

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ

К ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

© Ю. С. Астахов¹, Ф. Е. Шадричев², М. И. Красавина³, Н. Н. Григорьева²

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

² Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

³ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова

✧ **Диабетический макулярный отек продолжает оставаться ведущей причиной потери зрения у больных сахарным диабетом. Основными способами его профилактики являются нормализация уровня гликемии и артериального давления, коррекция дислипидемии. Наиболее эффективными лечебными мероприятиями, направленными на сохранение зрения данной категории больных, остаются лазерная коагуляция сетчатки и витрэктомия. Интравитреальные инъекции кристаллических кортикостероидов и ингибиторов эндотелиального фактора роста не получили признания как способ изолированной терапии диабетического макулярного отека, однако позволили повысить эффективность лазерного лечения. В настоящее время ведется активный поиск фармакологического решения проблемы сохранения зрения у больных сахарным диабетом.**

✧ **Ключевые слова:** сахарный диабет; макулярный отек; лазерная коагуляция сетчатки; интравитреальные инъекции; кристаллические кортикостероиды; ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста; витрэктомия.

Макулярный отек (МО) является одной из основных причин снижения зрения у пациентов с сахарным диабетом (СД) [1, 91–93]. Во многих исследованиях показано, что распространенность МО при СД 1 и 2 типа строго коррелирует с длительностью заболевания [5, 13, 24, 56].

В исследовании WESDR¹ было выявлено, что распространенность МО увеличивается с тяжестью ретинопатии и длительностью СД [53, 54]. Так, у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией МО выявлялся в 2–6 % случаев, с препролиферативной — в 20–63 %, а с пролиферативной ретинопатией — в 70–74 % случаев. У пациентов с СД 1 типа длительностью менее пяти лет МО не находили, а со стажем 20 и более лет он диагностировался в 29 % случаев [53]. У лиц, страдающих СД 2 типа, распространенность МО была в пределах от 3 % при стаже заболевания менее 5 лет, до 28 % — при длительности диабета более 20 лет [54]. У пациентов с СД 2 типа на инсулине МО выявлялся чаще (15 %), чем среди больных СД 2 типа, получавших таблетированные сахароснижающие препараты (4 %).

За 10-летний период наблюдения, по данным WESDR, развитие МО было обнаружено у 20,1 %

больных СД 1 типа, 25,4 % больных СД 2 типа на инсулине и 13,9 % больных СД 2 типа, не получающих инсулин [55].

Данные о том, что частота МО зависит от тяжести диабета и поражения сетчатки, опубликованы во многих других исследованиях [27, 39, 47, 64, 70, 81].

ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

В развитии диабетического МО основную роль играет прорыв внутреннего гематоретинального барьера, который вторичен по отношению к анатомическим повреждениям на уровне клеток эндотелия капилляров (нарушению межклеточных контактов или повреждению эндотелия), вызванным локальной гипоксией сетчатки, осмотическим стрессом и повышенной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста — VEGF² и провоспалительных цитокинов [43]. Именно внутренний гематоретинальный барьер, регулирующий метаболический обмен между кровью и сетчаткой, поддерживает ее в дегидратированном, а следовательно, прозрачном состоянии. Концентрация белков, которые обеспечивают плотные контакты между клетками эндотелия сосудов, снижена на ранних стадиях экспериментального диабета, что может объяснять повышенную проницае-

¹ WESDR — Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy — Висконсинское эпидемиологическое исследование диабетической ретинопатии

² VEGF — vascular endothelial growth factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста

мость сосудов [11]. Флуорометрические исследования стекловидного тела у больных СД показывают, что прорыв внутреннего гематоретинального барьера преобладает над изменениями наружного гематоретинального барьера при возникновении макулярного отека. В дальнейшем при длительном существовании МО страдает и наружный гематоретинальный барьер [58].

К этим анатомическим поражениям может присоединиться функциональный фактор (нарушение ауторегуляции кровотока): локальное усиление кровотока в капиллярах макулярной сетчатки, обусловленное местной гипоксией, приводит к увеличению перфузионного давления в капиллярах и способствует диффузии из них. Повышенное внутрисосудистое гидростатическое давление стремится направить жидкость через стенку сосуда (закон Старлинга). Ауторегуляторное расширение артериол вызывает снижение внутрисосудистого давления в артериолах и его повышение в венах (закон Пуазейля). Возрастание гидростатического давления вызывает увеличение диаметра артериол и венул (закон Лапласа), а также приводит к увеличению их длины и извитости [34]. Серийные наблюдения у пациентов с СД показали, что диаметр сосудов сетчатки и их длина (извитость) увеличиваются еще до появления клинически значимых изменений, а также уменьшаются после выполнения лазеркоагуляции сетчатки по поводу МО и пролиферативной ретинопатии [38, 40].

Часто источником просачивания являются микроаневризмы, которые располагаются рядом с зонами отсутствия перфузии. Гистологически они являются локальным выпячиванием капиллярной стенки с фокальной пролиферацией эндотелиальных клеток и потерей перицитов. Факторы, способствующие формированию микроаневризм, вероятно, включают потерю перицитов, гемодинамические нарушения (повышенное давление в капиллярах) и местную продукцию вазопротерогенных факторов.

Скорее всего, именно повреждение составляющих стенки капилляра в сочетании с нарушением ауторегуляции приводят к прорыву внутреннего гематоретинального барьера и к отеку сетчатки. В общем, гемодинамические нарушения в сетчатке аналогичны таковым в почках на ранних стадиях сахарного диабета — повышению кровотока и клубочковой проницаемости, вследствие которых появляется альбуминурия [35].

Жидкость, которая проходит через стенку капилляров, в норме должна реабсорбироваться пиг-

ментным эпителием и соседними капиллярами сетчатки. Когда диффузия превышает потенциальные возможности пигментного эпителия и капилляров к реабсорбции жидкости, возникают клинические признаки МО. Значительное скопление жидкости в межклеточных пространствах сетчатки приводит к формированию кистозного МО. «Твердые» экссудаты возникают в результате диффузии через стенки микроаневризм и расширенных сегментов капилляров компонентов плазмы (например, липопротеинов) и их отложения в толще сетчатки.

