

Д.А. Жерносек, О.В. Терешенко, И.Г. Гудиевская, Е.С. Кугаева

**ДИАБЕТИЧЕСКИЙ МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК:
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Научный руководитель: ассист. О.В. Терешенко

Кафедра глазных болезней

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

D.A. Zhernosek, O.V. Tereshenko, I.G. Gudievskaya, E.S. Kuhaeva

DIABETIC MACULAR EDEMA: MODERN METHODS OF TREATMENT

Tutor assistant O. V. Tereshenko

Department of Eye Disease

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной статье представлен обзор литературы об обоснованности применения ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов в лечении пациентов с диабетическим макулярным отеком. Рассмотрены показания к введению ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов и последующему ведению пациентов с диабетическим макулярным отеком.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, сетчатка, ингибиторы VEGF, комбинированное лечение, сахарный диабет.

Resume. This article presents a review of the literature on the validity of the use of vascular endothelial growth factor inhibitors in the treatment of patients with diabetic macular edema. Indications for the administration of vascular endothelial growth factor inhibitors and subsequent management of patients with diabetic macular edema are considered.

Keywords: diabetic macular edema, retinas, VEGF inhibitors, combined treatment, diabetes.

Актуальность. Диабетический макулярный отек (ДМО) – позднее микрососудистое осложнение сахарного диабета – является ведущей причиной снижения центрального зрения у пациентов с диабетической ретинопатией (ДР). У 13,9-25,4% пациентов ДМО развивается через 10 лет от начала заболевания. По нашим данным, распространенность ДМО в РБ составляет 5,2 случая на 100 пациентов с СД и 16,5 случая на 100 пациентов с ДР. Потеря зрения ухудшает качество жизни пациента, является причиной инвалидности и создает серьезные проблемы не только медицинского, но и социально-экономического характера.

Цель: изучить современные методы лечения диабетического макулярного отека.

Задачи:

1. Обосновать применение интравитреальных инъекций стероидов и ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов в лечении пациентов с ДМО.
2. Провести анализ анти-VEGF препаратов для лечения ДМО.
3. Определить алгоритм ведения пациентов с диабетическим макулярным отеком.

Результаты и их обсуждение. Семейство VEGF у человека включает факторы VEGF-A, -B, -C, -D, а также плацентарный фактор роста (PlGF). В настоящее время наиболее изучен VEGF-A, экспрессируемый во многих стромальных и паренхиматозных клетках и циркулирующий в кровотоке. У больных СД с различной

выраженностью ангиопатий зафиксировано повышение уровня VEGF-A в плазме крови и в моче. Вследствие гематоретинального барьера содержание VEGF в сетчатке зависит главным образом от локального образования фактора. Продукентами VEGF в сетчатке являются клетки пигментного эпителия, астроциты, клетки Мюллера, эндотелиоциты, перициты и ганглионарные клетки. Действуя ауто- и паракринным путем, VEGF избирательно стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и их предшественников, увеличивает сосудистую проницаемость, способствует вазодилатации через усиление продукции оксида азота (NO). В последние годы показано, что VEGF обеспечивает выживание и структурную целостность ретинального пигментного эпителия, оказывает антинейродегенеративный эффект и препятствует апоптозу ретинальных клеток в условиях ишемии-реперфузии. [1]

Молекулярные изоформы VEGF (VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189, VEGF206) являются продуктами одного гена, образующимися в результате альтернативного сплайсинга мРНК. В гене VEGF выявлены полиморфные позиции - 634, +936, -2578; обнаружены взаимосвязи вариантов нуклеотидов в этих позициях с риском развития ДР в разных этнических группах. По нашим данным, для больных СД 2 типа (СД2) свойственны комбинации гомозиготных вариантов VEGF 2578CC, 936CC, генов интерлейкинов и матриксных металлопротеиназ: IL4 590CC, IL6 174GG, IL10 592CC и 1082AA, TNFA 238GG, 308GG и 863CC, MMP-2 1306CC и MMP-9 1562CC [2]. Особенности генотипа определяют нестабильный баланс ангиогенных и антиангиогенных факторов и могут являться одной из причин сложных нарушений регуляции ангиогенеза при СД.

В настоящее время гиперпродукции VEGF отводят ведущую роль в повышении проницаемости ретинальных сосудов, развитии отека макулы и неоваскуляризации сетчатки при СД. Мощным триггером повышения синтеза VEGF и его рецепторов при ДР является гипоксия или ишемия сетчатки. Кроме того, продукцию VEGF в ретинальных клетках запускают гипергликемия и связанные с ней биохимические аномалии: накопление поздних продуктов гликирования, стресс эндоплазматического ретикулума, окислительный стресс [3].

Интравитреальные инъекции в последнее время широко используются в лечении ДМО, как самостоятельно, так и в качестве дополнения к лазерной фотокоагуляции. Стероиды и анти-VEGF агенты – это два класса интравитреальных препаратов, используемых в настоящее время в клинической практике.

Различные стероиды, вводимые интравитреально, с разными свойствами и продолжительностью действия применяются при ДМО. [6]

В случаях невозможности применения интравитреальных стероидов, возможно субтеноново введение стероидов пролонгированного действия. В случаях резистентного ДМО ранний переход с анти-VEGF на стероиды обеспечивает лучшие результаты лечения[7]

Более 10 лет назад на экспериментальных моделях СД было показано, что нейтрализация VEGF способна блокировать повышение проницаемости гематоретинального барьера. Это послужило поводом для разработки ингибиторов VEGF, пригодных для внутриглазного введения, и проведения клинических

исследований их эффективности в лечении ДМО [3]. Различия между ингибиторами VEGF касаются технологии получения, структуры и специфичности в отношении различных изоформ регулятора (таблица 1).

