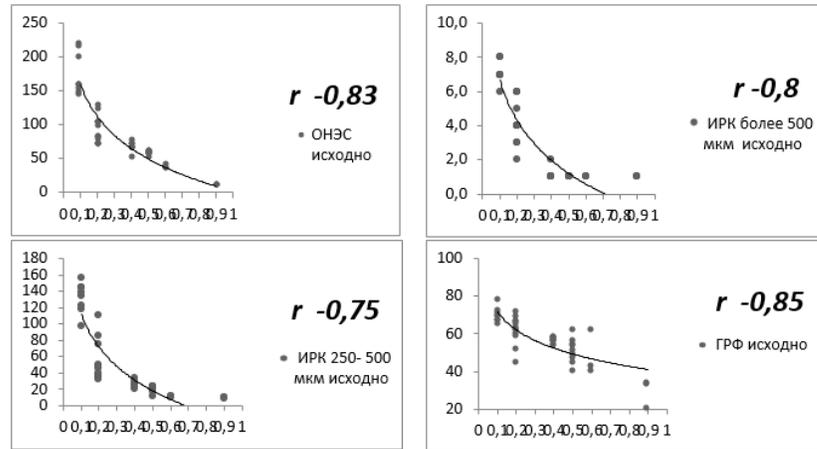


Рис. 42. Графики корреляционных зависимостей с ранним типом ответа во второй группе терапии

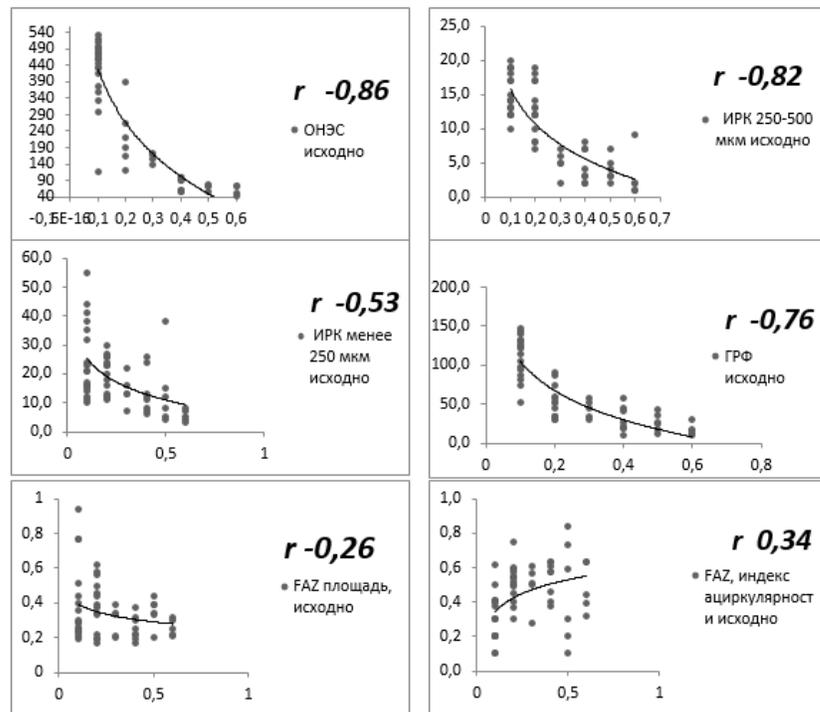


Рис. 43. Графики корреляционных зависимостей с медленным типом ответа во второй группе терапии

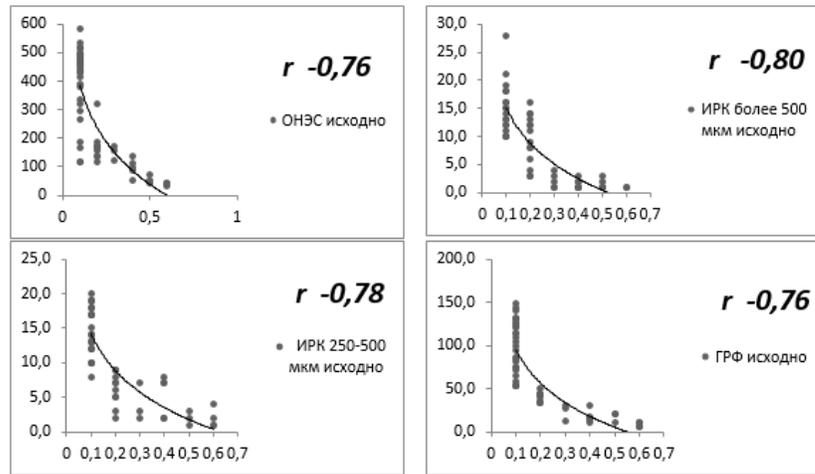


Рис. 44. Графики корреляционных зависимостей с медленным типом ответа во второй группе терапии

Выше нами была описана взаимосвязь в виде сильной корреляции исходного наличия отслойки НЭС с исходными функциональными (МКОЗ) и морфологическими (ЦТС) характеристиками во второй группе. В данном анализе наличие ОНЭС до начала терапии также продемонстрировало сильные статистически значимые взаимосвязи с каждым из типов ответа, где коэффициент корреляции составил, соответственно, $-0,83$, $-0,86$ и $-0,76$ с ранним, медленным ответом и его отсутствием.

Во второй группе терапии была выявлена взаимосвязь исходного наличия ИРК с более низкой остротой зрения на исходном уровне, при этом связь усиливалась с увеличением размеров ИРК. ИРК любого размера, определяемые до начала терапии, были негативно ассоциированы с каждым типом ответа и его отсутствием, при этом для кист размером более 250 мкм сила связи между переменными была высокой и колебалась от $-0,75$ до $-0,82$ ($p < 0,05$).

На предшествующем этапе анализа наличие ГРФ исходно во второй группе продемонстрировало, соответственно, обратную и прямую статистически значимые корреляции с финальной МКОЗ и исходной ЦТС, обладающие потенциально более высоким клиническим значением в связи со значениями коэффициента, превышающими $0,7$. В данном анализе взаимосвязи исходного наличия ГРФ с медленным ответом и его отсутствием также характеризовались высокой силой связи: $-0,85$ и $-0,76$, соответственно.

Таким образом, наиболее потенциально клинически значимыми корреляциями, сила которых характеризовалась как высокая и очень высокая (коэффициент Спирмена $> 7,0$) с уровнем $p < 0,05$, являлись:

- с ранним ответом — исходное наличие отслойки НЭС, ГРФ, ИРК независимо от размера (обратная взаимосвязь);
- с медленным ответом — исходное наличие отслойки НЭС и ИРК более 250 мкм (обратная взаимосвязь);
- с отсутствием ответа — исходное наличие отслойки НЭС, ГРФ, ИРК более 250 мкм (обратная взаимосвязь).

3.5. Анализ состояния локальной и системной продукции цитокинов и их динамики на фоне терапии

3.5.1. Анализ исходного состояния локальной и системной продукции цитокинов

3.5.1.1. Анализ содержания цитокинов во внутриглазной жидкости

Максимальное содержание во внутриглазной жидкости пациентов с ДМО было выявлено для IP-10/CXCL10 и MCP-1/CCL2, медиана концентраций которых составила, соответственно, 1467,66 пг/мл и 1857,07 пг/мл (табл. 19).

При сравнении величин показателей статистически значимые отличия между пациентами с ДМО и группой контроля были обнаружены относительно десяти цитокинов (IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, PDGF-AA, FRACTALKINE/CX3CL1, VEGF-A, MIP-1 β /CCL4, IL-15, IL-7, IL-6). При этом концентрации IL-7, IL-15 и MCP-1/CCL2 во внутриглазной жидкости пациентов с ДМО превышали таковые в группе сравнения, соответственно, в 20,5, 20,3 и 11,02 раз.

В табл. 20 представлены значения концентрации цитокинов у пациентов с ДМО в двух группах терапии (имплантатом дексаметазона и афлиберцептом) и контрольной группе, а в табл. 21 — значения p при попарных сравнениях значений между всеми тремя группами.

При анализе содержания цитокинов во внутриглазной жидкости пациентов разных групп терапии у пациентов, получивших дексаметазона имплантат, была статистически значимо выше концентрация единственного цитокина — IL-8/CXCL8: она составила 4,29 пг/мл по сравнению с меньшей концентрацией, выявленной у пациентов, получавших

афлиберцепт, — 2,95 пг/мл ($p = 0,005$) (табл. 19). Различия концентраций других цитокинов между группами терапии не были статистически значимыми.

Таблица 19 — Концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с ДМО и контрольной группы

Цитокин	ДМО, пг/мл		Контроль, пг/мл		p-value
	медиана	Q1–Q3	медиана	Q1–Q3	
IL-8/CXCL8	3,58	2,99–5,27	0,56	0,36–1,03	0,005*
IP-10/CXCL10	1467,66	1224,14–1692,51	243,69	163,38–294,08	0,018*
MCP-1/CCL2	1857,07	1507,76–2076,14	168,45	103,28–309,90	0,005*
PDGF-AA	43,73	39,78–52,84	5,98	4,07–7,43	0,02*
GROA/CXCL1	31,60	23,79–34,35	3,51	2,66–5,17	0,423
FRACTALKINE/CX3CL1	21,20	12,32–22,91	2,59	1,63–3,13	0,005*
VEGF-A	167,51	141,96–224,34	23,16	12,78–41,62	0,001*
MDC/CCL22	5,51	2,60–14,14	1,76	0,92–9,21	0,095
MIP-1 β /CCL4	20,28	13,56–22,12	2,09	1,55–2,66	0,005*
IL-15	23,34	20,12–30,01	1,15	0,18–1,69	0,01*
IL-7	29,78	26,56–33,56	1,45	0,46–2,67	0,012*
IL-6	33,73	30,24–39,56	6,24	2,94–9,82	0,01*

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$, U-критерий Манна–Уитни).

Таблица 20 — Концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с ДМО групп терапии афлиберцептом и дексаметазоном и в контрольной группе

Цитокин	Дексаметазона имплантат, пг/мл		Афлиберцепт, пг/мл		Контроль, пг/мл	
	медиана	Q1–Q3	медиана	Q1–Q3	медиана	Q1–Q3
IL-8/CXCL8	4,29	3,60–6,72	2,95	2,47–3,30	0,56	0,36–1,03
IP-10/CXCL10	1574,77	1345,33–1827,68	1321,89	1108,19–1674,75	243,69	163,38–294,08
MCP-1/CCL2	1995,61	1518,65–2307,78	1767,79	1488,87–1885,50	168,45	103,28–309,90
PDGF-AA	50,83	43,30–53,73	42,08	32,79–43,51	5,98	4,07–7,43
GROA/CXCL1	32,01	26,57–36,79	29,57	23,27–33,46	3,51	2,66–5,17
FRACTALKINE/CX3CL1	21,59	16,85–22,54	14,15	12,21–23,38	2,59	1,63–3,13

Цитокин	Дексаметазона имплантат, пг/мл		Афлиберцепт, пг/мл		Контроль, пг/мл	
	медиана	Q1–Q3	медиана	Q1–Q3	медиана	Q1–Q3
VEGF-A	156,41	127,74–187,43	186,86	166,85–238,38	23,16	12,78–41,62
MDC/CCL22	5,09	0,92–29,65	5,92	2,60–10,04	1,76	0,92–9,21
MIP-1 β /CCL4	21,66	17,58–22,44	15,45	11,72–21,12	2,09	1,55–2,66
IL-6	36,40	30,44–44,57	31,50	24,55–34,52	6,24	2,94–9,82
IL-7	30,23	28,67–34,34	28,89	21,79–30,93	1,45	0,46–2,67
IL-15	25,51	22,12–31,45	20,79	18,00–24,23	1,15	0,18–1,69

Таблица 21 — Значение p различий концентраций цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с ДМО групп терапии дексаметазоном, афлиберцептом и в контрольной группе

Цитокин	Дексаметазона имплантат — Афлиберцепт (p)	Дексаметазона имплантат - контроль (p)	Афлиберцепт - контроль (p)
IL-8/CXCL8	0,005	0,0001	0,06
IP-10/CXCL10	0,58	0,0001	0,01
MCP-1/CCL2	0,384	0,0001	0,001
PDGF-AA	0,06	0,0001	0,03
GROA/CXCL1	1,00	0,0001	0,0001
FRACTALKINE/CX3CL1	1,00	0,0001	0,001
VEGF-A	0,219	0,0001	0,005
MDC/CCL22	1,00	0,586	0,369
MIP-1 β /CCL4	0,108	0,0001	0,02
IL-6	0,258	0,0001	0,02
IL-7	0,475	0,0001	0,001
IL-15	0,238	0,0001	0,0001

При отдельном анализе каждой из групп терапии максимальные концентрации, так же как и в общей группе, были выявлены у цитокинов IP-10/CXCL10 и MCP-1/CCL2 и составили в группах терапии дексаметазона имплантатом и афлиберцептом, соответственно, 1574,77 пг/мл и 1995,61 пг/мл; 1321,89 пг/мл и 1767,79 пг/мл (см. табл. 19).

При попарном сравнении с контролем концентраций цитокинов в ВГЖ пациентов из разных групп терапии значимость различий для упомянутых выше десяти цитокинов (при сравнении групп пациентов с ДМО и контроля) была подтверждена, за исключением IL-8/CXCL8, для сравнения «афлиберцепт — контроль» (табл. 20). Дополнительно было выявлено статистически значимое повышение содержания GROA/CXCL1 во внутриглазной жидкости пациентов, получавших дексаметазона имплантат (32,01 пг/мл) и афлиберцепт (29,57 пг/мл) в сравнении с 3,51 пг/мл (контроль) с $p = 0,0001$ для каждого сравнения.

3.5.1.2. Анализ содержания цитокинов в плазме крови

В табл. 22 описаны концентрации цитокинов в плазме крови у пациентов с ДМО и контрольной группы. Согласно анализу, достоверных различий между контрольной группой и группой пациентов с ДМО не выявлено.

Таблица 22 — Концентрация цитокинов в плазме крови у пациентов с ДМО и контрольной группы

Цитокин	Контроль, пг/мл	ДМО, пг/мл	p value
IL-18	310,2 (232,8; 371,2)	239,3 (172,7; 351)	0,085
MCP-1/CCL2	33,2 (19,2; 62,2)	41,3 (54,1; 61,5)	0,189
EPO	86,8 (67,9; 128)	100,6 (79,1; 125,2)	0,336
IL-10	0,2 (0; 1,7)	0,8 (0; 2,4)	0,259
VEGF-A	103,8 (47; 152,8)	132,3 (68,1; 202,4)	0,108
IFN α	13,7 (12,7; 14,9)	12 (11,4; 14,7)	0,149
IL-4	1,1 \pm 0,3	1 \pm 0,3	0,131
IL-6	1 (0,6; 1,7)	1,6 (1; 2,9)	0,243
IL-8	2,8 \pm 1,3	3,5 \pm 1,7	0,282

При использовании попарных сравнений обнаруживаются значимые различия между контрольной и группой кортикостероидной терапии для IL-18 ($p = 0,017$), MCP-1/CCL2 ($p = 0,009$) и VEGF-A ($p = 0,016$). Достоверные различия между контрольной группой и группой афлиберцепта касались концентрации IL-4 ($p = 0,038$).

Анализ уровня цитокинов в зависимости от группы терапии (табл. 23) показал, что уровень провоспалительного хемокина MCP-1/CCL2 достоверно различался между группами ($p = 0,015$, критерий Краскелла–Уоллиса), а именно был достоверно повышен в группе применения имплантата дексаметазона по сравнению с контрольной группой ($p = 0,017$) и группой терапии афлиберцептом ($p = 0,013$).