Кроме этого МО может быть связан с резким нарушением капиллярной перфузии или изменениями витреомакулярного интерфейса.

Таким образом, в патогенезе диабетического МО имеют место три (часто сопутствующих) первичных поражения.

В настоящее время не существует общепризнанной классификации диабетического МО, однако большинство исследователей в зависимости от того, какое из перечисленных ниже поражений является преобладающим, выделяют его основные клинические формы:

- гиперпроницаемость капилляров, связанная с изолированным прорывом внутреннего гематоретинального барьера и нарушением ауторегуляции (фокальный отек), или в сочетании с нарушением наружного гематоретинального барьера (диффузный отек);
- нарушение витреоретинальных взаимоотношений или плотности внутренней пограничной мембраны сетчатки (тракционный отек);
- микроокклюзия капилляров (ишемический отек).

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Как было доказано в большинстве многоцентровых исследований, основными способами лечения диабетической ретинопатии и МО являются:

- максимально стабильная компенсация сахарного диабета (DCCT³ — компенсация сахарного диабета при помощи интенсивной инсулинотерапии позволяет уменьшить риск прогрессирования ретинопатии на 63 %, развития пролиферативной ретинопатии — на 47 %, развития МО — на 26 %, необходимость в лазеркоагуляции сетчатки — на 51 %) [26, 28];
- нормализация артериального давления (WESDR — наличие артериальной гипертензии при начале заболевания увеличивает риск развития пролиферативной диабетической ретинопатии на 91 % и МО

³ DCCT — Diabetes Control and Complications Trial — Исследование компенсации диабета и его осложнений

⁴ UKPDS — United Kingdom Prospective Diabetes Study — Проспективное исследование диабета [проведенное] в Соединенном Королевстве

на 210 % [51, 52]; UKPDS⁴ — жесткий контроль артериального давления позволяет уменьшить риск прогрессирования ретинопатии на 34 % и снижения зрения — на 47 %, необходимость в лазеркоагуляции сетчатки на 35 %) [85];

- коррекция нарушений липидного обмена (FIELD⁵ — лечение фенофибратом позволяет уменьшить риск прогрессирования ретинопатии на 79 %, необходимость в лазеркоагуляции сетчатки — на 31 %) [49, 50].

Лазерная коагуляция сетчатки в настоящее время остается основным способом лечения диабетического МО. В 1968 году G. Meyer-Schwickerath и K. Schott впервые опубликовали положительные результаты лазеркоагуляции микроаневризм, расположенных в центре колец «твердых» экссудатов [63]. Вслед за этим сообщением были опубликованы и другие работы, подтверждающие эффективность лазерного воздействия на кольца «твердых» экссудатов [20, 29, 75, 82]. Все авторы наблюдали исчезновение экссудатов в зоне воздействия, несмотря на то что методика лазеркоагуляции была различна.

Так, J. Haut и J. P. Aubry (1970) выполняли перимакулярный прерывистый барраж в сочетании с протяженной лазеркоагуляцией сетчатки по периферии, в виде спиц колеса [44].

A. E. Krill с соавт. (1971) пытались лечить МО, используя метод «подковы», открытая часть которой соответствовала диску зрительного нерва [57].

В 1972 г. K. Rubinstein с соавт. предложили два варианта лечения экссудативных форм диабетической макулопатии: прямое воздействие на кольца «твердых» экссудатов и не прямое (пери- или парамакулярное) воздействие [76].

В 1973 г. A. Patz с соавт. опубликовали данные по лечению аргоновым лазером отечных макулопатий с использованием методики непрямого перимакулярного воздействия [69].

В 1976 г. H. Schatz и A. Patz сообщают о первых результатах перифовеолярной лазеркоагуляции сетчатки в виде «решетки» [76]. Высокая эффективность данного вида лазеркоагуляции подтверждена в работах G. W. Blankenship (1979) и R. A. F. Whitelocke (1979) [19, 90].

Следует полагать, что перечисленные выше работы явились толчком для тех исследований, которые проводились впоследствии в рамках ETDRS⁶ (1985, 1987), равно как и работах R. J. Olk (1986,

1990) [30, 31, 66, 67]. Методики, апробированные в этих исследованиях, в настоящее время признаны классическими.

В исследовании R. J. Olk (1986) эффективность лазеркоагуляции изучалась у больных с диффузным диабетическим МО, который определялся как утолщение сетчатки диаметром в 2 DP⁷ или более, часть которого захватывает фовеолярную аваскулярную зону. При обследовании больных, включенных в исследование, через один год улучшение остроты зрения отмечалось на 33 % леченных глаз по сравнению с 7 % нелеченных глаз, ухудшение остроты зрения было выявлено в 4 % и в 27 %, соответственно. Через два года 45 % пациентов, получавших лечение, и только 8 % нелеченных пациентов имели улучшение остроты зрения, в то время как ухудшение наблюдалось у 10 % пролеченных и у 43 % нелеченных пациентов [66]. С. М. Lee и R. J. Olk (1991) сообщали о длительном наблюдении пациентов, пролеченных и аргоновым синезеленым лазером, и криптоновым красным лазером в предыдущих исследованиях. Через 3 года 14 % пациентов из этой группы имели улучшение остроты зрения, у 61 % острота зрения осталась прежней и у 25 % ухудшилась [59].

Несмотря на то что опыт многих специалистов подтверждал высокую эффективность лазеркоагуляции при лечении диабетического МО, только после проведения широкомасштабных исследований, выполненных группой по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии — ETDRS, метод получил мировое признание, поскольку была достоверно доказана его эффективность. По данным исследования ETDRS, лазерная коагуляция сетчатки снижает риск тяжелой потери зрения на 50 %, а повышения остроты зрения более чем на одну строчку удается добиться у 16 % пациентов [30, 31].

Таким образом, лазерная коагуляция сетчатки в настоящее время остается единственным методом лечения диабетического МО, эффективность которого была доказана в крупных многоцентровых исследованиях.