Табл.1. Ингибиторы VEGF.

<i>Препарат</i>	<i>Торговое название</i>	<i>Характеристика</i>	<i>Специфичность связывания</i>
Ранибизумаб	Lucentis	Фрагмент рекомбинантных гуманизированных антител к VEGF-A	Связывает все изоформы VEGF-A
Бевацизумаб	Avastin	Рекомбинантные гуманизированные антитела к VEGF-A	Связывает все изоформы VEGF-A
Пегаптаниб	Macugen	Пегилированный аптамер РНК	Связывает VEGF165
Афлиберцепт	VEGF Trap-Eye	Рекомбинантный белок, напоминающий антитело, получен путем слияния надмембранной части рецептора VEGF (в качестве антиген-связывающего фрагмента, Fa	Связывает VEGF-A, VEGF-B и PlGF
Бевасирианиб	-	Малая интерферирующая РНК	Ингибирует транскрипцию генов VEGF
Бролуцизумаб	Beovu	Фрагмент гуманизированного моноклонального одноцепочечного антитела Fv(scFv)	Связывает изоформы VEGF-A

Механизм действия анти-VEGF препаратов реализуется через непосредственное связывание с фактором роста (ранибизумаб, бевацизумаб, пегаптаниб, бролуцизумаб), ингибирование экспрессии гена VEGF (бевасирианиб) или его рецептора (афлиберцепт). В настоящее время клинические исследования II–III фазы при ДМО прошли ранибизумаб, бевацизумаб, пегаптаниб и афлиберцепт [4]. Препараты, кроме пегаптаниба используются для лечения ДР в настоящее время. В 2019 году появился бролуцизумаб.

Тактика ведения пациентов с ДМО (Guidelines for Diabetic Eye Care 2017) (рисунок 1).

1. Контроль гликемического профиля, АД, дислипидемии
2. При выявлении ДМО без вовлечения центральной зоны:

А) наблюдение до момента прогрессирования отека по направлению к центру макулы;
Б) фокальная ЛК микроаневризм в случае распространения отека в направлении фовеа.

3. В случае распространения ДМО на центральную зону макулы с остротой зрения больше 0,7

А) частое наблюдение с интравитреальным введением ингибиторов VEGF только в случае отрицательной динамики;

Б) интравитреальное введение ингибиторов VEGF сразу при выявлении ДМО с захватом центральной зоны;

В) лазерная фотокоагуляция с интравитреальным введением ингибиторов VEGF при необходимости.

4. В случае распространения ДМО на центральную зону макулы с остротой зрения менее 0,7:

интравитреальное введение ингибиторов VEGF сразу при установке диагноза [5].



Рис. 1 – Тактика ведения пациентов с ДМО [5]

Выводы:

1. Применение стероидов и анти-VEGF препаратов является эффективным методом лечения ДМО.

2. Наличие нескольких анти-VEGF препаратов позволяет выбрать оптимальный режим лечения и изменить терапию при резистентности ДМО

3. До последнего времени лазерная фотокоагуляция сетчатки являлась единственным общепринятым методом лечения ДМО, однако разработка и внедрение в практику ингибиторов VEGF и стероидов для интравитреального введения открыли новые перспективы в лечении.

Литература

1. Ma Y, Zhang Y, Zhao T, Jiang YR. Vascular endothelial growth factor in plasma and vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):307–313.

2. Коненков ВИ, Климонтов ВВ. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений. *Сахарный диабет.* 2012;(4):17–27. [Kononkov V, Klimontov V. Vasculogenesis and angiogenesis in diabetes mellitus: novel pathogenetic concepts for treatment of vascular complications. *Diabetes mellitus.* 2012;(4):17–27. doi: 10.14341/2072-0351-5533].

3. Sun J, Xu Y, Sun S, Sun Y, Wang X. Intermittent high glucose enhances cell proliferation and

VEGF expression in retinal endothelial cells: the role of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell Biochem* 2010;343(1–2):27–35. doi: 10.1007/s11010-010-0495-5

4. Роль факторов роста эндотелия сосудов в развитии макулярного отека и неоваскуляризации у пациентов с диабетической ретинопатией / И.И. Малиновская, Т.А. Имшенецкая, А.Н. Жерносек, С.В. Кукина // *ARS medica. Искусство медицины.* – 2010. №13. – С. 292-295.

5. Диабетический макулярный отек: современные принципы лечения : учеб.-метод. пособие / И. И. Малиновская [и др.] ; Белорусская медицинская академия последипломного образования. - Минск : Проф. изд., 2019. - 26 с

6. Bandello, F. Clinical Strategies in the Management of Diabetic Retinopathy / F. Bandello, M.A. Zarbin // *A Step-by-Step Guide for Ophthalmologists.*

7. Bing Liu. Choroidal Structural Changes of Posterior Subtenon Triamcinolone Acetonide Injection in Eyes with Refractory Diabetic Macular Edema [Электронный ресурс] // *Journal of Ophthalmology.* URL:<https://www.hindawi.com/journals/joph/2022/6882607> (<https://www.hindawi.com/journals/joph/2022/6882607/>) (дата обращения: 09.09.2022)