Таблица 23 — Концентрации в плазме крови у пациентов с ДМО групп терапии афлиберцептом и дексаметозоном и в контрольной группе

Цитокин	Контроль, пг/мл	Афлиберцепт, пг/мл	Дексаметазона имплантат, пг/мл	p value
IL-18	310,2 (232,8; 371,2)	239,3 (175,4; 353,9)	220,3 (171,2; 272)	0,093
MCP-1/CCL2	33,2 (19,2; 62,2)	33,4 (20,5; 54,5)	58,2 (36,2; 82,6)	0,015* P _{АФЛ - декс} = 0,013 P _{контроль - декс} = 0,017
EPO	86,8 (67,9; 128)	99,3 (79; 118,2)	105,5 (81,9; 130,2)	0,415
IL-10	0,2 (0; 1,7)	0,5 (0; 2,2)	0,9 (0; 2,4)	0,502
VEGF-A	103,8 (47; 152,8)	104,6 (53,6; 178,1)	160,1 (88,8; 246,7)	0,063
IFN α	13,7 (12,7; 14,9)	12 (11,3; 14,7)	12,2 (11,5; 14,2)	0,33
IL-4	1,1 \pm 0,3	0,9 \pm 0,2	1,1 \pm 0,3	0,093
IL-6	1 (0,6; 1,7)	1,6 (0,7; 3,2)	1,3 (1,1; 2,5)	0,476
IL-8	2,9 (1,5; 4,2)	3,9 (2,5; 4,4)	3,4 (1,4; 5,8)	0,369

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$, критерий Краскелла–Уоллиса с пост-хок сравнениями).

3.5.2. Динамика концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости на фоне терапии

В общей группе пациентов с ДМО независимо от вида терапии через три месяца наблюдалось статистически значимое снижение внутриглазного уровня десяти цитокинов: IL-8/CXCL8, IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2, PDGF-AA, GRO, VEGF-A, MIP-1 β /CCL4, IL-15, IL-7, IL-6 (табл. 24).

Таблица 24 — Концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов с ДМО
исходно и через 3 мес. после начала терапии (n = 45)

Цитокин	Исходно, пг/мл		Через 3 мес., пг/мл		p-value	N (%) глаз со снижением уровня ЦК
	медиана	Q1–Q3	медиана	Q1–Q3		
IL-8/ CXCL8	3,55	2,99–5,27	3,45	2,78–5,12	0,0001	33 (73,3)
IP-10/ CXCL10	1492,52	1224,14–1692,51	1492,52	1224,14–1692,51	0,07	3 (6,7)
MCP-1/ CCL2	1866,04	1518,65–2076,14	1231,56	1099,66–1456,32	< 0,0001	45 (100)
PDGF- AA	43,67	39,78–52,69	22,22	16,22–31,45	< 0,0001	45 (100)
GRO	31,49	23,79–33,99	22,99	21,00–27,89	< 0,0001	43 (95,6)
FLT3L	21,40	12,32–22,91	21,40	12,32–22,91	> 0,05	0
VEGF-A	167,56	140,76–229,45	84,34	58,36–100,23	< 0,0001	43 (95,6)
MDC/ CCL22	5,09	2,60–12,09	5,09	2,6–13,32	> 0,05	0
MIP-1 β / CCL4	20,15	13,56–22,12	13,51	7,56–17,45	< 0,0001	40
IL-15	23,34	20,33–30,01	8,45	6,29–11,22	< 0,0001	44 (97,8)
IL-7	29,88	26,56–33,56	12,56	9,23–16,34	< 0,0001	44 (97,8)
IL-6	33,67	30,24–39,56	7,34	5,56–10,44	< 0,0001	45 (100)

Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона.

Наиболее выражено снижалась концентрация IL-6 и IL-15 — соответственно, в 4,6 и 2,8 раз. Величина различий возрастала в группе терапии афлиберцептом: уровень IL-6 и IL-15 во внутриглазной жидкости пациентов, получавших данный анти-VEGF препарат, был ниже в 5,6 и 3,4 раза через 3 мес., а после применения имплантата дексаметазона концентрация этих же ЦК снижалась менее существенно — в 3,8 и 2,4 раза, соответственно.

При этом снижение уровня пяти ЦК (табл. 23) регистрировалось в 98% и 100% глаз (44/45 из 45). У ограниченного числа глаз (3 из 45) наблюдалось изменение концентрации IP-10/CXCL10, и все случаи снижения концентрации были отмечены в группе пациентов, получавших афлиберцепт (табл. 25).

Таблица 25 — Концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов, получавших афлиберцепт, исходно и через 3 мес. после начала терапии (n = 19)

Цитокин	Исходно, пг/мл		Через 3 мес., пг/мл		p-value	N (%) глаз со снижением уровня ЦК
	медиана	Q1–Q3	медиана	Q1–Q3		
IL-8/ CXCL8	2,91	2,47–3,23	2,79	2,40–3,00	0,005	14 (73,7)
IP-10/ CXCL10	1310,46	1108,19–1674,75	1310,46	1076,83–1691,00	0,068	3 (10,5)
MCP-1/ CCL2	1774,12	1542,92–1885,50	1123,12	999,46–1355,22	0,0002	18 (94,7)
PDGF- AA	41,94	32,79–43,29	14,14	12,76–18,56	0,0001	19 (100)
GRO	27,65	23,27–33,10	21,45	20,34–23,45	0,0001	19 (100)
FLT3L	14,51	12,21–23,38	14,51	12,10–23,70	> 0,05	0
VEGF	203,25	166,89–240,29	76,23	45,22–101,34	0,0001	18 (94,7)
MDC/ CCL22	5,09	2,60–9,42	5,09	2,60–9,63	> 0,05	0
MIP-1 β / CCL4	13,56	11,72–20,59	7,12	4,45–9,34	0,0001	19 (100)
IL-6	31,29	24,55–34,13	5,56	3,45–6,54	0,0002	18 (94,7)
IL-7	28,67	21,79–30,93	12,45	8,43–16,56	0,0002	18 (94,7)
IL-15	21,45	18,28–24,23	6,29	3,78–8,23	0,0001	19 (100)

Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона.

Кроме того, у большего числа пациентов в группе афлиберцепта по сравнению с группой, где применялся имплантат дексаметазона, наблюдалось снижение уровня MIP-1 β /CCL4 (100% vs 80,8% глаз). Как на фоне анти-VEGF терапии, так и при применении ГКС был зарегистрирован ответ со стороны VEGF — не только статистически значимое снижение средних концентраций, но и доля глаз, ответивших на терапию, составила большую часть случаев — 94,7% и 96,2% в группах афлиберцепта и имплантата дексаметазона, соответственно (табл. 25, 26).

Ни один из видов терапии не влиял на концентрации двух ЦК — FLT3L и MDC/CCL22.

Таблица 26 — Концентрации цитокинов во внутриглазной жидкости у пациентов, получавших дексаметазона имплантат, исходно и через 3 мес. после начала терапии (n = 26)

Цитокин	Исходно, пг/мл		Через 3 мес., пг/мл		p-value	N (%) глаз со снижением уровня ЦК
	медиана	Q1–Q3	медиана	Q1–Q3		
IL-8/ CXCL8	4,29	3,61–6,63	4,12	3,49–6,22	0,005	19 (73,1)
IP-10/ CXCL10	1574,77	1351,78–1793,89	1574,77	1345,33–1827,68	> 0,05	0
MCP-1/ CCL2	1995,61	1518,99–2286,44	1290,00	1107,22–1656,12	< 0,0001	26 (100)
PDGF- AA	50,83	43,42–53,73	28,95	24,11–34,66	< 0,0001	26 (100)
GRO	32,01	27,11–36,79	27,17	22,88–29,78	0,0005	24 (92,3)
FLT3L	21,59	16,94–22,53	21,59	16,85–22,54	> 0,05	0
VEGF	156,37	127,74–187,43	86,84	66,89–100,23	< 0,0001	25 (96,2)
MDC/ CCL22	5,09	1,34–22,31	5,09	0,92–29,65	> 0,05	0
MIP-1 β / CCL4	21,66	17,85–22,42	16,47	14,59–18,67	0,0001	21 (80,8)
IL-6	36,40	30,52–44,18	9,54	8,34–11,89	< 0,0001	26 (100)
IL-7	30,23	28,89–34,2	12,84	9,23–16,34	< 0,0001	26 (100)
IL-15	22,31	22,12–31,42	9,45	8,45–13,56	< 0,0001	26 (100)

Различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона.

3.6. Корреляционный анализ зависимости уровня цитокинов и клинических характеристик

3.6.1. Корреляционный анализ зависимости уровня цитокинов и структурных и микроваскулярных показателей

Результаты корреляционного анализа уровня цитокинов и хемокинов с ОКТ- и ОКТА-морфологическими характеристиками продемонстрировали статистически значимые корреляции разной силы и направленности с семью цитокинами: IL-8/CXCL8, MCP-1/CCL2, VEGF-A, MDC/CCL22, MIP-1 β /CCL4, IL-15, IL-7, IL-6 (табл. 27). Концентрации этих цитокинов, за исключением MDC/CCL22, были статистически значимо выше у пациентов с ДМО по сравнению с контрольной группой.

Таблица 27 — Корреляционные взаимосвязи цитокинов/хемокинов и структурных/гемодинамических показателей

Показатели	IL-8/CXCL8	IP-10/CXCL10	MCP-1/CCL2	PDGF-AA	GROA/CXCL1	FRACTA-LKINE/ CX3CL1	VEGF-A	MDC /CCL22	MIP-1 β /CCL4	IL-15	IL-7	IL-6
ОНЭС исходно	0,57*	0,14	0,59*	0,10	0,45	0,09	0,59*	0,19*	0,19	0,89*	0,67*	0,56*
ИРК более 500 мкм исходно	0,66*	0,23	0,45*	0,23	0,59	0,17	0,61	0,22	0,2	0,67*	0,64*	0,66*
ИРК 250–500 мкм исходно	0,59*	0,16	0,49*	0,29	0,61	0,22	0,43	0,31	0,11	0,67*	0,69*	0,63
ИРК менее 250 мкм исходно	0,36	0,29	0,65	0,23	0,45	0,27	0,34	0,17	0,15	0,49	0,45	0,62
ГРФ исходно	0,51*	0,31	0,51*	0,45	0,49	0,34	0,78*	0,22*	0,39*	0,81*	0,86*	0,63*
FAZ, площадь исходно	0,11	0,28	0,39	0,34	0,35	0,33	0,56*	0,33	0,28	0,45	0,47*	0,48*
FAZ, индекс ациркулярности исходно	0,27	0,17	0,43*	0,39	0,44	0,23	0,55*	0,27	0,34	0,49	0,29	0,49*
Плотность сосудов, исходно	0,35*	0,29	0,58*	0,43*	0,29	0,17	0,78*	0,19	0,33*	0,51*	0,36*	0,37
Объем перфузии, % исходно	0,31	0,33	0,45*	0,45*	0,43	0,23	0,76*	0,26	0,15	0,38	0,34	0,41

Несмотря на то что ранее мы выявили выраженную локальную интраокулярную продукцию IP-10/CXCL10, подтвержденную другими исследованиями внутриглазной жидкости при ДМО, в данном анализе каких-либо статистически значимых взаимосвязей со структурными параметрами выявлено не было. Также не определялись статистически значимые корреляции FRACTALKINE/CX3CL1 и GROA/CXCL1, концентрации которых во внутриглазной жидкости превышали таковые в контрольной группе, соответственно, статистически значимо и незначимо.

Нами было ранее показано, что концентрация MCP-1/CCL2 была численно одной из наиболее высоких в глазах с ДМО и превышала значения в контрольной группе в 11,02 раз (1857,07 пг/мл vs 168,45 пг/мл в группе контроля, $p = 0,005$), и интересно, что в данном анализе было выявлено, что MCP-1/CCL2 отличался наибольшим количеством (семь) взаимосвязей по сравнению с другими ЦК. Все корреляции с уровнем данного провоспалительного хемокина характеризовались прямой направленностью и значениями коэффициента Спирмена в диапазоне от 0,43 до 0,59, т.е. слабой и средней силой взаимосвязи. Уровень MCP-1/CCL2 — цитокина, ключевого в воспалении и ангиогенезе при ДМО, — коррелировал с исходным наличием отслойки НЭС, ГРФ, а также с наличием интратретинальных кист размером от 250 мкм. Среди гемодинамических ОКТА-параметров были выявлены корреляции с исходным индексом циркулярности ФАЗ, а также плотностью сосудов и объемом перфузии.

С исходным наличием отслойки НЭС, ГРФ, а также интратретинальных кист среднего и крупного размера (≥ 250 мкм), кроме MCP-1/CCL2, были ассоциированы еще три цитокина: IL-8/CXCL8, IL-15 и IL-7. Взаимосвязи характеризовались прямой направленностью, и наиболее высокие значения коэффициента корреляции, описывающие силу и потенциальную клиническую значимость, были выявлены для пар: «IL-15 — ОНЭС исходно» ($r = 0,89$), «IL-15 — ГРФ исходно» ($r = 0,81$), «IL7 — ГРФ исходно» ($r = 0,86$). С наличием ОНЭС до начала терапии также были ассоциированы VEGF-A, MDC/CCL22, IL-6 ($p < 0,05$), с исходным наличием ГРФ — те же цитокины, а также MIP-1 β /CCL4.

Среди изученных нами гемодинамических характеристик были установлены корреляционные зависимости параметров ФАЗ и интраокулярных концентраций четырех цитокинов, где VEGF-A и IL-6 были взаимосвязаны с обоими параметрами — исходной площадью ФАЗ и исходным индексом циркулярности со значениями коэффициента корреляции для площади ФАЗ, соответственно, 0,56 и 0,48, для индекса циркулярности —

0,55 и 0,49. Кроме того, была выявлена статистически значимая взаимосвязь с исходной площадью ФАЗ IL-7, с индексом циркулярности — MCP-1. Плотность сосудов, определяемая с помощью ОКТА до начала терапии, характеризовалась наибольшим числом статистически значимых корреляций (семь), среди которых «топ-3» взаимосвязей по силе включал уровни VEGF-A ($r = 0,78$), MCP-1/CCL2 ($r = 0,58$) и IL-15 ($r = 0,51$). Уровень VEGF-A во внутриглазной жидкости также значимо коррелировал с исходным объемом перфузии со значением коэффициента корреляции 0,76.

Таким образом, наиболее потенциально клинически значимыми корреляциями, сила которых характеризовалась как высокая и очень высокая (коэффициент Спирмена $> 7,0$) с уровнем $p < 0,05$, являлись:

- IL-15 и наличие отслойки НЭС исходно ($r = 0,89$), ГРФ исходно ($r = 0,81$);
- VEGF-A и наличие ГРФ исходно ($r = 0,78$), исходная плотность сосудов ($r = 0,78$), исходный объем перфузии ($r = 0,76$);
- IL-7 и наличие ГРФ исходно ($r = 0,86$).

3.6.2. Корреляционный анализ зависимости уровня цитокинов и типов ответа на терапию

При анализе взаимосвязи уровня ЦК и типов ответа на терапию был выявлен ряд статистически значимых и преимущественно прямых зависимостей (табл. 28). Единственным исключением с точки зрения направленности взаимосвязи является VEGF-A, уровень которого во внутриглазной жидкости обратно коррелировал ($r = -0,59$) с развитием раннего ответа, т.е. фактически уменьшал вероятность значимой редукции ЦТС после третьей инъекции ИА или через три месяца после введения имплантата дексаметазона. В то же время была выявлена прямая сильная взаимосвязь VEGF-A с отсутствием ответа.

Следует отметить, что практически все статистически значимые и сильные взаимосвязи регистрировались *с отсутствием ответа*, были прямыми и включали цитокины, уровень которых был описан выше в значимых взаимосвязях с рядом структурных и гемодинамических параметров. К ним относятся: IL-8/CXCL8 ($r = 0,76$), MCP-1/CCL2 ($r = 0,9$), VEGF-A ($r = 0,79$), IL-15 ($r = 0,88$), IL-7 ($r = 0,83$) и IL-6 ($r = 0,92$). Таким образом, «очень высокой» и потенциально наибольшей клинической значимостью для прогнозирования отсутствия ответа на терапию характеризовались концентрации

MCP-1/CCL2 и IL-6. Результаты анализа взаимосвязей с медленным ответом продемонстрировали значение уровней этих же ЦК, а также IP-10/CXCL10, PDGF-AA и GROA/CXCL1.