При локальном отеке обычно используется фокальная лазеркоагуляция, при диффузном просачивании выполняются различные модификации лазеркоагуляции по типу «решетки» [3, 31]. Эффективность лечения особенно высока при выполнении лазеркоагуляции на ранней стадии диабетической макулопатии при высоких зрительных функциях и минимальных отложениях «твердых» экссудатов [4].

⁵ FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial — Исследование влияния фенофибрата на уменьшение [количества] случаев осложнений диабета

⁶ ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study — Исследование [по изучению] раннего лечения диабетической ретинопатии

⁷ DP (diametrum papillae) — диаметр диска зрительного нерва (1500 микрон)

На сегодня остается не совсем ясным, почему лазеркоагуляция сетчатки может приводить к разрешению диабетического МО. По мнению одних исследователей, фокальные коагуляты способствуют облитерации микроаневризм с патологическим просачиванием, что сопровождается минимальным воздействием на подлежащий пигментный эпителий сетчатки. Облитерация микроаневризм приводит к уменьшению МО [44, 75]. Другие исследователи полагают, что лазерное лечение разрушает часть фоторецепторов, которые потребляют больше всего кислорода, необходимого для нормального функционирования сетчатки. Рубцевание после воздействия вызывает истончение сетчатки, которое облегчает диффузию кислорода из сосудистой оболочки. Таким образом, лазерное воздействие уменьшает потребность сетчатки в кислороде и увеличивает его поступление из хориоидеи [62, 89]. По наблюдениям этих авторов, капилляры сетчатки, особенно у пациентов с выраженным МО, часто расширены, возможно, в ответ на ишемию. Калибр капилляров в макулярной зоне уменьшается после лазерного воздействия, что, возможно, приводит к уменьшению МО. Существует также теория, что лазерное воздействие вызывает разрушение пораженного пигментного эпителия сетчатки, который затем замещается «здоровым», способным больше абсорбировать жидкость из сетчатки, что приводит к уменьшению отека [42, 88]. Воздействие лазерами на наружные отделы сетчатки, как было показано, вызывает также пролиферацию эндотелия в капиллярах и венах во внутренних слоях сетчатки. Через «активизированные» сосуды идет меньшее протекание, что способствует уменьшению МО. Эффект максимален в зонах поражения, но проявляется также на участках, достаточно удаленных от места лазерного воздействия [80].

Несмотря на то что механизм действия лазеркоагуляции на макулярный отек до конца не ясен, фокальное воздействие или коагуляция по типу «решетки» остаются основными методами, предотвращающими снижение центрального зрения у больных СД, являясь в течение последних 30 лет «золотым стандартом» в лечении [1, 3, 92, 93]. Однако, несмотря на доказанную эффективность лазерной коагуляции, часть пациентов продолжают терять зрение. Это может быть связано как с осложнениями лазерного лечения (развитие ползучей атрофии и субретинального фиброза), так и с резистентностью к воздействию [4]. Кроме этого, существует ряд ограничений в применении лазерной коагуляции: наличие высокого МО, фиброза внутренней пограничной мембраны сетчатки или витреомакулярного тракционного синдрома.

Именно понимание того, что лазерная коагуляция не является идеальным способом воздействия, привело к активному поиску таких вариантов лечения МО, которые имели бы меньшие негативные последствия, чему в немалой степени способствовало развитие фармакологии и хирургических технологий.

Начало XXI века ознаменовалось активным внедрением в клиническую практику методики интравитреальных инъекций различных препаратов. Одними из первых препаратов, введение которых в стекловидное тело стали использовать для лечения МО, были кристаллические кортикостероиды. Механизм их действия связан с влиянием на каскад воспалительных реакций, играющих значительную роль в патогенезе МО. При СД происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов, увеличение адгезивности лейкоцитов к эндотелию капилляров, что приводит к нарушению кровотока и усилению гипоксии. Кортикостероиды уменьшают продукцию медиаторов воспаления и в какой-то степени VEGF, вызывают апоптоз лейкоцитов, увеличивают продукцию белков плотных межклеточных контактов, что приводит к уменьшению сосудистой проницаемости [41, 80]. Таким образом, они защищают гематоретинальный барьер с помощью различных механизмов.

В течение многих лет для лечения МО офтальмологи во всем мире применяют триамцинолон ацетонид («Кеналог 40», Bristol-Myers, Италия). Многочисленные исследования показали значительное уменьшение МО и повышение зрительных функций после интравитреального введения «Кеналога» (ИВВК) даже при выраженных кистозных изменениях сетчатки [14]. По данным различных авторов, после введения препарата толщина сетчатки уменьшается в среднем в два раза, а острота зрения повышается на 2 строчки [15, 48]. К основным побочным эффектам ИВВК относят повышение внутриглазного давления и прогрессирование катаракты, которые, по данным различных исследований, встречаются в 18–35 % и 25–40 % соответственно [15, 36, 46].

Многие авторы отмечают эффективность ИВВК как в лечении первичного МО, так и отека, рефрактерного к предшествующему лечению, предлагая использовать этот метод и в качестве основного, и как дополнение к лазерной коагуляции сетчатки [6, 25, 60].

В одном из исследований, посвященных диабетическим поражениям сетчатки — DRСR.net⁸, сравнили эффективность и безопасность лазерной коагуляции и ИВВК в лечении МО. В исследование было включено 840 глаз, срок наблюдения составил 2 года. Критериями оценки были острота зрения и толщина

⁸ DRСR.net — Diabetic Retinopathy Clinical Research Network — Клиническое исследование диабетической ретинопатии

сетчатки, измеряемая с помощью оптической когерентной томографии. Через 4 месяца оцениваемые показатели оказались лучше в группе ИВВК, через год результаты были приблизительно одинаковыми в обеих группах, через 2 года острота зрения оказалась выше, а толщина сетчатки меньше в группе лазерного лечения. Исследователи пришли к выводу, что лазеркоагуляция, фокальная или по типу «решетки», более эффективна и имеет меньше побочных эффектов по сравнению с ИВВК у пациентов с диабетическим МО при длительных сроках наблюдения [77].