Таблица 28 — Корреляционные взаимосвязи цитокинов/хемокинов и типов ответа на терапию

Цитокины/хемокины	Коэффициент Спирмена (r) при разных типах ответа					
	ранний	p-value	медленный	p-value	отсутствие	p-value
IL-8/CXCL8	0,13	0,25	0,36	0,014	0,76	0,005
IP-10/CXCL10	0,59	0,033	0,48	0,01	0,66	0,06
MCP-1/CCL2	0,35	0,0002	0,68	0,02	0,90	0,005
PDGF-AA	0,65	0,0001	0,33	0,01	0,32	0,012
GROA/CXCL1	0,15	0,023	0,76	0,002	0,76	0,05
FRACTALKINE/CX3CL1	0,20	0,35	0,26	0,08	0,18	0,267
VEGF-A	-0,59	0,0001	0,34	0,001	0,79	0,005
MDC/CCL22	0,16	0,095	0,19	0,35	0,20	0,055
MIP-1 β /CCL4	0,34	0,01	0,14	0,51	0,16	0,101
IL-15	0,23	0,0002	0,56	0,012	0,88	0,005
IL-7	0,17	0,005	0,67	0,001	0,83	0,02
IL-6	0,22	0,0001	0,68	0,02	0,92	0,001

При этом если из описанных семи статистически значимых взаимосвязей с отсутствием ответа шесть были высокими или очень высокими, то ассоциации с медленным ответом были менее сильными: из девяти взаимосвязей только одна (с GROA/CXCL1, $r = 0,76$) характеризовалась высокой силой, остальные были умеренными и слабыми.

Ранний ответ характеризовали еще большее количество слабых взаимосвязей (четыре из девяти статистически значимых) с наиболее высокими значениями коэффициента корреляции, полученным для уровней IP-10/CXCL10 ($r = 0,59$), PDGF-AA ($r = 0,65$) и, как описано выше, VEGF-A ($r = -0,59$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты оценки спектра показателей в разных временных точках (как анти-VEGF и ГКС-монотерапии, так и анти-VEGF после переключения с ГКС во второй группе исследования) позволили провести анализ их динамики в долгосрочной перспективе у «наивных» пациентов.

Исследования реальной клинической практики афлиберцепта, например, APOLLON [87], где участвовали 147 пациентов, ранее не получавших и получавших интравитреальную терапию, в качестве конечных точек оценивали «стандартные» функциональные (МКОЗ) и анатомические (ЦТС) исходы. В исследовании APOLLON среднее (SD) изменение МКОЗ к 12 мес. составило +7,8 (12,3) букв ETDRS у «наивных» пациентов и +5,0 (11,3) букв у пациентов, ранее получавших терапию. Сопоставление с полученными нами результатами затруднительно в связи с использованием разных методов оценки МКОЗ, но наши данные подтверждают значимое улучшение МКОЗ через год терапии, которое достигло $0,62 \pm 0,23$ (при исходном показателе $0,2 \pm 0,25$) и составило 0,42 (приблизительно 4 строки) с сохранением улучшения ко второму году терапии. При оценке динамики МКОЗ после переключения на афлиберцепт во второй группе терапии изменение данного показателя было так же, как и у ранее получавших терапию пациентов в APOLLON, несколько ниже, чем в группе «наивных» пациентов, и с 20 нед. до 48 нед. составило 0,28 единиц (с $0,38 \pm 0,22$ до $0,66 \pm 0,23$). В нашем исследовании наблюдалась редукция ЦТС, сопоставимая с результатами Korobelnik et al. [88] — с 439,0 (120,3) мкм до 305,6 (94,3) мкм (редукция 129,5 мкм) у «наивных» пациентов и с 459,7 (128,6) мкм до 318,8 (105) мкм (редукция 137,6 мкм) у пациентов, ранее получавших терапию (для сравнения: по нашим данным, в группе монотерапии афлиберцептом редукция через 1 год составила 133,5 мкм (с $397,4 \pm 100,9$ мкм до $263,9 \pm 42,2$ мкм)). По данным других авторов, применение афлиберцепта в реальной клинической практике также сопровождается значимым улучшением функциональных и морфологических показателей [43, 89], даже при их оценке после одной интравитреальной инъекции [5].

Дексаметазона имплантат является важной опцией интравитреальной медикаментозной терапии ДМО. По данным метаанализа четырех рандомизированных клинических исследований, включавших 521 глаз, его применение, по сравнению с анти-VEGF, сопровождалось более выраженными анатомическими эффектами через 6 мес. ($MD = -86,71$ мкм, $P = 0,02$) [68], однако изменения МКОЗ через 12 мес. были более значимыми

при применении анти-VEGF терапии ($MD = -3,26$, $P < 0,00001$). Описанные в реальной практике результаты применения имплантата дексаметазона свидетельствуют о продолжительности его эффектов менее 6 мес. [162] и даже 4 мес. и менее [127]. Например, в исследовании Park et al. с участием 47 глаз 47 пациентов, целью которого было изучить взаимосвязь иммунологических и структурных биомаркеров с длительностью действия дексаметазона, средняя длительность действия препарата составила $4,32 \pm 1,18$ месяцев [127]. Наименьшие значения ЦТС в этом исследовании наблюдались через $2,15 \pm 0,66$ месяца после введения имплантата, при этом у большинства пациентов длительность действия составила 2 мес. и 3 мес. Данные Park et al. в целом согласуются с полученными нами результатами, когда пик эффекта с точки зрения снижения ЦТС отмечался к 12 нед. (Δ ЦТС = 31,14 мкм), и потребность в «переключении» на анти-VEGF препарат регистрировалась на 12 нед. и 20 нед., соответственно, у 60% и 40%. По мнению тех же авторов, более короткая (< 4 мес.) длительность действия дексаметазона имплантата (иными словами, сокращенный интервал между рецидивами) ассоциирована с активностью ДМО, которую определяли по повышенному интраокулярному уровню IL-8 во внутриглазной жидкости и ГРФ по спектральной ОКТ.

ОКТ является важным инструментом, применяемым в клинической практике для диагностики и ведения пациентов с ДМО, он позволяет количественно, с высокой степенью воспроизводимости, оценить макулярный отек. Кроме того, с помощью ОКТ возможно выявления ряда маркеров, которые могут использоваться для характеристики степени тяжести ДМО и прогнозирования ответа на терапию. Так, данный инструмент был использован нами для классификации степени тяжести МО с выделением «раннего», «прогрессирующего», «тяжелого» ДМО и ответа на терапию, где на основании расчета коэффициента редукции ответ мог быть определен как «отличный», «ранний», «медленный» или констатировано его отсутствие (см. «Материалы и методы»).

Базируясь на современных представлениях о воспалительной природе патогенеза ДМО, ряд изменений, выявляемых при ДМО на ОКТ, рассматриваются как ОКТ-маркеры воспаления в сетчатке [128]. Например, описано, что отслойка НЭС коррелирует с высокой концентрацией провоспалительных ЦК в стекловидном теле, а гиперрефлективные фокусы рассматриваются как специфические маркеры воспаления в сетчатке [146, 165].

Отслойка НЭС являлась одной из наиболее часто выявляемых ОКТ-характеристик: она регистрировалась в 79,2% и 93,2% случаев, соответственно, в первой и второй группах

терапии. Исходная (до начала терапии) отслойка НЭС закономерно коррелировала с ЦТС. Развитие ОНЭС было значимо ассоциировано с более низкой исходной МКОЗ, а также являлось маркером, ограничивающим достижение благоприятных функциональных результатов на фоне лечения в обеих группах. Значение ОНЭС подтверждается, например, в работе Vujosevic et al. [165], которые при анализе крупной популяции пациентов с ДМО обнаружили, что отслойка НЭС выражено коррелирует с более высокой толщиной сетчатки, большим количеством гиперрефлективных фокусов, нарушением целостности НППМ и снижением чувствительности сетчатки по результатам микропериметрии. По данным той же группы авторов, наличие отслойки НЭС у пациентов, получавших дексаметазон, коррелировало с более выраженным снижением ЦТС по сравнению с пациентами, у которых ОНЭС не определялась [165]. Эти данные подтверждают результаты, полученные нами, где взаимосвязь исходной ОНЭС и финальной ЦТС характеризовалась обратной направленностью зависимости, значимой в обеих группах терапии (соответственно, $r = -0,52$, $p = 0,002$; $r = -0,32$, $p = 0,02$). Более того, результаты проведенного корреляционного анализа взаимосвязи структурных параметров и потребности в анти-VEGF инъекциях продемонстрировали, что наличие ОНЭС до начала терапии являлось одним из двух параметров, с которым установлены значимые корреляции высокой силы во второй группе терапии с $r = 0,87$, $p = 0,03$ (показатель в первой группе $r = 0,57$, $p = 0,05$).

Неблагоприятный функциональный прогноз при наличии отслойки НЭС может быть связан с нарушением целостности эллипсоидной зоны и НППМ [146], которые рассматриваются как важные предикторы остроты зрения у пациентов с ДМО.

На фоне анти-VEGF терапии описано уменьшение количества ГРФ [144, 165], что подтверждают наши результаты: наблюдалось уменьшение ГРФ с 91% до 54,5% после трех ежемесячных инъекций с разрешением (0% случаев) к первому году терапии. Во второй группе терапии уменьшение доли глаз с ГРФ после введения дексаметазона имплантата было еще более выраженным и к 12 нед. составило 79,6% (с 93,2% до 13,6%). Schreur et al. [144] также отметили, что у пациентов с отсутствием ответа уменьшение числа ГРФ более четко прослеживается в наружных слоях сетчатки по сравнению с внутренними. В нашем исследовании полная резорбция ГРФ как в случаях изолированной локализации во внутренних слоях сетчатки, так и по всей ее толщине в первой группе терапии достигалась у всех пациентов к 48 нед. и сохранялась до конца лечения, во второй группе ГРФ

регистрировались в двух случаях на 48 нед. и к окончанию периода наблюдения не определялись.

Отслойка НЭС, а также крупные интратетинальные кисты и гиперрефлективные фокусы, по нашим данным, являются структурными ОКТ-характеристиками, значимо ($r \geq 7,0$ и $p < 0,05$) коррелирующими с отсутствием ответа на терапию. Parravano et al. [128] определили «хороших» и «плохих» ответчиков на терапию, где с «плохим» ответом ассоциировано выявление на ОКТ следующих признаков: наличие серозной отслойки сетчатки, гиперрефлективных фокусов, DRIL, эпиретинальной мембраны, нарушение целостности эллипсоидной зоны + НПМ.

При анализе взаимосвязи морфологических параметров и функциональных показателей у пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне антиангиогенной терапии 28 пациентов (51 глаз) в исследовании М.Х. Дуржинской и соавт. [2] после третьей ИВИ афлиберцепта МКОЗ достоверно ($p = 0,01$) увеличилась на 2–5 баллов в группах с диффузным и кистозным ДМО, а в группе с ОНЭ МКОЗ увеличилась только после пятой ИВИ. Потенциально менее благоприятный профиль глаз с отслойкой НЭС, выявленный нами, подтверждается результатами данного исследования, где глаза с ОНЭС характеризовались изначально более высокой ЦТС, а также превалированием количества глаз с нарушением целостности наружных слоев сетчатки.

Согласно современным представлениям, дезорганизация внутренних слоев сетчатки рассматривается как важная характеристика, определяющая профиль «не-респондера» на анти-VEGF терапию ДМО [153]. Выраженная DRIL, ассоциированная с нарушениями эллипсоидной зоны и повышением ЦТС, является неблагоприятным предиктором функционального ответа на анти-VEGF терапию. В нашем исследовании DRIL значительно реже (приблизительно, у каждого третьего пациента) регистрировалась по сравнению с такими ОКТ-характеристиками, как отслойка НЭС, интратетинальные кисты, ГРФ. Исходная и финальная частота DRIL была сопоставимой в двух группах исследования и составила, соответственно, 30,69% и 10,89% в первой группе и 36,36% и 13,63% во второй группе. Наблюдались статистически значимые, однако не достигшие высокой силы, корреляции наличия DRIL до начала терапии как с исходными, так и с достигнутыми в результате терапии функциональными и морфологическими параметрами независимо от вида терапии. Таким образом, выявленная нами тенденция относительно прогностической

ценности DRIL, согласующаяся с результатами других авторов, требует дальнейших исследований.

В отношении выделения отдельных факторов, позволяющих прогнозировать клиническую эффективность имплантата дексаметазона, Zur et al. [179] пришли к заключению, что наличие серозной отслойки сетчатки, отсутствие ГРФ, сохранение целостности слоя фоторцепторов и витреоретинального интерфейса являются предикторами более благоприятных исходов по остроте зрения при применении имплантата дексаметазона. Другая группа авторов — Cavalleri et al. [33] — сообщили о большей частоте улучшения МКОЗ через 1 месяц после переключения на дексаметазон пациентов со следующими признаками, выявленными по спектральной ОКТ: нарушение целостности эллипсоидной зоны и НПМ, интактные внутренние слои сетчатки и большее количество гиперрефлективных фокусов. Авторы предложили использовать эти признаки как критерии переключения на дексаметазон имплантат [33]. Полагают, что наличие ОНЭС является благоприятным фактором потенциального ответа на терапию при применении дексаметазона имплантата в отличие от анти-VEGF [128, 179]. В нашем исследовании выявление отслойки НЭС до начала терапии статистически значимо коррелировало с финальной МКОЗ с обратной взаимосвязью в обеих группах ($r = -0,31$ и $r = -0,61$, соответственно, в первой и второй группах, $p < 0,05$). Полученные результаты во второй группе, свидетельствующие об отрицательной прогностической ценности ОНЭС, которые не согласуются с данными других авторов, могут частично объясняться «смешанным» эффектом анти-VEGF и ГКС агентов в этой группе.

В недавно опубликованном исследовании Borrelli et al. [21] представили долгосрочные (пятилетние) результаты наблюдения когорты пациентов с ДМО, включавшей 61 глаз (50 пациентов). В качестве критерия оценки исходов анти-VEGF терапии авторы выбрали остроту зрения и выделили две подгруппы пациентов: с $OZ < 20/40$ (подгруппа с «плохим/промежуточным зрением»), и $OZ > 20/40$ (подгруппа с «хорошим зрением»). Статистически значимые характеристики, отличающие первую подгруппу, включали нарушение целостности НПМ, ПЭС, дезорганизацию внутренних слоев сетчатки, а также уменьшение толщины наружных слоев сетчатки фовеолярно и парафовеолярно. Пошаговый мультивариантный линейный регрессионный анализ продемонстрировал наиболее высокое прогностическое значение для Δ МКОЗ и финальной МКОЗ состояния ПЭС и НПМ и толщины наружных слоев сетчатки. В нашей

работе классификация МО и показатель для оценки исходов (ответ на терапию) были основаны на структурных ОКТ-характеристиках, однако получены данные и по взаимосвязи финальной МКОЗ с рядом параметров. В частности, в группе анти-VEGF монотерапии была выявлена обратная зависимость (с $p < 0,05$) с исходным (до начала лечения), наличием повышенной ЦТС, отслойки НЭС, ГРФ и DRIL, однако сила связи оставалась в пределах слабой и умеренной.

Отдельный интерес представляет изучение прогностической ценности ОКТА-биомаркеров. Наряду с ОКТ-характеристиками Parravano et al. [128] выделяют ряд признаков, определяемых по ОКТА, описывающих профили пациентов с хорошим и плохим ответом, соответственно: меньшее vs большее число микроаневризм в глубоком капиллярном сплетении, меньшая vs большая площадь ФАЗ в глубоком капиллярном сплетении, более высокая vs более низкая плотность сосудов в глубоком и поверхностном капиллярном сплетении. Мы идентифицировали четыре ОКТА-параметра, которые продемонстрировали статистически значимые взаимосвязи с исходными и финальными МКОЗ и ЦТС и ответом на терапию. К ним относятся исходные площадь ФАЗ, индекс циркулярности ФАЗ, плотность сосудов, объем перфузии. Такая переменная, как объем перфузии, отличалась наиболее высоким потенциальным клиническим значением для оценки состояния пациента до начала терапии, так как характеризовалась наиболее высокими среди остальных ОКТА-переменных значениями коэффициента корреляции при изучении взаимосвязи с МКОЗ и ЦТС (ассоциация с исходной МКОЗ в первой и второй группах, соответственно, $r = 0,74$ и $r = 0,54$, $p < 0,05$).

Ранее известные классификации ДМО используют градации в зависимости от локализации макулярного отека (с вовлечением или без вовлечения центра) [143], площади/распространенности (фокальный vs диффузный) [28] и происхождения (вазогенный vs невазогенный) [141]. В нашем исследовании мы использовали классификацию, разработанную экспертной группой ESASO и опубликованную Panozzo et al. [125], которая учитывает изменения, выявляемые по спектральной ОКТ (см. более подробно раздел «Материалы и методы» и «Обзор литературы»). На основании данной классификации выделяют четыре степени тяжести ДМО — ранний, прогрессирующий, тяжелый и атрофическая макулопатия, которые в то же время являются последовательными стадиями патологического процесса.

Атрофическая макулопатия в нашем исследовании не регистрировалась. Наиболее распространенным типом являлся прогрессирующий ДМО, который определялся в 61,7% глаз (95/154), а тяжелый ДМО — в 32,5% (50/154). Авторы классификации подчеркивали потенциально клинически значимую разницу между прогрессирующим и тяжелым макулярным отеком: несмотря на общность ряда признаков, их объединяющих (например, ЦТС > 30% нормы, крупные кисты / множественные кистозные полости), состояние эллипсоидной зоны / НППМ при тяжелом МО отличается более тяжелыми изменениями, что может отражаться на прогнозе и ответе на терапию. Данное мнение подтвердилось и в нашем исследовании: в 53 глазах (53/154, 34,4%) с прогрессирующим МО наблюдался медленный ответ на терапию, и не было ни одного случая отсутствия ответа, а при тяжелом МО 44 глаза (44/154, 28,6%) были отнесены в категорию «отсутствие ответа», и только в 24 глазах (24/154, 15,6%) с тяжелым МО ответ был охарактеризован как «медленный».

Наиболее выраженное снижение частоты тяжелого ДМО на фоне терапии наблюдалось после трех последовательных инъекций анти-VEGF препарата — в 3,9 раз (с 35,45% до 9,09%) и через 1 мес. после введения имплантата дексаметазона — в 2,76 раз (с 26,19% до 9,5%). Полученные результаты демонстрируют влияние терапии в «наивных» глазах. После перевода на анти-VEGF, т.е. в глазах, ранее получавших интравитреальную терапию, эффект уменьшения частоты тяжелого ДМО был так же выражен: с 16,6% (12 нед.) до 2,38% (32 нед.) — в 6,97 раз.

В ряде работ проводилось сопоставление уровня ЦК в водянистой влаге пациентов с ДМО и контролем (как правило, пациентов, оперированных по поводу катаракты), а также изучение уровня ЦК в динамике на фоне терапии. При этом необходимо учитывать, что сопоставление полученных результатов с результатами, описанными в работах других авторов, имеет ряд ограничений, связанных с различиями в применяемых анти-VEGF агентах, временными точками оценки (забора ВГЖ), используемыми методами измерений, а также характеристиками самих пациентов и морфологии ДМО. Тем не менее анализ опубликованных данных с выявлением общих закономерностей изменений концентраций ЦК/хемокинов на фоне терапии и существенных отличий представляет научный и практический интерес и определяет направления дальнейших исследований.

IP-10 и MCP-1

Наиболее высокие концентрации IP-10 и MCP-1 по сравнению с другими цитокинами и значимо отличающиеся от таковых в контрольной группе, выявленные в

настоящем исследовании, подтверждались в других исследованиях ВГЖ при ДМО [98]. Роль этих цитокинов является ключевой в воспалении и ангиогенезе при ДМО. Так, IP-10 способствует рекрутменту моноцитов и Т-лимфоцитов в сетчатку [76], а MCP-1 не только стимулирует миграцию и инфильтрацию поврежденных стенок сосудов моноцитами [135], но и индуцирует ангиогенез за счет повышения экспрессии гена VEGF-A [72]. При этом различие в концентрации MCP-1, которое характеризовалось почти 10-кратным повышением у пациентов с ДМО по сравнению с контролем, может косвенно указывать на его вклад в развитие данного патологического состояния.

Интересно отметить, что при корреляционном анализе уровня данных ЦК и морфологических/микроваскулярных ОКТ/ОКТА-характеристик их потенциальная клиническая значимость существенно отличалась. В то время как уровень MCP-1 характеризовался наибольшим среди всех ЦК количеством статистически значимых взаимосвязей (с исходным наличием отслойки НЭС, ГРФ, интратетинальных кист размером от 250 мкм, с исходным индексом циркулярности ФАЗ, а также плотностью сосудов и объемом перфузии), IP-10 значимо не коррелировал ни с одним структурным параметром. При анализе взаимосвязи уровня ЦК и типов ответа на терапию концентрация MCP-1/CCL2 характеризовалась как «очень высокая» и обладающая потенциально наибольшей клинической значимостью для прогнозирования отсутствия ответа на терапию (значение $r = 0,9$), а выявленные взаимосвязи уровня IP-10 не продемонстрировали высокой силы, и была выявлена ассоциация IP-10 с ранним и медленным ответом ($r = 0,59$, $r = 0,48$).

IL-7 и IL-15

Среди других цитокинов, уровень которых во внутриглазной жидкости у пациентов с ДМО был значимо (в 20 раз) выше по сравнению с контрольной группой, — IL-7 и IL-15. Данные по содержанию IL-7 и IL-15 в водянистой влаге у пациентов с диабетическими поражениями сетчатки ограничены и противоречивы. Например, в исследовании Wei et al. [166] исходный уровень IL-7 у пациентов с ДМО значимо не отличался от контроля, а уровень IL-15 находился за пределами значений, подлежащих определению. В другой работе, где уровень ЦК измерялся у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией с/без последующего развития макулярного отека после витрэктомии, содержание IL-7 и IL-15 в стекловидном теле не имело ни значимых различий исходно, ни влияния на риски развития ДМО [156]. При этом IL-7 описан как один из ЦК, уровень которых значимо снижается на фоне антиангиогенной терапии [97].

При корреляционном анализе взаимосвязей уровней ЦК/хемокинов с клиническими характеристиками и типами ответа среди шести наиболее потенциально клинически значимых корреляций (с коэффициентом Спирмена $\geq 0,7$ и уровнем $p < 0,05$) с морфологическими параметрами три включали взаимосвязи, частью которых являлись уровни IL-7 и IL-15: IL-7 и наличие ГРФ исходно ($r = 0,86$), IL-15 и наличие отслойки НЭС исходно ($r = 0,89$), IL-15 и ГРФ исходно ($r = 0,81$). Оба этих цитокина также продемонстрировали прямые, высокие и статистически значимые взаимосвязи с отсутствием ответа на терапию, измеренным по коэффициенту редукции ЦТС.

IL-7 и IL-15 рассматриваются как ключевые цитокины в регуляции гомеостаза и пролиферации Т-лимфоцитов [38, 106], и их изучение в качестве потенциальных мишеней может быть полезно в перспективе терапии Th17-опосредованных аутоиммунных офтальмологических заболеваний [38]. Полученные нами результаты по IL-7 и IL-15 могут свидетельствовать о выраженном воспалительном клеточном компоненте патогенеза ДМО.

VEGF

В современной концепции патогенеза ДМО [120, 171] VEGF играет ключевую роль и является признанной терапевтической мишенью. Предполагается, что гипоксия сетчатки и нарушение биохимических процессов в ней как следствие гипергликемии приводят к повышению уровня VEGF в стекловидном теле с последующим развитием ДМО [120]. При этом VEGF рассматривается как ключевой фактор начала развития макулярного отека, поскольку увеличивает сосудистую проницаемость, что является иницирующим для последующего каскада событий в патогенезе ДМО. Описано, что VEGF в стекловидном теле при ДМО определяется в значительно более высоких концентрациях по сравнению с контрольной группой пациентов с неишемическими заболеваниями, такими как макулярное отверстие [62]. Однако уровень VEGF характеризуется вариабельностью от пациента к пациенту, и его повышение может наблюдаться не во всех глазах с ДМО [63].

В нашем исследовании концентрация VEGF-A во внутриглазной жидкости при ДМО значимо (в 7,2 раза) превышала таковую в контрольной группе. Потенциальное клиническое значение повышенного уровня VEGF-A подтверждается в корреляционном анализе, где 50% статистически (с $p < 0,05$) и клинически (с $r \geq 0,7$) значимых взаимосвязей со структурными и гемодинамическими параметрами включало именно VEGF-A; эти взаимосвязи были представлены следующим образом: «VEGF-A и наличие ГРФ исходно» ($r = 0,78$), «VEGF-A и исходная плотность сосудов» ($r = 0,78$), «VEGF-A и исходный объем

перфузии» ($r = 0,76$). Кроме того, VEGF-A был единственным цитокином, продемонстрировавшим значимую обратную корреляцию с развитием раннего ответа на терапию и сильную прямую — с отсутствием ответа, что служит дополнительным подтверждением его значения как маркера степени тяжести отека и терапевтических перспектив.

О. Sawada et al. изучали изменение концентрации VEGF в водянистой влаге пациентов с пролиферативной ДР до и после инъекции бевацизумаба [138]. Препарат вводился интравитреально за одну неделю до *pars plana* витрэктомии, и забор образцов проводился во время инъекции и хирургии, что позволило оценить эффекты одной инъекции препарата. Авторы описали значительное снижение концентрации интраокулярного VEGF через неделю после введения бевацизумаба. В исследовании de Freitas et al. [48] среди всех изученных молекул VEGF характеризовался наиболее высокой вариабельностью концентраций со снижением приблизительно в 5 раз на фоне терапии ранибизумабом у пациентов с ДМО независимо от наличия/отсутствия признаков ишемии. В нашем исследовании уровень VEGF снижался у 95–96% пациентов приблизительно в 2 раза в обеих группах терапии — как после трех инъекций афлиберцепта, так и через три месяца после введения имплантата дексаметазона.

Результаты другого исследования с участием 18 пациентов с ДМО продемонстрировали снижение уровня VEGF — единственного ЦК из семи, уровень которых был исходно повышен по сравнению с контролем (IL-6, IL-8, эотаксин, G-CSF, IP-10, MCP-1, VEGF). Wei et al. проводили оценку концентрации цитокинов через месяц после инъекции анти-VEGF препарата конберцепта [166]. Отсутствие ответа со стороны других цитокинов, в отличие от результатов, полученных нами, может указывать на различия в анти-VEGF агентах, но также и подтверждать наличие ограничений в сравнении результатов вследствие выбора разных режимов терапии, временных точек для измерения показателей, отбора пациентов и т.д.

В целом, снижение уровня VEGF на фоне анти-VEGF терапии, подтвержденное целым спектром работ, является закономерным и согласуется с направленным против VEGF механизмом действия различных молекул, объединенных в группу «анти-VEGF препараты».

Влияние анти-VEGF терапии на ЦК профиль, не ограничивающийся только VEGF, отмечался в ряде исследований [78], и одним из объяснений подавления воспаления при

ДМО анти-VEGF препаратами является гипотеза прерывания петли положительной обратной связи, где, по мнению Camporciaro et al. [32], окклюзия сосудов приводит к ишемии сетчатки и высвобождению VEGF, вследствие чего развивается ухудшение перфузии сетчатки за счет активации лейкостаза с параллельным развитием воспаления. Imazeki et al. обнаружили уменьшение признаков воспаления, измеренных с помощью лазерной тиндалеметрии во внутриглазной жидкости 46 пациентов с ДМО, через один месяц после однократного интравитреального введения ранибизумаба [78].

IL-8

Другим ЦК, одним из эффектов которого также является повышение сосудистой проницаемости, является IL-8. Однако основные последствия повышения активности этого цитокина связаны с его ролью как мощного хемоаттрактанта, который запускает воспалительный ответ за счет активации нейтрофилов и Т-лимфоцитов. Описано, что более низкие уровни IL-8 при ДМО могут являться предикторами ответа на анти-VEGF терапию [83]. В нашем исследовании уровень IL-8 характеризовался прямой взаимосвязью с недостаточным эффектом редукции ЦТС, т.е. отсутствием ответа на терапию ($r = 0,76$, $p < 0,05$). Его уровень также описан в значимых взаимосвязях с рядом структурных и гемодинамических параметров, таких как исходное наличие ОНЭС, ИРК более 250 мкм, ГРФ, а также исходная плотность сосудов.

В недавно опубликованном метаанализе Minaker et al. [107] среди пациентов, не получавших лечение в течение предшествующих трех месяцев, наблюдалось значимое повышение IL-6, IL-8, MCP-1 и VEGF в водянистой влаге. При исключении пациентов, ранее получавших какое-либо лечение, и анализе результатов «наивных» пациентов значимое увеличение концентрации было подтверждено только для IL-8 и VEGF в отличие от IL-6 и MCP-1 (что может объясняться недостаточным числом исследований, включенных в метаанализ).

IL-6

Описанные в литературе данные по уровню IL-6 (еще одного ЦК, повышение концентрации которого у пациентов с ДМО в нашем исследовании характеризовалось как значимое) не являются однозначными. В то время как в одном из исследований была выявлена ассоциация между уровнем IL-6 и риском развития ДМО и сделано заключение о его роли как потенциального предиктора или даже терапевтической мишени [171], в других

исследованиях значимых отличий между группами ДМО и контролем выявлено не было [150, 176].

Уровень IL-6, как и других ЦК, может быть ассоциирован с отдельными клиническими проявлениями. Например, исходный уровень IL-6 в исследовании de Freitas et al. [48] был в 3,4 раза выше по сравнению с контролем и в 2,5 раза выше у пациентов с ишемией по сравнению с пациентами с ДМО, у которых признаки ишемии выявлены не были.

В нашем исследовании IL-6 характеризовался наиболее сильной, по сравнению с другими ЦК, взаимосвязью с отсутствием ответа на терапию, что подтверждалось наиболее высоким численным значением коэффициента корреляции ($r = 0,92$; $p < 0,05$). Его уровень закономерно коррелировал с рядом морфологических и микроваскулярных параметров, характеризующих тяжесть заболевания — исходное наличие ОНЭС, ГРФ, крупных интратинальных кист, исходным индексом циркулярности ФАЗ.

de Freitas et al. провели рандомизированное проспективное исследование, в котором изучали эффект применения анти-VEGF препарата (ранибизумаба) на фоне трех последовательных ежемесячных инъекций у 19 пациентов (19 глаз) с ДМО с наличием и отсутствием признаков периферической ишемии сетчатки [48]. Во внутриглазной жидкости оценивался уровень следующих ЦК: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, VEGF и b-FGF. Концентрации TNF, IL-1, IL-10, и IL-12 практически не изменялись на протяжении исследования. Уровень VEGF значимо снижался в обеих группах. Так же как и в нашем исследовании, уровень IL-8 после трех инъекций анти-VEGF препарата был значимо ниже по сравнению с исходным. Изменения концентрации IL-6 носили разнонаправленный характер в зависимости от исходного наличия ишемии сетчатки: значимое повышение медианы концентрации IL-6 у пациентов без признаков ишемии и незначительное (и незначимое) снижение у пациентов с ишемией.

Влияние трех загрузочных инъекций того же анти-VEGF агента (ранибизумаба) оценивалось в работе Hillier et al. [71]. В исследование были включены 49 пациентов с диабетом, осложненным ДМО с вовлечением центральной зоны и ЦТС более 310 мкм (по спектральной ОКТ). Уровень цитокинов и факторов роста (VEGF, PlGF, TGF beta 2, ICAM-1, IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, MCP-1) в водянистой влаге измерялся исходно и через два месяца. Статистически значимым ($p < 0,001$) оказалось снижение концентраций пяти цитокинов — VEGF, IL-6, PlGF, ICAM-1 и MCP-1 с медианой изменения в %, составившей

97%, 63%, 51%, 15% и 6%, соответственно, на втором месяце vs исходный уровень. Иными словами, наиболее «ответившими» на три последовательные инъекции ранибизумаба являлись VEGF и PlGF. В нашем исследовании наиболее выраженное (и также статистически значимое) снижение концентраций (приблизительно в 5 и 3 раза) касалось IL-6 и IL-15, хотя уровень VEGF также снижался значимо.

Учитывая наличие двух классов препаратов, применяемых для терапии ДМО, — анти-VEGF агентов и ГКС, отдельный интерес представляют доступные исследования, где возможно сопоставить их эффекты на интраокулярный цитокиновый профиль.

По нашим данным, применение афлиберцепта и имплантата дексаметазона сопровождалось статистически значимым снижением концентраций ЦК/хемокинов, которое однако было незначительно более выраженным в группе афлиберцепта с точки зрения величины (кратности) уменьшения медиан концентраций.