Тем не менее применение ИВВК в комбинированной терапии диабетического МО (в частности перед проведением лазерного лечения при наличии высокого отека), позволяющее улучшить функциональные результаты и уменьшить необходимость повторного лечения широко используется в клинической практике [6].

Также в исследовании DRCR.net оценивалась эффективность парабульбарного введения кеналога для лечения диабетического МО. Исследование было решено прервать на 2-й фазе, так как была показана низкая эффективность данного метода по сравнению с ИВВК и лазерным лечением [60].

Длительность действия триамцинолона ацетонида составляет примерно 3–6 месяцев, и значительной части пациентов требуются повторные инъекции, что повышает риск развития побочных эффектов [36, 43]. Попытки улучшить доставку кортикостероидов к заднему отрезку глаза и уменьшить необходимость повторных инъекций привели к созданию интравитреальных имплантов с медленным высвобождением препарата. Одним из таких устройств является «Ретисерт» (Bausch&Lomb, США). Действующим веществом этого импланта является флюоцинолон ацетонид. Это синтетический кортикостероид, отличающийся низкой растворимостью в стекловидном теле, что значительно замедляет его высвобождение. Имплант помещают в стекловидное тело при помощи 4 мм разреза в плоской части цилиарного тела, и он выделяет небольшие дозы флюоцинолона ацетонида в стекловидное тело в течение 3-летнего периода. По данным исследований, регресса МО в течение трехлетнего периода удалось добиться у 51 % пациентов, а повышения остроты зрения на 3 строчки и более — у 27 %. Сообщается, однако, о высокой частоте побочных эффектов, таких как повышение внутриглазного давления (49 %), прогрессирование катаракты (93 %) [43, 48]. «Ретисерт» был официально зарегистрирован в США в 2007 году, но только для лечения неинфекционных увеитов.

На основе «Ретисерта» был создан препарат «Медидур» (Alimera Sciences, США). Это интравитреальный имплант с медленным высвобождением флюоцинолона ацетонида, но в меньших дозах. Основное отличие в том, что он не требует хирургического вмешательства для имплантации. Устройство помещается в иглу 25-G и вводится в стекловидное тело с помощью шприца со специальным плунжером через плоскую часть цилиарного тела. Существуют две модели данного импланта — с длительностью действия 36 и 18 месяцев. Продолжающееся сейчас многоцентровое рандомизированное исследование должно оценить безопасность и эффективность «Медидура» в лечении диабетического МО [65].

К настоящему времени разработан и используется еще один интравитреальный имплант — «Озурдекс» (Allergan, США)⁹. Выделяя необходимое количество дексаметазона в течение определенного времени, имплант постепенно подвергается биодegradации и гидролизуется, растворяясь в стекловидном теле. В 2009 году «Озурдекс» был зарегистрирован в США, но только для лечения МО при окклюзии ЦВС и ее ветвей. В проведенном исследовании, оценивающем его эффективность в лечении диабетического МО, повышения остроты зрения на 2–3 строчки в течение 3–6 месяцев удалось добиться у 18 % пациентов. Что касается побочных эффектов, то, в отличие от импланта с флюоцинолоном ацетонидом, повышение внутриглазного давления встречалось только у 13 % пациентов, а прогрессирование катаракты отсутствовало [43].

Качественно новым этапом в лечении МО стало использование препаратов, угнетающих выработку VEGF, играющего ключевую роль не только в процессах ангиогенеза, но и сосудистой проницаемости [32, 61]. Уже на ранних сроках течения сахарного диабета в сетчатке увеличивается не только экспрессия VEGF, но и рецепторная чувствительность к нему, что в дальнейшем приводит к появлению сосудистых аномалий, характерных для непролиферативной ретинопатии. В сочетании с оксидативным стрессом это ведет к образованию обширных зон ишемии, что еще больше стимулирует экспрессию VEGF, способствуя появлению МО и неоваскуляризации.

Одним из первых ингибиторов VEGF, который стали применять в офтальмологии (для лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации), был пегаптанитиб («Макуген», Pfizer, США). По своей структуре «Макуген» является аптамером, способным связывать различные молекулы-мишени с высокой специфичностью, сравнимой с действием антител. «Макуген», являясь селектив-

⁹ Первоначально препарат под названием «Посурдекс» был представлен фирмой Ocular Pharmaceuticals (США).

ным препаратом, воздействует только на одну из 6 изоформ сосудистого эндотелиального фактора роста — внеклеточную изоформу VEGF₁₆₅. В нескольких проведенных исследованиях была показана эффективность «Макугена» также и в лечении пациентов с диабетической ретинопатией и МО. При этом отмечено улучшение как анатомического состояния сетчатки, так и зрительных функций [7, 23, 77]. «Макуген» официально разрешен для интравитреального введения пациентам с влажной (неоваскулярной) формой возрастной макулярной дегенерации.

Ранибизумаб («Lucentis», Genetech¹⁰, США) представляет собой антиген-связывающий фрагмент антитела к VEGF, полученный методом генной инженерии (рекомбинантный препарат). Препарат является неселективным — он активен в отношении всех изоформ VEGF-A. В проведенных исследованиях показано значительное уменьшение толщины сетчатки (в среднем на 60%), уменьшение областей транссудации и повышение остроты зрения (на 2–3 строчки) у пациентов с диабетическим МО на фоне терапии «Луцентисом». В настоящее время продолжаются мультицентровые рандомизированные исследования, в которых сравнивается эффективность «Луцентиса» с лазерной коагуляцией, а также изучается их совместное применение [21, 33, 61, 68]. «Луцентис» официально разрешен только для интравитреального введения пациентам с влажной (неоваскулярной) формой возрастной макулярной дегенерации.