В исследование Podkowinski et al. [130] были включены 18 глаз 18 пациентов с клинически значимым ДМО, получавших ранибизумаб (четыре «загрузочных» инъекции ежемесячно, далее — «по потребности») и дексаметазона имплантат (однократно) с забором ВГЖ исходно, на 2, 8 и 20 нед. после начала терапии. В отличие от наших данных, где анти-VEGF препарат способствовал снижению не только концентраций факторов роста (VEGF-A, PDGF-AA), но и ряда других провоспалительных ЦК/хемокинов (MCP-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15 и др.), Podkowinski et al. [130] установили значимое снижение только VEGF (на 2 нед.) и PlGF (на 2 и 8 нед.), тогда как уровень MCP-1, sICAM-1, sVCAM-1, MIG значимо уменьшался только после введения имплантата дексаметазона. При этом снижение уровня MCP-1 наблюдалось только при первом анализе ВГЖ и далее не регистрировалось, что, по мнению авторов, может объясняться сложными путями активации MCP-1 и его полиморфизмами. Концентрации MIF, IL-6, IL-8, TGFb1, TGFb2 и TGFb3 не изменялись на фоне терапии ни в одной из групп, что в отношении IL-6 и IL-8 противоречит полученным нами результатам, где было обнаружено статистически значимое (в случае IL-6 — в 4,6 раз) снижение концентраций этих факторов. Выявленные различия могут объясняться как различиями в активности и направленности анти-VEGF препаратов (ранибизумаб и афлиберцепт), так и тем, например, что в исследовании оценка ВГЖ проводилась на 12 нед., а не на 8 и 20 нед.

Сравнительно недавно были опубликованы результаты работы другой группы авторов — Zhu et al. [178]. В исследование были включены 102 пациента с ДР и кистозным

макулярным отеком, рандомизированные на две группы терапии — триамцинолона ацетонида и афлиберцепта; пациенты получили одну интравитреальную инъекцию каждого из препаратов, далее наблюдались каждый месяц до полугода и могли получать дополнительные инъекции по клиническим показаниям (количество инъекций в течение 6 мес. составило, соответственно, примерно 2,5 и 3) [178]. В водянистой влаге определялись концентрации VEGF, MCP-1 и ангиопоэтин-подобного белка человека ANGPTL4 исходно и через 6 мес. после первичного вмешательства. При том, что какие-либо значимые различия в концентрации данных молекул во ВГЖ до проведения терапии между группами исходно отсутствовали, через 6 мес. их уровень снизился более значимо в группе пациентов, получавших афлиберцепт ($p < 0,05$). По мнению авторов, полученные результаты связаны с механизмом действия афлиберцепта, который, связываясь с рецептором VEGF, может способствовать блокированию нисходящего сигнального пути и подавлять VEGF-опосредованный хемотаксис клеток воспаления, что приводит к снижению уровней VEGF, MCP-1 и ANGPTL4.

Заключение

Было выявлено, что с ДМО ассоциированы несколько ЦК, ряд которых обладает известными характеристиками и функции которых при ДМО описаны как провоспалительные и ангиогенные (VEGF, IL-8) или, главным образом, провоспалительные (IL-6, MCP-1). При этом выраженное и значимое повышение концентрации других цитокинов в водянистой влаге при ДМО (например, IL-7, IL-15, FLT3L) описывалось ранее в единичных работах или не определялось.

Было показано, что концентрации ряда цитокинов во внутриглазной жидкости исходно (до начала терапии) ассоциированы с отдельными клиническими проявлениями ДМО, а также являются предикторами ответа на терапию.

Кроме того, получены данные, свидетельствующие о том, что оба вида интравитреальной терапии (как с применением анти-VEGF агента афлиберцепта, так и ГКС имплантата дексаметазона) способствуют снижению признаков воспаления во внутриглазной жидкости при оценке концентраций целого ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов в динамике через 3 мес. Полученные результаты подчеркивают сложность регуляций и взаимодействий, существующих между VEGF и другими цитокинами и факторами роста.

На основании наиболее потенциально клинически значимых корреляций (с высокой и очень высокой силой: коэффициент Спирмена 0,7 и выше, уровень $p < 0,05$) мы классифицировали глаза с благоприятными и неблагоприятными исходными и финальными параметрами МКОЗ и ЦТС (табл. 29). Исходные параметры могут быть использованы в комплексной оценке степени тяжести макулярного отека, финальные — определяют прогноз терапии в достижении повышения остроты зрения и снижения ЦТС.

Таблица 29 — Морфофункциональные профили, характеризующие исходный статус / тяжесть и потенциальный ответ на терапию

Параметры МКОЗ и ЦТС	Группа 1	Группа 2
<i>Благоприятный исходный морфофункциональный профиль</i>		
Более высокая исходная МКОЗ	↑ объем перфузии	
<i>Неблагоприятный исходный морфофункциональный профиль</i>		
Меньшая исходная МКОЗ		Наличие ОНЭС исх.
Более высокая исходная ЦТС	Крупные (> 500 мкм) ИРК фин.	Наличие ОНЭС исх. Наличие ГРФ исх. и фин.
<i>Профиль с благоприятными морфофункциональными исходами терапии</i>		
Меньшая финальная ЦТС		Крупные (> 500 мкм) ИРК исх.
<i>Профиль с неблагоприятными морфофункциональными исходами терапии</i>		
Меньшая финальная МКОЗ	Крупные (> 500 мкм) ИРК исх.	Наличие ГРФ исх. и фин. Крупные (> 500 мкм) ИРК фин.

*Учитывались только корреляции с $r \geq 0,7$ и $p < 0,05$

С учетом выявленных клинически значимых корреляций уровня ряда цитокинов/хемокинов с параметрами, ассоциированными с неблагоприятным профилем, характеристика данного профиля может быть дополнена повышенным интраокулярным уровнем IL-7, IL-15 и VEGF-A.

Таким образом, мы выделили два морфофункциональных профиля, объединяющих исходные и финальные структурные, микроваскулярные и иммунологические характеристики:

1. *«Благоприятный морфофункциональный профиль»* характеризуется сравнительно более высоким объемом перфузии, а также исходным наличием крупных кист.

2. *«Неблагоприятный морфофункциональный профиль»* характеризуется исходным наличием отслойки НЭС и ГРФ, сохранением крупных ИРК и ГРФ в долгосрочной (96 нед.) перспективе, а также увеличением концентраций IL-7, IL-15 и VEGF-A во внутриглазной жидкости.

ВЫВОДЫ

1. Анализ долгосрочных результатов применения анти-VEGF терапии у 145 глаз с клинически значимым ДМО (как ранее не получавших интравитреальную терапию, так и после переключения с ГКС) свидетельствует о клинически значимом морфофункциональном ответе: повышение МКОЗ с $0,2 \pm 0,25$ до $0,62 \pm 0,28$, снижение ЦТС с $397,36 \pm 100,9$ мкм до $252,33 \pm 46,9$ мкм и повышение МКОЗ с $0,38 \pm 0,22$ на 20 нед. до $0,65 \pm 0,28$, снижение ЦТС с $356,34 \pm 52,9$ мкм на 20 нед. до $240,6 \pm 46,9$ мкм, соответственно.

2. Группа монотерапии анти-VEGF характеризовалась статистически значимым повышением сосудистой плотности и объема перфузии к 96 нед.: с $12,33 \pm 3,86$ мм до $13,98 \pm 0,15$ мм (на 13,4%) и с $29,80 \pm 10,85$ мм до $32,89 \pm 0,15$ мм (на 10,4%), соответственно, при этом показатель объема перфузии был обратно взаимосвязан с отсутствием ответа на терапию в этой же группе ($r = -0,91$, $p < 0,05$), что может указывать на важность ОКТА-мониторинга при проведении анти-VEGF терапии.

3. Идентифицированы наиболее значимые характеристики, ассоциированные с исходными функциональными и морфологическими параметрами, которые могут использоваться на этапе диагностики для комплексной оценки исходной степени тяжести заболевания: ОНЭС исходно ($r = -0,84$), объем перфузии исходно ($r = 0,74$) (с исходной МКОЗ), ОНЭС исходно ($r = 0,91$), ГРФ исходно ($r = 0,78$), ГРФ финально ($r = 0,84$) (с исходной ЦТС); а к наиболее значимым характеристикам, взаимосвязанным с финальными МКОЗ и ЦТС, т.е. влияющим на прогноз терапии, относятся: ИРК более 500 мкм финально ($r = -0,72$) и ГРФ исходно ($r = -0,87$) (с финальной МКОЗ).

4. На основании комплекса структурных и гемодинамических биомаркеров, лежащих в основе разработанных критериев тяжести диабетического макулярного отека, определена взаимосвязь степени тяжести макулярного отека со сроками наступления ответа на терапию. С медленным ответом ассоциирован прогрессирующий макулярный отек (в 45,45% глаз), с отсутствием ответа — тяжелый (в 32,72%).

5. Развитие ДМО ассоциировано с интраокулярным повышением уровня цитокинов, обладающих провоспалительными и ангиогенными свойствами: IL-8, IP-10, MCP-1, PDGF-AA, FRACTALKINE, VEGF-A, MIP-1 β , IL-15, IL-7, IL-6. Интравитреальная терапия как с применением анти-VEGF агента афлиберцепта, так и ГКС имплантата дексаметазона наряду с улучшением морфофункциональных показателей сопровождается

значимым снижением концентраций изученных цитокинов во внутриглазной жидкости в динамике через три месяца.

6. Наиболее клинически значимыми иммунологическими биомаркерами, коррелирующими с отсутствием ответа на терапию, являются повышенные концентрации IL-8, MCP-1, GROA, FRACTALKINE, VEGF-A, IL-15, IL-7, IL-6. Наличие ОНЭС и ГРФ статистически значимо взаимосвязано с уровнем IL-15 ($r = 0,89$) и VEGF-A ($r = 0,78$), IL-15 ($r = 0,81$), IL-7 ($r = 0,86$).

7. На основании анализа исходных и финальных структурных, микроваскулярных и иммунологических характеристик можно выделить два морфофункциональных профиля: благоприятный и неблагоприятный. Первый характеризуется исходно сравнительно высоким уровнем перфузии на уровне поверхностного капиллярного сплетения по данным ОКТА, а второй — исходным наличием ОНЭС, ГРФ, увеличением концентраций IL-7, IL-15 и VEGF-A во внутриглазной жидкости, сохранением крупных ИРК и ГРФ в долгосрочной (96 нед.) перспективе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании полученных результатов нами предложен алгоритм выбора тактики ведения пациента с клинически значимым ДМО (рис. 45).

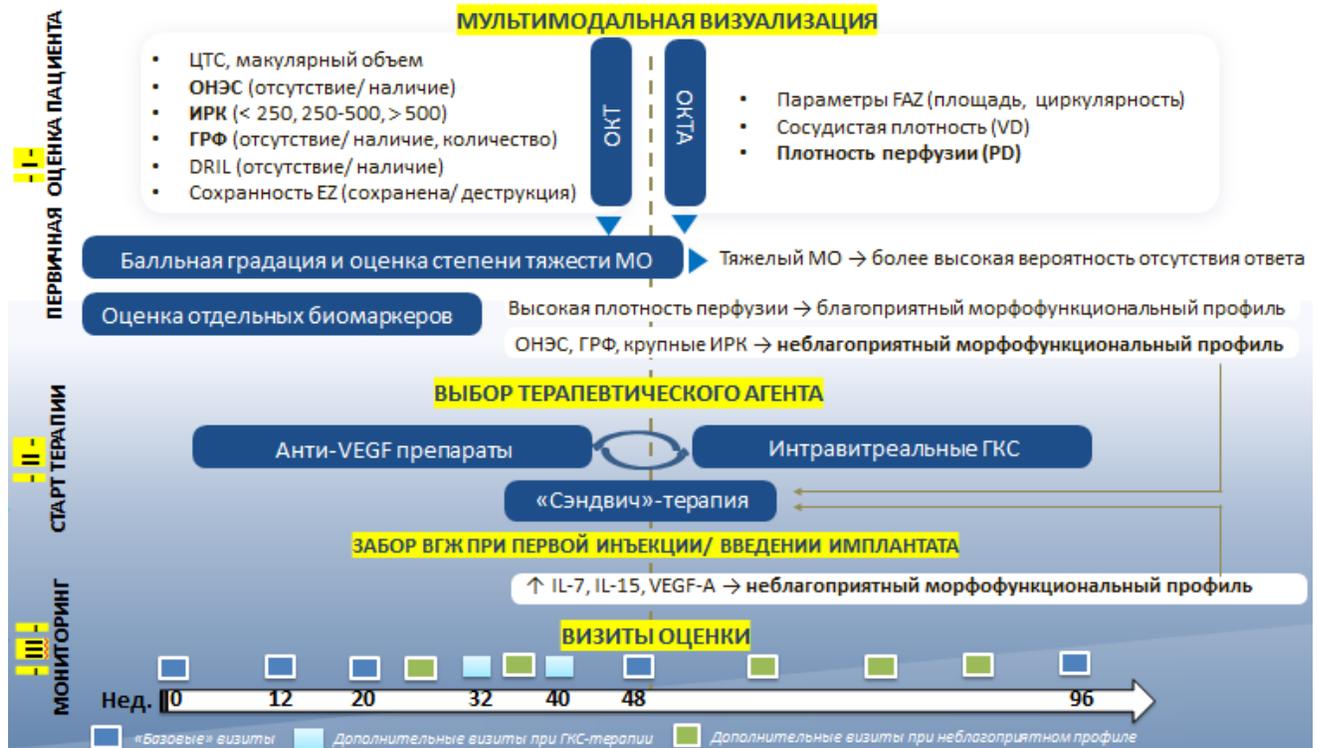


Рис. 45. Алгоритм выбора тактики ведения пациента с клинически значимым ДМО

I этап. Первичная оценка пациента. Рекомендовано проведение мультимодальной визуализации с использованием методов спектральной ОКТ и ОКТА с оценкой определенного спектра биомаркеров для балльной градации оценки степени тяжести ДМО и последующего прогнозирования вероятности достижения ответа на терапию и формирования представления о морфофункциональном профиле.

II этап. Старт терапии. Возможно начало интравитреальной медикаментозной терапии как с анти-VEGF препарата, так и с ГКС имплантата. При наличии возможности во время первой инъекции ИА / при введении имплантата рекомендовано исследование уровня ЦК/хемокинов для полной характеристики морфофункционального профиля. При наличии неблагоприятного профиля предпочтительно проведение «сэндвич-терапии» с переключением с имплантата ГКС на анти-VEGF препарат в зависимости от результатов мониторинга активности макулярного отека, скорости и степени выраженности ответа.