Бевацизумаб («Avastin», Genetech¹¹, США) представляет собой полноразмерное антитело и является активным в отношении всех изоформ VEGF-A (неселективный ингибитор VEGF). «Авастин» ингибирует связывание VEGF с его рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток. Препарат был разработан и зарегистрирован как средство лечения рака толстого кишечника. С момента как Р. J. Rosenfeld впервые в 2005 году применил «Авастин» в офтальмологической практике, он является наиболее широко используемым препаратом из группы ингибиторов VEGF [71, 72]. Определенное значение в этом имеет экономический фактор — существенно более низкая стоимость инъекции «Авастина» по сравнению с препаратами аналогичного механизма действия [37, 73]. Препарат не имеет официального разрешения для использования в офтальмологии, но с успе-

хом применяется уже несколько лет во всем мире «off-label» (то есть помимо определенных фирмой-изготовителем и утвержденных надзорными органами рекомендаций) для лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации и других патологий, в том числе и МО разной этиологии [16, 17, 68, 71, 72].

Перечисленные препараты практически не имеют системных побочных эффектов. Что касается местных, то они связаны в основном с осложнениями интравитреального введения (кровоизлияние в стекловидное тело, отслойка сетчатки) и встречаются по данным разных исследований меньше чем в 1% случаев [36].

Использование ингибиторов VEGF в течение нескольких лет показало, что, несмотря на значительные успехи в лечении неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации, монотерапия этими препаратами пролиферативной диабетической ретинопатии и МО не позволяет добиться стойкого результата [2, 6]. Кроме того, до настоящего времени остаются открытыми многие вопросы:

- какова оптимальная дозировка препаратов данной группы для лечения макулярного отека?
- какой интервал между инъекциями необходим?
- какова длительность лечения?

В свою очередь, комбинирование ингибиторов VEGF с лазерной коагуляцией, а также с кортикостероидами и лазерной коагуляцией дает возможность добиться значительного успеха в лечении МО.

Воздействия на VEGF может иметь разные точки приложения: связывание молекулы, блокирование рецептора, уменьшение экспрессии. Из новейших препаратов, подавляющих экспрессию VEGF, которые в настоящее время исследуются для лечения МО, можно назвать бевасираниб (ОПКО Health, США). Это препарат на основе РНК, который также вводится интравитреально и подавляет ген, продуцирующий VEGF.

«VEGF Trap-Eye» (Regeneron, США и Bayer HealthCare, Германия) — препарат, который изначально разрабатывался в качестве противоопухолевого средства, является «ловушкой» для VEGF, так как его молекула имеет сходную структуру с рецептором VEGF. Препарат вводится интравитреально и блокирует все изоформы VEGF-A, а также PlGF¹² [41, 45, 84].

Еще одним цитокином, участвующим в патогенезе МО, является TNF α ¹³. Теоретически его

¹⁰ На рынке в Российской Федерации этот препарат представлен фирмой Novartis Ophthalmics.

¹¹ На рынке в Российской Федерации этот препарат представлен фирмой F. Hoffmann — La Roche Ltd.

¹² PlGF — placental growth factor (плацентарный фактор роста)

¹³ TNF — tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)

блокирование может уменьшить воспалительный процесс и таким образом способствовать регрессу МО. Препарат инфликсимаб («Ремикад», Centocor Ortho Biotech, США), являющийся антителом к TNF α , блокирует его, устраняя все эффекты цитокина. Сейчас проводится набор пациентов для исследования, которое будет оценивать результаты интравитреального введения инфликсимаба пациентам с рефрактерным МО и хориоидальной неоваскуляризацией [80].

Еще одним направлением фармакологической терапии МО является ингибирование протеинкиназы C, которая, усиливая экспрессию VEGF, может стимулировать патологическую сосудистую проницаемость и неоваскуляризацию. Однако препарат рубоксистаурин («LY 333531», Lilly, США), ингибирующий протеин-киназу C, не показал значимых результатов (по сравнению с плацебо) при лечении пролиферативной диабетической ретинопатии и клинически значимого МО [9, 10]. В настоящее время исследуют эффективность препарата в качестве дополнительной терапии клинически незначимого МО [22, 43].

В последнее десятилетие значительно расширились показания к хирургическому лечению макулярного отека. Если раньше задняя витрэктомия выполнялась только в случаях, когда МО был связан с наличием витреоретинальной тракции, то теперь показанием к операции может служить МО, рефрактерный к лазерному и медикаментозному лечению. В первом случае эффективность метода связана в основном с непосредственным устранением витреоретинальной тракции, во втором с удалением из витреальной полости медиаторов воспаления, вазоактивных факторов, для которых стекловидное тело является резервуаром, а также с усилением оксигенации сетчатки. При наличии витреомакулярной тракции выполняется витрэктомия с удалением задней гиалоидной мембраны стекловидного тела, если же имеет место фиброз внутренней пограничной мембраны сетчатки, то необходимо также и ее удаление. В настоящее время проводятся различные исследования, изучающие роль витрэктомии (с и без удаления внутренней пограничной мембраны сетчатки) при МО. Опубликованные предварительные результаты свидетельствуют об уменьшении толщины сетчатки после витрэктомии, повышении остроты зрения у 50 % пациентов и сохранении результатов в течение длительного времени [12, 18, 86, 87, 94].

Несмотря на то что за последние несколько лет были значительно усовершенствованы оборудование и техника проведения витреоретинальных операций, выполнение витрэктомии связано с риском ослож-

нений, таких как эндофтальмит, отслойка сетчатки, кровоизлияние в витреальную полость, прогрессирование катаракты.

Предложен и активно исследуется нехирургический способ лечения МО, связанного с патологией витреомакулярного интерфейса, — фармакологический витреолизис. Целью данного метода является устранение частичной отслойки задней гиалоидной мембраны, так как она является одной из частых причин развития МО. Интравитреально вводится препарат, который вызывает полную отслойку задней гиалоидной мембраны, разжижает стекловидное тело, действуя при этом селективно, не повреждая ткань сетчатки. Витреолитические препараты в настоящее время активно разрабатываются и исследуются. Одним из таких препаратов является «Микроплазмин» (ThromboGenics, Бельгия) рекомбинантный препарат, являющийся сокращенной формой человеческого плазмينا, белка с фибринолитической активностью. В проведенных исследованиях препарат показал высокую эффективность, приводя к полной отслойке задней гиалоидной мембраны, не оказывая при этом ни механического, ни токсического воздействия на сетчатку [79, 80].

Несмотря на большое количество описанных перспективных методов лечения, МО остается одной из основных причин снижения зрения у больных сахарным диабетом. В настоящее время лазерная коагуляция сетчатки остается наиболее эффективной в лечении МО. Ее комбинирование с интравитреальным введением кристаллических кортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза позволяет повысить функциональные результаты, уменьшить необходимость повторного лазерного вмешательства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е. Диабетологические центры — новый этап в создании специализированной помощи больным с диабетической ретинопатией // Клиническая офтальмология. — М., 2001. — № 4. — С. 148–153.
2. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е., Григорьева Н. Н., Шкляров Е. Б., Даль Н. Ю., Красавина М. И. Влияние интравитреального введения «Кеналога» и «Авастина» на течение диабетического макулярного отека // Микролекции, тезисы докладов, стенограммы дискуссий III Всероссийского семинара — «круглый стол» — «Макула-2006» под общей редакцией Ю. А. Иванишко. — Ростов-на-Дону, 2008. — С. 345–347.
3. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е., Лисочкина А. Б. Лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии // Клиническая офтальмология. — М., 2000. — Т. 1, № 1. — С. 15–18.
4. Измайлов А. С., Балашевич Л. И. Лечение витреоретинальных осложнений диабета // Глазные проявления диабета / под ред. Балашевича Л. И. — СПб.: Издательский дом СПбМА, 2004. — С. 214–296.

5. Шадричев Ф. Е. Комплексное обследование и лечение больных с диабетическими поражениями сетчатки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 20 с.
6. Шадричев Ф. Е. Протокол офтальмологического ведения больных сахарным диабетом // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1. — № 2. — С. 54–61.
7. Adamis A. P., Altaweel M., Bressler N. M. et al. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113, N 1. — P. 23–28.
8. Aiello L. M. Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema / In: Principles and practice of ophthalmology. Vol. 2. / Ed.: D. M. Albert, F. A. Jakobiec — Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1994. — P. 760–782.
9. Aiello L. M., Davis M. D., Girach A. et al. PKC-DRS2 Group. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113, N 12. — P. 2221–2230.
10. Aiello L. M., Davis M. D., Girach A. et al. PKC-DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-six month results of the randomized PKC-DMES clinical trial // Arch Ophthalmol. — 2007. — Vol. 124. — P. 318–324.
11. Antonetti D. A., Barber A. J., Lieth E. et al. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: occludin expression is decreased in experimental diabetic retinopathy // Diabetes. — 1998. — Vol. 47. — P. 1953–1959.
12. Apte R. S., Cousins S. W., Heier J. S. The future of diabetic macular edema // Retina Today. — 2009. — N. 4 (suppl). — P 2–3.
13. Aroca P. R., Salvat M., Fernandez J., Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema // J. Diabetes Complications. — 2004. — Vol. 18. — P. 211–215.
14. Audren F., Leclaire-Collet A., Egrinay A. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg // Am. J. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 141, N 3. — P 794–799.
15. Audren F., Egrinay A., Haouchine B. et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular oedema: 6-month results of a prospective controlled trial // Acta Ophthalmol. Scand. — 2006. — Vol. 85, N. 5. — P. 624–630.
16. Avery R. L. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment // Retina. — 2006. — Vol. 26, N. 3. — P. 352–354.
17. Avery R. L., Pearlman J., Pieramici D. J. et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113. — P. 1695–1701.
18. Bahadir M., Ertan A., Mertoglu O. Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema // Int. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 26, N 1–2. — P. 3–8.
19. Blankenship G. W. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomized study // Ophthalmology. — 1979. — Vol. 86. — P. 69 — 75.
20. Cheng H., Blach R. K., Hamilton A. M., Kohner E. M. Diabetic maculopathy. A preliminary report // Trans. Ophthalmol. Soc. U. K. — 1972. — Vol. 92. — P. 407–411.
21. Chun D. W., Heier J. S., Topping T. M. et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113, N 10. — P. 1706–1712.
22. Cunha-Vaz J. G. Clinical characterization of diabetic macular edema // Ophthalmol. Intern. — 2007. — Vol. 1, N 4. — P. 99–100.
23. Cunningham E. T., Adamis A. P., Altaweel M. et al. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema // Ophthalmology. — 2005. — Vol. 112. — P. 1747–1757.
24. Davis T. M., Stratton I. M., Fox C. J. et al. UK Prospective Diabetes Study 22. Effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 1435–1441.
25. Davis M. D., Bressler S. B., Aiello L. P. et al. Comparison of Time-Domain OCT and Fundus Photographic Assessments of Retinal Thickening in Eyes with Diabetic Macular Edema // Investigative Ophthalmology & Visual Science — 2008. — Vol. 49. — P. 1745–1752.
26. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.
27. Delcourt C., Villatte-Cathelineau B., Vauzelle-Kervroedan F. et al. Visual impairment in type 2 diabetic patients. A multicentre study in France. CODIABINSERM-ZENECA Pharma Study Group // Acta Ophthalmol Scand. — 1995. — Vol. 73. — P. 293–298.
28. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complication Trial // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 968–983.
29. Dobree J. H. Simple diabetic retinopathy. Evolution of the lesions and therapeutic considerations // Br. J. Ophthalmol. — 1970. — Vol. 54. — P 1–10.
30. 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.
31. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report No 2 // Ophthalmology. — 1987. — Vol. 94. — P. 761–774.
32. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. — 2001. — Vol. 280, N 6. — P. 1358–1366.
33. Funatsu H., Yamashita H., Noma H. et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema // Am. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 133, N 4. — P. 70–77.