III этап. Мониторинг. Рекомендуются визиты оценки активности ДМО (с заключением о наличии и типе ответа при повторных визитах) исходно, на 12 нед., 20 нед., 48 нед., 96 нед. В качестве дополнительных «оценочных» визитов при ГКС терапии могут быть включены временные точки на 32 нед. и 40 нед., а при выявлении неблагоприятного морфофункционального профиля рекомендуются более частые визиты с тщательной оценкой степени тяжести ДМО и ответа на терапию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВГЖ — внутриглазная жидкость
ЗГМ — задняя гиалоидная мембрана
ИЦ — индекс циркулярности
ГКС — глюкокортикостероиды
ГлКС — глубокая капиллярная сеть
ГРБ — гематоретинальный барьер
ГРФ — гиперрефлективные фокусы
ДЗН — диск зрительного нерва
ДМО — диабетический макулярный отек
ДР — диабетическая ретинопатия
ИА — ингибитор ангиогенеза
ИРК — интратетинальные кисты
ЛКС — лазерная коагуляция сетчатки
МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения
МО — макулярный отек
НПМ — наружная пограничная мембрана
НЭС — нейроэпителий сетчатки
ОНЭС — отслойка нейроэпителия сетчатки
ОЗ — острота зрения
ОКТ — оптическая когерентная томография
ОКТ-А — оптическая когерентная томография-ангиография
ПДР — пролиферативная диабетическая ретинопатия
ПЭС — пигментный эпителий сетчатки
СД — сахарный диабет
СРЖ — субретинальная жидкость
СТ — стекловидное тело
ФАГ — флуоресцентная ангиография
ФАЗ — фовеолярная аваскулярная зона
ЦК — цитокины
ЦТС — центральная толщина сетчатки
CVI — choroidal vascularization index (индекс сосудистого русла хориоидеи)

- FLT3L — Fms-related tyrosine kinase 3 ligand
- DRIL — disorganization of retina internal layers (дезорганизация внутренних слоев сетчатки)
- EPO — erythropoietin
- ESASO — European School for Advanced Studies in Ophthalmology
- EZ — ellipsoid zone (эллипсоидная зона)
- FAZ — foveolar avascular zone (фовеолярная аваскулярная зона)
- GRO — growth-regulated protein
- IFN α — interferon-alfa
- IL1-RA — interleukin-1 receptor antagonist
- IL-4 — interleukin-4
- IL-6 — interleukin-6
- IL-7 — interleukin-7
- IL-8/CXCL8 — interleukin-8 / chemokine (C-X-C motif) ligand-8
- IL-10 — interleukin-10
- IL-15 — interleukin-15
- IL-18 — interleukin-18
- IP-10 / CXCL10 — interferon-inducible protein-10 / chemokine (C-X-C motif) ligand-10
- IS/OS — соединение внутренних и наружных сегментов фоторецепторов
- MCP-1 / CCL2 — monocyte chemoattractant protein-1
- MIF — macrophage migration inhibitory factor
- PD — perfusion density (плотность перфузии)
- PDGF-AA — platelet-derived growth factor-AA
- PGF — placental growth factor
- sICAM-1 — soluble intercellular adhesion molecule 1
- SSPiM — suspended scattering particles in motion
- sVEGF-R — soluble VEGF receptor
- T & E — treat & extend («лечи и продлевай»)
- VD — vascular density (сосудистая плотность)
- VEGF — vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Будзинская М.В., Фурсова А.Ж., Педанова Е.К. Специфические биомаркеры ответа на антиангиогенную терапию // Вестник офтальмологии. — 2020. — Т. 136. — № 2. — С. 117–124.
2. Дуржинская М.Х., Будзинская М.В., Халатян А.С. и др. Взаимосвязь морфологических параметров и функциональных показателей у пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне антиангиогенной терапии // Современные технологии в офтальмологии. — 2020. — № 1 (32). — С. 314–318.
3. Липатов Д.В., Лышканец О.И. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы // Вестник офтальмологии. — 2019. — Т. 135. — № 4. — С. 128.
4. Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии // Медицинская иммунология. — 2020. — Т. 22. — № 2. — С. 301–310.
5. Павлов В.Г., Будзинская М.В., Петрачков Д.В. и др. Анализ ОКТ-биомаркеров на старте антиангиогенной терапии ДМО // Современные технологии в офтальмологии. — 2020. — № 4 (35). — С. 98–99.
6. Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический. Клинические рекомендации (проект). — URL: <http://avo-portal.ru/doc/fkr> (дата обращения 29.12.2022).
7. Abraham J.R., Wykoff C.C., Arepalli S., Lunasco L., Yu H.J., Hu M., Reese J., Srivastava S.K., Brown D.M., Ehlers J.P. Aqueous Cytokine Expression and Higher Order OCT Biomarkers: Assessment of the Anatomic-Biologic Bridge in the IMAGINE DME Study // Am. J. Ophthalmol. — 2021. — Vol. 222. — P. 328–339. — doi: 10.1016/j.ajo.2020.08.047.
8. Agrawal R., Gupta P., Tan K.A., Cheung C.M., Wong T.Y., Cheng C.Y. Choroidal vascularity index as a measure of vascular status of the choroid: Measurements in healthy eyes from a population-based study // Sci. ReP. — 2016. — Vol. 6. — P. 21090. — doi: 10.1038/srep21090.
9. Akil H., Karst S., Heisler M., Etminan M., Navajas E., Maberley D. Application of optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a comprehensive review // Can. J. Ophthalmol. — 2019. — Vol. 54. — № 5. — P. 519–528.

10. Al Faran A., Mousa A., Al Shamsi H., Al Gaeed A., Ghazi N.G. Spectral domain optical coherence tomography predictors of visual outcome in diabetic cystoid macular edema after bevacizumab injection // *Retina*. — 2014. — Vol. 34. — № 6. — P. 1208–1215. — doi: 10.1097/IAE.0000000000000059.
11. Al-Sheikh M., Akil H., Pfau M. et al. Sweptsources OCT angiography imaging of the foveal avascular zone and macular capillary network density in diabetic retinopathy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. — 2016. — Vol. 57. — P. 3907–3913.
12. Amoaku W.M., Ghanchi F., Bailey C., Banerjee S., Banerjee S., Downey L., Gale R., Hamilton R., Khunti K., Posner E., Quhill F., Robinson S., Setty R., Sim D., Varma D., Mehta H. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working Group // *Eye (Lond)*. — 2020. — Vol. 34. — Suppl 1. — P. 1–51. — doi: 10.1038/s41433-020-0961-6.
13. Amoaku W.M., Saker S., Stewart E.A. A review of therapies for diabetic macular oedema and rationale for combination therapy // *Eye (Lond)*. — 2015. — Vol. 29. — № 9. — P. 1115–1130. — doi: 10.1038/eye.2015.110.
14. Arimura N., Otsuka H., Yamakiri K., Sonoda Y., Nakao S., Noda Y., Hashiguchi T., Maruyama I., Sakamoto T. Vitreous mediators after intravitreal bevacizumab or triamcinolone acetonide in eyes with proliferative diabetic retinopathy // *Ophthalmology*. — 2009. — Vol. 116. — P. 921–926.
15. Ashraf M., Sampani K., Rageh A., Silva P.S., Aiello L.P., Sun J.K. Interaction between the distribution of diabetic retinopathy lesions and the Association of Optical Coherence Tomography Angiography scans with diabetic retinopathy severity // *JAMA Ophthalmol*. — 2020. — Vol. 138. — P. 1291.
16. Atchison E., Barkmeier A. The role of systemic risk factors in diabetic retinopathy // *Curr. Ophthalmol. Rep*. — 2016. — Vol. 4. — № 2. — P. 84–89.
17. Balaratnasingam C., Inoue M., Ahn S. et al. Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion // *Ophthalmology*. — 2016. — Vol. 123. — P. 2352–2367.
18. Bolz M., Schmidt-Erfurth U., Deak G., Mylonas G., Kriechbaum K., Scholda C. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. — Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema // *Ophthalmology*. — 2009. — Vol. 116. — № 5. — P. 914–920. — doi: 10.1016/j.opht.2008.12.039.

19. Borrelli E., Grosso D., Barresi C., Lari G., Sacconi R., Senni C., Querques L., Bandello F., Querques G. Long-Term Visual Outcomes and Morphologic Biomarkers of Vision Loss in Eyes With Diabetic Macular Edema Treated With Anti-VEGF Therapy // *Am. J. Ophthalmol.* — 2022. — Vol. 235. — P. 80–89. — doi: 10.1016/j.ajo.2021.09.002.
20. Boyer D.S., Yoon Y.H., Belfort R. Jr, Bandello F., Maturi R.K., Augustin A.J. et al. Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema // *Ophthalmology.* — 2014. — Vol. 121. — № 10. — P. 1904–1914.
21. Bressler S.B., Ayala A.R., Bressler N.M., Melia M., Qin H., Ferris F.L. et al. Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment // *JAMA Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 134. — № 3. — P. 278–285.
22. Brown D.M., Emanuelli A., Bandello F., Barranco J.J.E., Figueira J., Souied E., Wolf S., Gupta V., Ngah N.F., Liew G. et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema // *Am. J. Ophthalmol.* — 2022. — Vol. 238. — P. 157–172.
23. Brown D.M., Nguyen Q.D., Marcus D.M., Boyer D.S., Patel S., Feiner L., Schlottmann P.G., Rundle A.C., Zhang J., Rubio R.G. et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: The 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE // *Ophthalmology.* — 2013. — Vol. 120. — P. 2013–2022.
24. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V., Holz F.G., Boyer D.S., Midena E., Heier J.S., Terasaki H., Kaiser P.K., Marcus D.M. et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies // *Ophthalmology.* — 2015. — Vol. 122. — P. 2044–2052.
25. Brown D.M., Wolf S., Garweg J., Bandello F., Emanuelli A., Barranco J.J.E., Figueira J., Gupta V., Ngah N.F., Liew G. et al. Brolucizumab for the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: 52-week results from the KITE and KESTREL studies // *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2021. — Vol. 62. — P. 1045.
26. Browning D.J., Altaweel M.M., Bressler N.M. et al. Diabetic retinopathy clinical research Network. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? // *Am. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 146. — P. 649–655.
27. Busch C., Wakabayashi T., Sato T., Fukushima Y., Hara C., Shiraki N. et al. Retinal microvasculature and visual acuity after intravitreal aflibercept in diabetic macular edema: an

optical coherence tomography angiography study // *Sci. ReP.* — 2019. — Vol. 9. — № 1. — P. 1561–1569.

28. Califf R.M. Biomarker definitions and their applications // *Exp. Biol. Med.* — 2018. — Vol. 243. — № 3. — P. 213–221.

29. Călugăru D., Călugăru M. Aflibercept in diabetic macular edema refractory to previous bevacizumab: outcomes and predictors of success // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 256. — № 7. — P. 1353–1354.

30. Campochiaro P.A., Wykoff C.C., Shapiro H., Rubio R.G., Ehrlich J.S. Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema // *Ophthalmology.* — 2014. — Vol. 121. — № 9. — P. 1783–1789.

31. Cavalleri M., Cicinelli M.V., Parravano M., Varano M., De Geronimo D., Sacconi R., Bandello F., Querques G. Prognostic role of optical coherence tomography after switch to dexamethasone in diabetic macular edema // *Acta Diabetol.* — 2020. — Vol. 57. — № 2. — P. 163–171. — doi: 10.1007/s00592-019-01389-4.

32. Chakraborty D., Sheth J.U., Boral S., Sinha T.K. Off-label intravitreal brolocizumab for recalcitrant diabetic macular edema: A real-world case series // *Am. J. Ophthalmol. Case ReP.* — 2021. — Vol. 24. — P. 101197.

33. Chatziralli I., Theodosiadis P., Parikakis E., Dimitriou E., Xirou T., Theodosiadis G., Kabanarou S.A. Dexamethasone Intravitreal Implant in Diabetic Macular Edema: Real-Life Data from a Prospective Study and Predictive Factors for Visual Outcome // *Diabetes Ther.* — 2017. — Vol. 8. — № 6. — P. 1393–1404. — doi: 10.1007/s13300-017-0332-x.

34. Chang-Lin J.E., Attar M., Acheampong A.A., Robinson M.R., Whitcup S.M., Kuppermann B.D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2011. — Vol. 52. — № 1. — P. 80–86.

35. Chauhan M.Z., Rather P.A., Samarah S.M., Elhusseiny A.M., Sallam A.B. Current and Novel Therapeutic Approaches for Treatment of Diabetic Macular Edema // *Cells.* — 2022. — Vol. 11. — № 12. — P. 1950. — doi: 10.3390/cells11121950.

36. Chen Y., Chauhan S.K., Tan X., Dana R. Interleukin-7 and -15 maintain pathogenic memory Th17 cells in autoimmunity // *J. Autoimmun.* — 2017. — Vol. 77. — P. 96–103. — doi: 10.1016/j.jaut.2016.11.003.

37. Chua J., Sim R., Tan B., Wong D., Yao X., Liu X. et al. Optical coherence tomography angiography in diabetes and diabetic retinopathy // *J. Clin. Med.* — 2020. — Vol. 9. — № 6. — P. 1723.
38. Chung Y.R., Kim Y.H., Ha S.J., Byeon H.E., Cho C.H., Kim J.H., Lee K. Role of Inflammation in Classification of Diabetic Macular Edema by Optical Coherence Tomography // *J. Diabetes Res.* — 2019. — Vol. 20. — P. 8164250. — doi: 10.1155/2019/8164250.
39. Ciulla T.A., Hussain R.M., Ciulla L.M., Sink B., Harris A. Ranibizumab for diabetic macular edema refractory to multiple prior treatments // *Retina.* — 2016. — Vol. 36. — № 7. — P. 1292–1297.
40. Crincoli E., Colantuono D., Miere A., Zhao Z., Ferrara S., Souied E.H. Perivenular capillary rarefaction in diabetic retinopathy: inter-device characterization and association to clinical staging // *Ophthalmology Science.* — 2023. — Vol. 100269. — <https://doi.org/10.1016/j.xops.2023.100269>.
41. Curry B.A., Sanfilippo P.G., Chan S., Hewitt A.W., Verma N. Clinical Outcomes of a Treat and Extend Regimen with Intravitreal Aflibercept Injections in Patients with Diabetic Macular Edema: Experience in Clinical Practice // *Ophthalmol. Ther.* — 2020. — Vol. 9. — № 1. — P. 87–101. — doi: 10.1007/s40123-019-00224-x.
42. Daruich A., Matet A., Moulin A., Kowalczyk L., Nicolas M., Sellam A., Rothschild P.R., Omri S., Gélizé E., Jonet L., Delaunay K., De Kozak Y., Berdugo M., Zhao M., Crisanti P., Behar-Cohen F. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface // *Prog. Retin. Eye Res.* — 2018. — Vol. 63. — P. 20–68. — doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006.
43. Das A., McGuire P.G., Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets // *Ophthalmology.* — 2015. — Vol. 122. — № 7. — P. 1375–1394. — doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.024.
44. Das R., Spence G., Hogg R.E., Stevenson M., Chakravarthy U. Disorganization of Inner Retina and Outer Retinal Morphology in Diabetic Macular Edema // *JAMA Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 136. — № 2. — P. 202–208. — doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6256.
45. Deák G.G., Bolz M., Ritter M. et al. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2010. — Vol. 51. — P. 6710–6714.
46. de Freitas L.G.A., Isaac D.L.C., Abud M.B., Segundo A.D.S.Q., Barros M.L.A., de Albuquerque G.C.M., Guimarães B.D.A., de Moraes C.N.L., de Ávila M.P. Analysis of cytokines

in the aqueous humor during intravitreal Ranibizumab treatment of diabetic macular edema // *Sci. Rep.* — 2021. — Vol. 11. — № 1. — P. 23981. — doi: 10.1038/s41598-021-03433-2.

47. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman M.J., Aiello L.P., Beck R.W., Bressler N.M., Bressler S.B., Edwards A.R., Ferris F.L. 3rd, Friedman S.M., Glassman A.R., Miller K.M., Scott I.U., Stockdale C.R., Sun J.K. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema // *Ophthalmology.* — 2010. — Vol. 117. — № 6. — P. 1064–1077.e35. — doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.031.

48. Distefano L.N., Garcia-Arumi J., Martinez-Castillo V., Boixadera A. Combination of Anti-VEGF and Laser Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: A Review // *J. Ophthalmol.* — 2017. — Vol. 2017. — P. 2407037.

49. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report No 1 // *Arch. Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 103. — P. 1796–1806.

50. Eleiwa K.T., Bayoumy A., Elhousseiny M.A., Gamil K., Sharawy A. Longitudinal analysis of subfoveal choroidal thickness after panretinal laser photocoagulation in diabetic retinopathy using swept-source optical coherence tomography // *Rom. J. Ophthalmol.* — 2020. — Vol. 64. — P. 285–291.

51. Elman M.J., Aiello L.P., Beck R.W., Bressler N.M., Bressler S.B., Edwards A.R. et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema // *Ophthalmology.* — 2010. — Vol. 117. — P. 1064–1077.

52. Elman M.J., Ayala A., Bressler N.M., Browning D., Flaxel C.J., Glassman A.R., Jampol L.M., Stone T.W. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results // *Ophthalmology.* — 2015. — Vol. 122. — P. 375–381.

53. Everett L.A., Paulus Y.M. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema // *Curr. Diab. Rep.* — 2021. — Vol. 21. — № 9. — P. 35. — doi: 10.1007/s11892-021-01403-6.

54. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) // Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US), 2016; Co-published by

National Institutes of Health (US), Bethesda (MD). — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/> (access 28.01.2023).

55. Felfeli T., Juncal V.R., Hillier R.J., Mak M.Y.K., Wong D.T., Berger A.R., Kohly R.P., Kertes P.J., Eng K.T., Boyd S.R., Altomare F., Giavedoni L.R., Muni R.H. Aqueous Humor Cytokines and Long-Term Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema // *Am. J. Ophthalmol.* — 2019. — Vol. 206. — P. 176–183. — doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.002.

56. Felfeli T., Katsnelson G., Kiss A., Plumtre L., Paterson J.M., Ballios B.G., Mandelcorn E.D., Glazier R.H., Brent M.H., Wong D.T. Prevalence and predictors for being unscreened for diabetic retinopathy: a population-based study over a decade // *Can. J. Ophthalmol.* — 2022. — Vol. 13. — S0008-4182(22)00119-3. — doi: 10.1016/j.jcjo.2022.04.002.