34. Gardner T. W., Aiello L. P. Pathogenesis of diabetic retinopathy / In: Diabetes and ocular disease: past, present and future therapies. Ophthalmology monographs 14. Ed.: Flynn H. W., Smiddy W. E. // Foundation of the American Academy of Ophthalmology. — 2000. — P. 1–18.
35. Gardner T. W., Lieth E., Antonetti D. A. et al. A new hypothesis on mechanism of retinal vascular permeability in diabetes / In: Diabetic renal-retinal syndrome / Ed.: Friedman E. A., L'Esperance F. A. 6th ed. — Dordrecht, Netherlands. — Kluwer Publisher, 1998. — P. 169–179.
36. Gilles M. C., Sutter F. K., Simpson J. M. et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular oedema: two-years results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113, N 9. — P. 1533–1538.
37. Gilles M. C. What we don't know about Avastin might hurt us // Arch. Ophthalmol. — 2006. — Vol. 124, N 10. — P. 1478–1479.
38. Gottfredsdottir M. S., Stefansson E., Jonasson F., Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema // Am. J. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 115. — P. 64–67.
39. Gonzalez M. E., Gonzalez Vol. C., Arredondo P. B. et al. Diabetic retinopathy in Mexico. Prevalence and clinical characteristics // Arch. Med Res. — 1994. — Vol. 25. — P. 355–360.
40. Grunwald J. E., Brucker A. J., Petrig B. L., Riva C. E. Retinal blood flow regulation and the clinical response to panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 96. — P. 1518–1522.
41. Guardiola A. A., Busquets M. A. Diabetic macular edema: treatment updates 2008 // Retina today. — 2008. — Vol. 3, N 5. — P. 38–41.
42. Guyot-Argenton C., Marie-Lescure C., Bernard J. A. et al. Exsudats centro-foveolaires au cours de la retinopathie diabetique // Bull. Soc. Ophthalmol. Fr. — 1990. — Vol. 90. P. 8–9.
43. Haller J. A., Schachat A. P. et al. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema // Advanced studies in ophthalmology. — 2007. — Vol. 4. — N. 7. — P. 178–190.
44. Haut J., Aubry J. P. Traitement des degenerescences maculaires humides par la photocoagulation // Arch. Ophthalmol. (Paris). — 1970. — Vol. 30, N 2. — P. 147–148.
45. Heier J. S. VEGF trap-eye for exydatve AMD // Retinal Physician. — 2009. — Vol. 6, N 3. — P. 46–49.
46. Jonas J. B., Kampeter B. A., Harder B. et al. Intravitreal triamcinolone acetamide for diabetic macular oedema: prospective, randomized study // J. Ocul. Pharmacol. Therap. — 2006. — Vol. 22, N 3. — P. 200–207.
47. Hirvela H., Laatikainen L. Diabetic retinopathy in people aged 70 years or older. The Oulu Eye Study // Br. J. Ophthalmol. — 1997. — Vol. 81. — P. 214–217.
48. Jonas J. B., Martus P., Degenring R. F. et al. Predictive factors for visual acuity after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema // Arch. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 123, N 10. — P. 1338–1343.
49. Keech A. C., Mitchell P., Summanen P. A. et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 1687–1697.
50. Keech A. C., Simes R. J., Barter P. et al. FIELD study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1849–1861.
51. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes // Ophthalmology. — 1998. — Vol. 105. — P. 1801–1805.
52. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? // Arch. Intern. Med. — 1989. — Vol. 149. — P. 2427–2432.
53. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years // Arch Ophthalmol. — 1984. — Vol. 102. — P. 520–526.
54. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years // Arch Ophthalmol. — 1984. — Vol. 102. — P. 527–532.
55. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus // Ophthalmol. — 1992. — Vol. 99. — P. 58–62.
56. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XI. The incidence of macular edema // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 96. — P. 1501–1510.
57. Krill A. E., Archer D., Newell F. W. Photocoagulation in diabetic retinopathy // Am. J. Ophthalmol. — 1971. — Vol. 72. — P. 299–322.
58. Larsen M., Dalgaard P., Lund-Andersen H. Differential spectrofluorometry in the human vitreous: blood-retina barrier permeability to fluorescein and fluorescein glucuronide // Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. — 1991. — Vol. 229. — P. 350–357.
59. Lee C. M., Oik R. J. Modified grid argon laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual result // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 1594–1602.
60. Martidis A., Duker J. S., Greenberg P. B. et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular oedema // Ophthalmology. — 2002. — Vol. 109, N 5. — P. 920–927.
61. Massin P. G. Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema: an update // Retina today. — 2008. — Vol. 3, N 5. — P. 54–56.
62. McHugh J. D. A., Marshall J., Raven A. et al. Initial clinical experience using a diode laser in the treatment of retinal vascular disease // Eye. — 1989. — Vol. 3. — P. 516–527.
63. Meyer-Schwickerath G., Schott K. Diabetic retinopathy and photocoagulation // Am. J. Ophthalmol. — 1968. — Vol. 66. — P. 597–603.