57. Fine B.S., Brucker A.J. Macular edema and cystoid macular edema // *Am. J. Ophthalmol.* — 1981. — Vol. 92. — P. 466–481.

58. Frank R.N., Amin R.H., Elliott D., Puklin J.E., Abrams G.W. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in epiretinal and choroidal neovascular membranes // *Am. J. Ophthalmol.* — 1996. — Vol. 122. — № 3. — P. 393–403.

59. Frank R., Hargreaves R. Clinical biomarkers in drug discovery and development // *Nat Rev Drug Discov.* — 2003. — Vol. 2. — № 7. — P. 566–580.

60. Funatsu H., Yamashita H., Ikeda T. et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema // *Ophthalmology.* — 2003. — Vol. 110. — P. 1690–1696. — doi: 10.1016/S0161-6420(03)00568-2.

61. Funatsu H., Noma H., Mimura T., Eguchi S., Hori S. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema // *Ophthalmology.* — 2009. — Vol. 116. — № 1. — P. 73–79. — doi: 10.1016/j.optha.2008.09.037.

62. Furino C., Boscia F., Reibaldi M., Alessio G. Intravitreal Therapy for Diabetic Macular Edema: An Update // *J. Ophthalmol.* — 2021. — Vol. 2021. — 6654168.60

63. Garweg J.G. A Randomized, Double-Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KITE) // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* — 2020. — Vol. 237. — P. 450–453.

64. Giocanti-Aurégan A., Hrarat L., Qu L.M. et al. Functional and anatomical outcomes in patients with serous retinal detachment in diabetic macular edema treated with ranibizumab // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2017. — Vol. 58. — P. 797–800.
65. Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence // *Diabetologia.* — 2019. — Vol. 62. — № 1. — P. 3–16.
66. He Y., Ren X.J., Hu B.J., Lam W.C., Li X.R. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema // *BMC Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 21. — № 18 (1). — P. 21.
67. Hee M.R., Puliafito C.A., Wong C. et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography // *Arch. Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 113. — P. 1019–1029.
68. Hillier R.J., Ojaimi E., Wong D.T., Mak M.Y.K., Berger A.R., Kohly R.P., Kertes P.J., Forooghian F., Boyd S.R., Eng K., Altomare F., Giavedoni L.R., Nisenbaum R., Muni R.H. Aqueous humor cytokine levels as biomarkers of disease severity in diabetic macular edema // *Retina.* — 2017. — Vol. 37. — № 4. — P. 761–769. — doi: 10.1097/IAE.0000000000001210.
69. Hillier R.J., Ojaimi E., Wong D.T., Mak M.Y.K., Berger A.R., Kohly R.P., Kertes P.J., Forooghian F., Boyd S.R., Eng K., Altomare F., Giavedoni L.R., Nisenbaum R., Muni R.H. Aqueous Humor Cytokine Levels and Anatomic Response to Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macular Edema // *JAMA Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 136. — № 4. — P. 382–388. — doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.0179.
70. Hong K.H., Ryu J., Han K.H. Monocyte chemoattractant protein-1-induced angiogenesis is mediated by vascular endothelial growth factor-A // *Blood.* — 2005. — Vol. 105. — № 4. — P. 1405–1407. — doi: 10.1182/blood-2004-08-3178.
71. Hsieh Y.T., Alam M.N., Le D., Hsiao C.C., Yang C.H., Chao D.L. et al. OCT angiography biomarkers for predicting visual outcomes after ranibizumab treatment for diabetic macular edema // *Ophthalmol Retina.* — 2019. — Vol. 3. — № 1. — P. 826–834.
72. Hui V.W.K., Szeto S.K.H., Tang F., Yang D., Chen H., Lai T.Y.Y., Rong A., Zhang S., Zhao P., Ruamviboonsuk P., Lai C.C., Chang A., Das T., Ohji M., Huang S.S., Sivaprasad S., Wong T.Y., Lam D.S.C., Cheung C.Y. Optical Coherence Tomography Classification Systems for Diabetic Macular Edema and Their Associations With Visual Outcome

and Treatment Responses — An Updated Review // *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila)*. — 2022. — Vol. 11. — № 3. — P. 247–257. — doi: 10.1097/APO.0000000000000468.

73. Hwang T.S., Jia Y., Gao S.S. et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy // *Retina*. — 2015. — Vol. 35. — P. 2371–2376.

74. Ide N., Hirase T., Nishimoto-Hazuku A., Ikeda Y., Node K. Angiotensin II increases expression of IP-10 and the renin-angiotensin system in endothelial cells // *Hypertens Res*. — 2008. — Vol. 31. — № 6. — P. 1257–1267. — doi: 10.1291/hypres.31.1257.

75. Ichiyama Y., Sawada O., Mori T., Fujikawa M., Kawamura H., Ohji M. — The effectiveness of vitrectomy for diffuse diabetic macular edema may depend on its preoperative optical coherence tomography pattern // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 254. — № 8. — P. 1545–1551. — doi: 10.1007/s00417-015-3251-4.

76. Imazeki M., Noma H., Yasuda K., Motohashi R., Goto H., Shimura M. Anti-VEGF Therapy Reduces Inflammation in Diabetic Macular Edema // *Ophthalmic Res*. — 2021. — Vol. 64. — № 1. — P. 43–49. — doi: 10.1159/000508953.

77. Jeon S., Lee W.K. Effect of intravitreal triamcinolone in diabetic macular edema unresponsive to intravitreal bevacizumab // *Retina*. — 2014. — Vol. 34. — № 8. — P. 1606–1611. — doi: 10.1097/IAE.0000000000000109.

78. Johannesen S.K., Viken J.N., Vergmann A.S. et al. Optical coherence tomography angiography and microvascular changes in diabetic retinopathy: a systematic review // *Acta Ophthalmol.* — 2019. — Vol. 97. — P. 7–14.

79. Joltikov K.A., Sesi C.A., de Castro V.M., Davila J.R., Anand R., Khan S.M., Farbman N., Jackson G.R., Johnson C.A., Gardner T.W. Disorganization of Retinal Inner Layers (DRIL) and Neuroretinal Dysfunction in Early Diabetic Retinopathy // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2018. — Vol. 59. — № 13. — P. 5481–5486. — doi: 10.1167/iovs.18-24955.

80. Jonas J.B., Jonas R.A., Neumaier M., Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema // *Retina*. — 2012. — Vol. 32. — № 10. — P. 2150–2157. — doi: 10.1097/IAE.0b013e3182576d07.

81. Jung J.J., Lim S.Y., Chan X., Sadda S.R., Hoang Q.V. Correlation of Diabetic Disease Severity to Degree of Quadrant Asymmetry in En Face OCTA Metrics // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2022. — Vol. 63. — № 9. — P. 12. — doi: 10.1167/iovs.63.9.12.

82. Jung Y.H., Lee Y. Efficacy of vitrectomy combined with an intraoperative dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema // *Acta Diabetol.* — 2019. — Vol. 56. — № 6. — P. 691–696.
83. Kaoual H., Zhioua Braham I., Boukari M., Zhioua R. Evaluation of the effect of the severity of diabetic retinopathy on microvascular abnormalities and vascular density using optical coherence tomography angiography // *Acta Diabetol.* — 2021. — Vol. 58. — № 12. — P. 1683–1688. — doi: 10.1007/s00592-021-01774-y.
84. Kim K.T., Kim D.Y., Chae J.B. Association between hyperreflective foci on spectral domain optical coherence tomography and early recurrence of diabetic macular edema after intravitreal dexamethasone implantation // *J. Ophthalmology.* — 2019. — Vol. 2019. — № 3459164.
85. Korobelnik J.F., Do D.V., Schmidt-Erfurth U., Boyer D.S., Holz F.G., Heier J.S., Midena E., Kaiser P.K., Terasaki H., Marcus D.M. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema // *Ophthalmology.* — 2014. — Vol. 121. — P. 2247–2254.
86. Korobelnik J.-F., Lu C., Katz T.A. et al. Effect of baseline subretinal fluid on treatment outcomes in VIVID-DME and VISTA-DME studies // *Ophthalmol. Retina.* 2019. — Vol. 3. — P. 663–669.
87. Koushan K., Eshtiaghi A., Fung P., Berger A.R., Chow D.R. Treatment of Diabetic Macular Edema with Aflibercept and Micropulse Laser (DAM Study) // *Clin. Ophthalmol.* — 2022. — Vol. 8. — № 16. — P. 1109–1115. — doi: 10.2147/OPHTH.S360869. — PMID: 35422607; PMCID: PMC9005121.
88. Kuroiwa D.A.K., Malerbi F.K., Regatieri C.V.S. New Insights in Resistant Diabetic Macular Edema // *Ophthalmologica.* — 2021. — Vol. 244. — № 6. — P. 485–494. — doi: 10.1159/000516614.
89. Kwon J.W., Jee D. Aqueous humor cytokine levels in patients with diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment // *PLoS One.* — 2018. — Vol. 13. — № 9. — P. 0203408. — doi: 10.1371/journal.pone.0203408.
90. Kwon J.W., Oh J. Aqueous Humor Analyses in Patients with Diabetic Retinopathy Who Had Undergone Panretinal Photocoagulation // *J. Diabetes Res.* — 2022. — Vol. 1897344. — doi: 10.1155/2022/1897344.

91. Lee H., Jang H., Choi Y.A. et al. Association between soluble CD14 in the aqueous humor and hyperreflective foci on optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2018. — Vol. 59. — P. 715–721.
92. Liang M.C., Vora R.A., Duker J.S., Reichel E. Solid-appearing retinal cysts in diabetic macular edema: a novel optical coherence tomography finding // *Retin Cases Brief ReP.* — 2013. — Vol. 7. — № 3. — P. 255–258. — doi: 10.1097/ICB.0b013e31828eef49.
93. Lim S.W., Bandala-Sanchez E., Kolic M. et al. — The Influence of Intravitreal Ranibizumab on Inflammation-associated Cytokine Concentrations in Eyes With Diabetic Macular Edema // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2018. — Vol. 59. — № 13. — P. 5382–5390. — doi 10.1167/iovs.17-23325.
94. Liu S., Wang D., Chen F., Zhang X. Hyperreflective foci in OCT image as a biomarker of poor prognosis in diabetic macular edema patients treating with Conbercept in China // *BMC Ophthalmol.* — 2019. — Vol. 19. — № 1. — P. 157. — doi: 10.1186/s12886-019-1168-0.
95. Madjedi K., Pereira A., Ballios B.G., Arjmand P., Kertes P.J., Brent M., Yan P. Switching between anti-VEGF agents in the management of refractory diabetic macular edema: A systematic review // *Surv Ophthalmol.* — 2022. — Vol. 67. — № 5. — P. 1364–1372. — doi: 10.1016/j.survophthal.2022.04.001.
96. Mao J., Zhang S., Zheng Z., Deng X., Liu C., Chen Y., Zhao S., Zhang Y., Shen L. Prediction of anti-VEGF efficacy in diabetic macular oedema using intraocular cytokines and macular optical coherence tomography // *Acta Ophthalmol.* — 2022. — Vol. 100. — № 4. — P. 891–898. — doi: 10.1111/aos.15008.
97. Markan A., Agarwal A., Arora A., Bazgain K., Rana V., Gupta V. Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema // *Ther. Adv. Ophthalmol.* — 2020. — Vol. 4. — № 12. — 2515841420950513. — doi: 10.1177/2515841420950513.
98. Martinho A.C., Marques I.P., Messias A.L., Santos T., Madeira M.H., Sousa D.C. et al. — Ocular and systemic risk markers for development of macular edema and proliferative retinopathy in type 2 diabetes: a 5-year longitudinal study // *Diabetes Care.* — 2021. — Vol. 44. — № 1. — P. 12–14.
99. Marques I.P., Madeira M.H., Messias A.L., Martinho A.C.V., Santos T., Sousa D.C. et al. Different retinopathy phenotypes in type 2 diabetes predict retinopathy progression // *Acta Diabetol.* — 2021. — Vol. 58. — P. 197–205.

100. Massin P., Bandello F., Garweg J.G., Hansen L.L., Harding S.P., Larsen M., Mitchell P., Sharp D., Wolf-Schnurrbusch U.E., Gekkieva M. et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study // *Diabetes Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 2399–2405.
101. Mastropasqua R., D'Aloisio R., Di Nicola M., Di Martino G., Lamolinara A., Di Antonio L., Tognetto D., Toto L. Relationship between aqueous humor cytokine level changes and retinal vascular changes after intravitreal aflibercept for diabetic macular edema // *Sci. Rep.* 2018. — Vol. 8. — № 1. — P. 16548. — doi: 10.1038/s41598-018-35036-9.
102. Maturi R.K., Bleau L., Saunders J., Mubasher M., Stewart M.W. A 12-Month, Single-Masked, Randomized Controlled Study of Eyes with Persistent Diabetic Macular Edema after Multiple Anti-Vegf Injections to Assess the Efficacy of the Dexamethasone-Delayed Delivery System as an Adjunct to Bevacizumab Compared with Continued Bevacizumab Monotherapy // *Retina*. — 2015. — Vol. 35. — P. 1604–1614.
103. Maturi R.K., Glassman A.R., Liu D., Beck R.W., Bhavsar A.R., Bressler N.M., Jampol L.M., Melia M., Punjabi O.S., Salehi-Had H., Sun J.K.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial // *JAMA Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 136. — № 1. — P. 29–38. — doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4914.
104. Mengus C., Le Magnen C., Trella E. et al. Elevated levels of circulating IL-7 and IL-15 in patients with early stage prostate cancer // *J. Transl. Med.* — 2011. — Vol. 9. — P. 162. — <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-162>.
105. Minaker S.A., Mason R.H., Lahaie Luna G., Farahvash A., Garg A., Bhambra N., Bapat P., Muni R.H. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in diabetic macular oedema: a systematic review and meta-analysis // *Acta Ophthalmol.* — 2022. — Vol. 100. — № 1. — P. 53–70. — doi: 10.1111/aos.14891.
106. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U., Lang G.E., Massin P., Schlingemann R.O., Sutter F., Simader C., Burian G., Gerstner O. et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema // *Ophthalmology*. — 2011. — Vol. 118. — P. 615–625.

107. Moein H.-R., Novais E.A., Rebhun C.B. et al. Optical coherence tomography angiography to detect macular capillary ischemia in patients with inner retinal changes after resolved diabetic macular edema // *Retina*. — 2018. — Vol. 38. — P. 2277–2284.
108. Moon B.G., Lee J.Y., Yu H.G., Song J.H., Park Y.H., Kim H.W., Ji Y.S., Chang W., Lee J.E., Oh J., Chung I. Efficacy and Safety of a Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema at Tertiary Centers in Korea // *J. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 2016. — P. 9810270. — doi: 10.1155/2016/9810270.
109. Morioka M., Takamura Y., Yamada Y., Matsumura T., Gozawa M., Inatani M. Flare levels after intravitreal injection of ranibizumab, aflibercept, or triamcinolone acetonide for diabetic macular edema // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 256. — № 12. — P. 2301–2307.
110. Murakami T., Nishijima K., Akagi T. et al. Optical coherence tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2012. — Vol. 53. — P. 1506–1511.
111. Nadri G., Saxena S., Stefanickova J., Ziak P., Benacka J., Gilhotra J.S., Kruzliak P. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy // *J. Diabetes Complications*. — 2019. — Vol. 33. — № 8. — P. 550–553. — doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.05.006.
112. Nesper P.L., Roberts P.K., Onishi A.C., Chai H., Liu L., Jampol L.M. et al. Quantifying microvascular abnormalities with increasing severity of diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2017. — Vol. 58. — № 6. — P. 307–315.
113. Nicholson L., Ramu J., Triantafyllopoulou I. et al. Diagnostic accuracy of disorganization of the retinal inner layers in detecting macular capillary non-perfusion in diabetic retinopathy // *Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 43. — P. 735–741.
114. Nishijima K., Murakami T., Hirashima T., Uji A., Akagi T., Horii T., Ueda-Arakawa N., Muraoka Y., Yoshimura N. Hyperreflective foci in outer retina predictive of photoreceptor damage and poor vision after vitrectomy for diabetic macular edema // *Retina*. — 2014. — Vol. 34. — № 4. — P. 732–740. — doi: 10.1097/IAE.0000000000000005.
115. Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M., Boyer D.S., Patel S., Feiner L., Gibson A., Sy J., Rundle A.C., Hopkins J.J. et al. Ranibizumab for diabetic macular edema:

Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE // *Ophthalmology*. — 2012. — Vol. 119. — P. 789–801.