64. *Mitchel P., Smith W., Wang J. J. et al.* The prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study // *Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 105. — P. 406–411.
65. *Mruthyunjaya P., Jaffe G. J.* Medidur insert technology // *Retinal Physician.* — 2007. — Vol. 4, N 7. — P. 25–28.
66. *Olk R. J.* Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema // *Ophthalmology.* — 1986. — Vol. 93. — P. 938–950.
67. *Olk R. J.* Argon green (514 nm) versus krypton red (647 nm) modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema // *Ophthalmology.* — 1990. — Vol. 97. — P. 1101–1113.
68. *Ornek K., Ornek N.* Intravitreal bevacizumab treatment for refractory diabetic macular edema // *J. Ocul. Pharmacol. Therap.* — 2008. — Vol. 24, N 4. — P. 403–407.
69. *Patz A., Schatz H., Berrow J. W. et al.* Macular oedema: an overlooked complication of diabetic retinopathy // *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* — 1973. — Vol. 77. — P. 34–42.
70. *Rema M., Ponnaiya M., Mohan V.* Prevalence of retinopathy in non insulin dependent diabetes mellitus at a diabetes centre in Southern India // *Diabetes Research and Clinical Practice.* — 1996. — Vol. 34. — P. 29–36.
71. *Rosenfeld P. J., Moshfeghi A. A., Puliafito C. A.* Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascularization age-related macular degeneration // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.* — 2005. — Vol. 36. — P. 331–335.
72. *Rosenfeld P. J., Fung A. E., Puliafito C. A.* Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.* — 2005. — Vol. 36. — P. 336–339.
73. *Rosenfeld P. J.* Intravitreal Avastin: the low cost alternative to Lucentis? // *Am. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 142, N 1. — P. 141–143.
74. *Rubinstein K., Myska V.* Pathogenesis and treatment of diabetic maculopathy // *Br. J. Ophthalmol.* — 1974. — Vol. 58. — P. 76–82.
75. *Rubinstein K., Myska V.* Treatment of diabetic maculopathy // *Br. J. Ophthalmol.* — 1972. — Vol. 56. — P. 11–19.
76. *Schatz H., Patz A.* Cystoid maculopathy in diabetics // *Arch. Ophthalmol.* — 1976. — Vol. 94. — P. 761–768.
77. *Scott A. W., Bressler N. M.* Update on the diabetic retinopathy clinical research network // *Retina today.* — 2008. — Vol. 3, N 5. — P. 49–52.
78. *Sebag J.* Anomalous PVD—a unifying concept in vitreo-retinal disease // *Arch. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 242. — P. 690–698.
79. *Sebag J., Rufalski A.* Molecular biology of pharmacologic vitreolysis // *Am. J. Ophthalmol.* — 2007. — Vol. 141, N 4. — P. 792–792.
80. *Sharma A., Kupperman B. D.* New and in-development treatments for diabetic macular edema // *Retinal Physician.* — 2008. — Vol. 3, N 7. — P. 53–56.
81. *Schranz A. G., Villalpando E. G., Villalpando C. G. et al.* The epidemiology of diabetes in Malta // *Diabetes Metab Res Rev.* — 1997. — Vol. 13. — P. 181–199.
82. *Spalter H. F.* Photocoagulation of circinate maculopathy in diabetic retinopathy // *Am. J. Ophthalmol.* — 1971. — Vol. 71. — P. 245–250.
83. *Spirn M. J., Regillo C. D.* Current and future treatment trends in diabetic macular edema // *Retina today.* — 2008. — Vol. 3, N 5. — P. 58–61.
84. *Stewart M. W., Rosenfeld P. J.* Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap // *Br. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 92. — P. 667–668.
85. *Stratton I. M., Kohner E. M., Aldington S. J. et al.* UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes over 6 years from diagnosis // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44. — P. 156–163.
86. *Tachi N., Ogino N.* Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy // *Am. J. Ophthalmology.* — 1996. — Vol. 122. — N. 2. — P. 258–260.
87. *Thomas D., Bunce C., Moorman C., Laidlaw D. A.* A randomized controlled feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macular edema // *Br. J. Ophthalmology.* — 2005. — Vol. 89, N 1. — P. 81–86.
88. *Wallow I. H. L.* Repair of the pigment epithelial barrier following photocoagulation // *Arch. Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 102. — P. 126–135.
89. *Wallow I. H. L., Bindley C. D.* Focal photocoagulation of diabetic macular edema. A clinicopathologic case report // *Retina.* — 1988. — Vol. 8, N 4. — P. 261–269.
90. *Whitelocke R. A. F., Kearns M., Blach R. K., Hamilton A. M.* The diabetic maculopathies // *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.* — 1979. — Vol. 99. — P. 314–320.
91. WHO/IDF Europe. Diabetes Care and Research in Europe: the St Vincent Declaration // *Diabetic Medicine.* — 1990. — Vol. 7. — P. 360.
92. WHO. Diabetic eye disease /Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group // WHO Technical Report Series. — N. 844. — Geneva, 1994. — P. 49–55.
93. WHO. Prevention of blindness from diabetes mellitus // Report of a WHO consultation in Geneva 9–11 November 2005. — Switzerland. — WHO press. — 2005. — 39 p.
94. *Yanyali A., Horozoglu F., Celik E. et al.* Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in diabetic macular edema unresponsive to grid laser photocoagulation // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2006. — Vol. 16, N 4. — P. 573–581.

MODERN APPROACHES TO DIABETIC MACULAR EDEMA TREATMENT

*Astakhov Yu. S., Shadrichev F. E.,
Krasavina M. I., Grigorieva N. N.*

✧ **Summary.** Diabetic macular edema is still a leading cause of visual loss in diabetic patients. Principal methods for its appearance prevention are glycemia level and arterial pressure normalization, dyslipidemia correction. Most effective treatment procedures aimed

to vision preservation in this patient category still are retinal photocoagulation and vitrectomy. Intravitreal injections of crystalline steroids and vascular endothelial growth factor inhibitors did not receive recognition as a method of single diabetic macular edema treatment, but they allowed increasing laser treatment efficacy. At present time, there is an active search for a pharmacological solution of the problem of vision preservation in diabetic patients.

✧ **Key words:** diabetes mellitus; macular edema; retinal photocoagulation; intravitreal injections; crystalline steroids; vascular endothelial growth factor inhibitors; vitrectomy.

Сведения об авторах:

Астахов Юрий Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Главный офтальмолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru

Шадричев Федор Евгеньевич — к. м. н., заведующий офтальмологическим отделением. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Красавина Мария Игоревна — заведующая офтальмологическим отделением. Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. 194156, Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, д. 15. E-mail: mk702@yandex.ru

Григорьева Нюргуяна Николаевна — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: grinur@mail.ru.

Astakhov Yury Sergeevich — MD, doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, St. Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Shadrichev Fedor Evgenievich — MD, candidate of medical science, head of the ophthalmology department. St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Krasavina Mariya Grigirevna — head of the department, Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology n.a. V. A. Almazov, 194156, St. Petersburg, Parhomenko str., 15. E-mail: mk702@yandex.ru.

Grigorieva Niurguyana Nikolaevna — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: grinur@mail.ru.