116. Noma H., Mimura T., Yasuda K., Motohashi R., Kotake O., Shimura M. Aqueous Humor Levels of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor and Inflammatory Factors in Diabetic Macular Edema // *Ophthalmologica*. — 2017. — Vol. 238. — № 1-2. — P. 81–88. — doi: 10.1159/000475603.

117. Noma H., Mimura T., Yasuda K., Shimura M. Role of inflammation in diabetic macular edema // *Ophthalmologica*. — 2014. — Vol. 232. — № 3. — P. 127–135.

118. Noma H., Yasuda K., Shimura M. Involvement of Cytokines in the Pathogenesis of Diabetic Macular Edema // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — Vol. 22. — № 7. — P. 3427. — doi: 10.3390/ijms22073427.

119. Ogata N., Tombran-Tink J., Jo N., Mrazek D., Matsumura M. Upregulation of pigment epithelium-derived factor after laser photocoagulation // *Am. J. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 132. — P. 427–429.

120. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y., Linnenkamp U., Guariguata L., Cho N.H. et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 2017. — Vol. 128. — P. 40–50.

121. Ota M., Nishijima K., Sakamoto A. et al. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment // *Ophthalmology*. — 2010. — Vol. 117. — P. 1996–2002.

122. Otani A., Takagi H., Oh H., Koyama S., Ogura Y., Matsumura M., Honda Y. Vascular endothelial growth factor family and receptor expression in human choroidal neovascular membranes // *Microvasc Res.* — 2002. — Vol. 64. — № 1. — P. 162–169. — doi: 10.1006/mvre.2002.2407.

123. Panozzo G., Cicinelli M.V., Augustin A.J., Battaglia Parodi M., Cunha-Vaz J., Guarnaccia G., Kodjikian L., Jampol L.M., Jünemann A., Lanzetta P., Löwenstein A., Midena E., Navarro R., Querques G., Ricci F., Schmidt-Erfurth U., Silva R.M.D., Sivaprasad S., Varano M., Virgili G., Bandello F. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: The European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2020. — Vol. 30. — № 1. — P. 8–18. — doi: 10.1177/1120672119880394.

124. Park Y.G., Jee D., Kwon J.W. Aqueous Humor Cytokine Levels in Diabetic Macular Edema Patients with Cotton-Wool Spots // *J. Diabetes Res.* — 2019. — Vol. 2019. — P. 8137417. — doi: 10.1155/2019/8137417.
125. Park Y.G., Choi M.Y., Kwon Jw. Factors associated with the duration of action of dexamethasone intravitreal implants in diabetic macular edema patients // *Sci ReP.* — 2019. — Vol. 9. — P. 19588.
126. Parravano M., Costanzo E., Querques G. Profile of non-responder and late responder patients treated for diabetic macular edema: systemic and ocular factors // *Acta Diabetol.* — 2020. — Vol. 57. — № 8. — P. 911–921.
127. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group // *Arch. Ophthalmol.* — 1985. — Vol. 103. — P. 1796–1806.
128. Podkowinski D., Orłowski-Wimmer E., Zlabinger G., Pollreisz A., Mursch-Edlmayr A.S., Mariacher S., Ring M., Bolz M. Aqueous humour cytokine changes during a loading phase of intravitreal ranibizumab or dexamethasone implant in diabetic macular oedema // *Acta Ophthalmol.* — 2020. — Vol. 98. — № 4. — P. 407–415. — doi: 10.1111/aos.14297.
129. Rahimy E., Shahlaee A., Khan M.A., Ying G.S., Maguire J.I., Ho A.C. et al. Conversion to aflibercept after prior anti-VEGF therapy for persistent diabetic macular edema // *Am. J. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 164. — P. 118–127.
130. Rayess N., Rahimy E., Ying G.S., Bagheri N., Ho A.C., Regillo C.D. et al. Baseline choroidal thickness as a predictor for response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema // *Am. J. Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 159. — № 1. — P. 85–93.
131. Rodríguez F.J., Staurenghi G., Gale R. The role of OCT-A in retinal disease management // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 256. — № 11. — P. 2019–2026.
132. Rodrigues T.M., Marques J.P., Soares M., Simão S., Melo P., Martins A. et al. Macular OCT-angiography parameters to predict the clinical stage of nonproliferative diabetic retinopathy: an exploratory analysis // *Eye.* — 2019. — Vol. 33. — № 8. — P. 1240–1247.
133. Romero-Aroca P., Baget-Bernaldiz M., Pareja-Rios A. et al. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory // *J. Diabetes Res.* — 2016. — Vol. 2016. — P. 2156273. — doi: 10.1155/2016/2156273.

134. Ross E., Hutton D., Stein J., Bressler N., Jampol L., Glassman A. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for diabetic macular edema treatment // *JAMA Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 134. — № 8. — P. 888. — <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.1669>.
135. Samara W.A., Shahlaee A., Adam M.K., Khan M.A., Chiang A., Maguire J.I. et al. Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity // *Ophthalmology.* — 2017. — Vol. 124. — № 2. — P. 235–244.
136. Sawada O., Kawamura H., Kakinoki M., Sawada T., Ohji M. Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy // *Arch. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 125. — № 10. — P. 1363–1366.
137. Saxena S., Caprnda M., Ruia S., Prasad S., Fedotova J., Kruzliak P., Krasnik V. Spectral domain optical coherence tomography based imaging biomarkers for diabetic retinopathy // *Endocrine.* — 2019. — Vol. 66. — № 3. — P. 509–516. — doi: 10.1007/s12020-019-02093-7.
138. Saxena S., Sadda S.R. Focus on external limiting membrane and ellipsoid zone in diabetic macular edema // *Indian J. Ophthalmol.* — 2021. — Vol. 69. — № 11. — P. 2925–2927. — doi: 10.4103/ijo.IJO_1070_21.
139. Scarinci F., Nesper P.L., Fawzi A.A. Deep retinal capillary nonperfusion is associated with photoreceptor disruption in diabetic macular ischemia // *Am. J. Ophthalmol.* — 2016. — Vol. 168. — P. 129–138.
140. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) // *Ophthalmologica.* — 2017. — Vol. 237. — P. 185–222.
141. Schmidt-Erfurth U., Lang G.E., Holz F.G., Schlingemann R.O., Lanzetta P., Massin P., Gerstner O., Bouazza A.S., Shen H., Osborne A. et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: The RESTORE extension study // *Ophthalmology.* — 2014. — Vol. 121. — P. 1045–1053.
142. Schreur V, Altay L., van Asten F., Groenewoud J.M.M., Fauser S., Klevering B.J., Hoyng C.B., de Jong E.K. Hyperreflective foci on optical coherence tomography associate with treatment outcome for anti-VEGF in patients with diabetic macular edema // *PLoS One.* — 2018. — Vol. 13. — № 10. — P. e0206482. — doi: 10.1371/journal.pone.0206482.

143. Scott I.U., Danis R.P., Bressler S.B. et al. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center-involved diabetic macular edema // *Retina*. — 2009. — Vol. 29. — P. 613–617.
144. Seo K.H., Yu S.-Y., Kim M. et al. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns // *Retina*. — 2016. — Vol. 36. — P. 588–595.
145. Shah S.U., Maturi R.K. Therapeutic options in refractory diabetic macular oedema // *Drugs*. — 2017. — Vol. 77. — № 5. — P. 481–492.
146. Shimura M., Yasuda K., Motohashi R., Kotake O., Noma H. Aqueous cytokine and growth factor levels indicate response to ranibizumab for diabetic macular oedema // *Br. J. Ophthalmol.* — 2017. — Vol. 101. — № 11. — P. 1518–1523. — doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309953.
147. Soares M., Neves C., Marques I.P., Pires I., Schwartz C., Costa M.Â. et al. Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography // *Br. J. Ophthalmol.* — 2017. — Vol. 101. — № 1. — P. 62–68.
148. Sohn H.J., Han D.H., Kim I.T. et al. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema // *Am. J. Ophthalmol.* — 2011. — Vol. 152. — № 4. — P. 686–694. — doi: 10.1016/j.ajo.2011.03.033.
149. Sophie R., Lu N., Campochiaro P.A. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab // *Ophthalmology*. — 2015. — Vol. 122. — P. 1395–1401.
150. Sorour O.A., Sabrosa A.S., Yasin Alibhai A., Arya M., Ishibazawa A., Witkin A.J. et al. Optical coherence tomography angiography analysis of macular vessel density before and after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic retinopathy // *Int. Ophthalmol.* — 2019. — Vol. 39. — № 10. — P. 2361–2371.
151. Suciu C.I., Suciu V.I., Nicoara S.D. Optical Coherence Tomography (Angiography) Biomarkers in the Assessment and Monitoring of Diabetic Macular Edema // *J. Diabetes Res.* — 2020. — Vol. 2020. — P. 6655021. — doi: 10.1155/2020/6655021.
152. Sun J.K., Lin M.M., Lammer J. et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center involved diabetic macular edema // *JAMA Ophthalmol.* — 2014. — Vol. 132. — P. 1309–1316.

153. Sun Z., Tang F., Wong R., Lok J., Szeto S.K.H., Chan J.C.K., Chan C.K.M., Tham C.C., Ng D.S., Cheung C.Y. OCT Angiography Metrics Predict Progression of Diabetic Retinopathy and Development of Diabetic Macular Edema: A Prospective Study // *Ophthalmology*. — 2019. — Vol. 126. — № 12. — P. 1675–1684. — doi: 10.1016/j.ophtha.2019.06.016.
154. Sun H., Zou W., Zhang Z. et al. Vitreous Inflammatory Cytokines and Chemokines, Not Altered After Preoperative Adjunctive Conbercept Injection, but Associated With Early Postoperative Macular Edema in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy // *Front Physiol*. — 2022. — Vol. 13. — P. 846003. — doi: 10.3389/fphys.2022.846003.
155. Ting D.S., Cheung G.C., Wong T.Y. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review // *Clin. Exp. Ophthalmol*. — 2016. — Vol. 44. — № 4. — P. 260–277.
156. Torres-Costa S., Alves Valente M.C., Falcão-Reis F., Falcão M. Cytokines and Growth Factors as Predictors of Response to Medical Treatment in Diabetic Macular Edema // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. — 2020. — Vol. 373. — № 3. — P. 445–452. — doi: 10.1124/jpet.119.262956.
157. Toto L., D'Aloisio R., Di Nicola M. et al. Qualitative and quantitative assessment of vascular changes in diabetic macular edema after dexamethasone implant using optical coherence tomography angiography // *Int. J. Mol. Sci*. — 2017. — Vol. 18. — P. 1181.
158. Tsai M.-J., Hsieh Y.-T., Shen E.P. et al. Systemic associations with residual subretinal fluid after ranibizumab in diabetic macular edema // *J. Ophthalmol*. — 2017. — Vol. 2017. — P. 4834201.
159. Unsal E., Eltutar K., Zirtiloglu S., Dincer N., Ozdogan Erkul S., Gungel H. Choroidal thickness in patients with diabetic retinopathy // *Clin. Ophthalmol*. — 2014. — Vol. 8. — P. 637.
160. Urbančič M., Gardašević Topčić I. Dexamethasone implant in the management of diabetic macular edema from clinician's perspective // *Clin. Ophthalmol*. — 2019. — Vol. 13. — P. 829–840.
161. Vujosevic S., Cunha-Vaz J., Figueira J., Löwenstein A., Midena E., Parravano M., Scanlon P.H., Simó R., Hernández C., Madeira M.H., Marques I.P., C-V Martinho A., Santos A.R., Simó-Servat O., Salongcay R.P., Zur D., Peto T. Standardization of Optical Coherence

Tomography Angiography Imaging Biomarkers in Diabetic Retinal Disease // *Ophthalmic Res.* — 2021. — Vol. 64. — № 6. — P. 871–887. — doi: 10.1159/000518620.

162. Vujosevic S., Toma C., Villani E., Muraca A., Torti E., Florimbi G. — et al. — Diabetic macular edema with neuroretinal detachment: OCT and OCT-angiography biomarkers of treatment response to anti-VEGF and steroids // *Acta Diabetol.* — 2020. — Vol. 57. — № 3. — P. 287–296.

163. Vujosevic S., Torresin T., Berton M., Bini S., Convento E., Midena E. Diabetic Macular Edema With and Without Subfoveal Neuroretinal Detachment: Two Different Morphologic and Functional Entities // *Am. J. Ophthalmol.* — 2017. — Vol. 181. — P. 149–155. — doi: 10.1016/j.ajo.2017.06.026.

164. Wei Q., Wan Z., Hu Y., Peng Q. Cytokine and Chemokine Profile Changes in Patients After Intravitreal Conbercept Injection for Diabetic Macular Edema // *Drug Des Devel Ther.* — 2019. — Vol. 13. — P. 4367–4374. — doi: 10.2147/DDDT.S222004.

165. Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R., Jampol L.M., Aiello L.P., Antoszyk A.N., Arnold-Bush B., Baker C.W., Bressler N.M., Browning D.J. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 372. — P. 1193–1203.

166. Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R., Jampol L.M., Aiello L.P., Antoszyk A.N. et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 372. — № 13. — P. 1193–1203.

167. Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R., Jampol L.M., Bressler N.M., Bressler S.B., Brucker A.J., Ferris F.L., Hampton G.R., Jhaveri C., Melia M., Beck R.W. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial // *Ophthalmology.* — 2016. — Vol. 123. — № 6. — P. 1351–1359. — doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022.

168. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Fong D.S., Strauber S.F., Aiello L.P., Beck R.W., Callanan D.G. et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema // *Arch Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 125. — № 4. — P. 469–480.

169. Wu J., Zhong Y., Yue S. et al. Aqueous Humor Mediator and Cytokine Aberrations in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Dis. Markers*. — 2019. — Vol. 2019. — P. 6928524. — doi: 10.1155/2019/6928524.
170. Yalçın N.G., Özdek Ş. The relationship between macular cyst formation and ischemia in diabetic macular edema // *Turk. J. Ophthalmol.* — 2019. — Vol. 49. — P. 194–200.
171. Yanoff M., Fine B.S., Brucker A.J. et al. Pathology of human cystoid macular edema // *Surv Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 28. — P. 505–511.
172. Yi Q.Y., Wang Y.Y., Chen L.S., Li W.D., Shen Y., Jin Y., Yang J., Wang Y., Yuan J., Cheng L. Implication of inflammatory cytokines in the aqueous humour for management of macular diseases // *Acta Ophthalmol.* — 2020. — Vol. 98. — № 3. — P. 309–315.
173. You Q., Freeman W.R., Weinreb R.N. et al. Reproducibility of vessel density measurement with optical coherence tomography angiography in eyes with and without retinopathy // *Retina*. — 2017. — Vol. 37. — P. 1475–1482.
174. Yu S.Y., Nam D.H., Lee D.Y. Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal bevacizumab and subtenon triamcinolone injection for diabetic macular edema // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 2018. — Vol. 256. — № 1. — P. 39–47. — doi: 10.1007/s00417-017-3819-2.
175. Zhang J., Zhang J., Zhang C., Zhang J., Gu L., Luo D., Qiu Q. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications // *Cells*. — 2022. — Vol. 11. — № 21. — P. 3362. — doi: 10.3390/cells11213362.
176. Zhu Y., Li J., Yu S., Mao B., Ying J. Clinical Comparative Study of Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide and Aflibercept in the Treatment of Diabetic Retinopathy Cystoid Macular Edema // *Emerg. Med. Int.* — 2022. — Vol. 18. — P. 1348855. — doi: 10.1155/2022/1348855.
177. Zur D., Igllicki M., Busch C. et al. OCT biomarkers as functional outcome predictors in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant // *Ophthalmology*. — 2018. — Vol. 125. — P. 267–275.
178. Zur D., Igllicki M., Loewenstein A. The Role of Steroids in the Management of Diabetic Macular Edema // *Ophthalmic Res.* — 2019. — Vol. 62. — № 4. — P. 231–236. — doi: 10.1159/000499540.