

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ: ИСТОРИЯ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ, ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОФИЛАКТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ



© Т.Ю. Демидова*, А.А. Кожевников*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва

Диабетическая ретинопатия (ДР) является серьезным осложнением сахарного диабета (СД), которое при прогрессировании угрожает значительным снижением или полной потерей зрения. Она является лидирующей причиной слепоты у населения работоспособного возраста и, по общемировым оценкам, встречается у каждого третьего пациента с СД. ДР изучается уже более 160 лет, и внедрение в клиническую практику сначала лазерной коагуляции сетчатки в 20 в., а затем, в 21-м, и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) позволило воздействовать на пролиферацию сосудов при ДР и снизить риск потери зрения от диабетического макулярного отека (ДМО). Тем не менее эти инструменты способны лишь приостановить прогрессию ДР на стадиях с осложнениями с потерей зрения, и основным методом ведения для пациентов остается профилактика – скрининги и влияние на факторы риска (гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия). В настоящее время уделяется внимание возможным новым факторам риска (гиподинамия, ожирение, недостаточность массы тела, синдром обструктивного апноэ сна), идет поиск ранних маркеров ДР на глазном дне, что позволило бы более активно воздействовать на патологический процесс на ранних его стадиях. Настоящий обзор посвящен эпидемиологии, истории изучения, доказанным и вероятным факторам риска, современным и перспективным подходам к профилактике и лечению ДР, в том числе точным, менее травматичным лазерным методикам (PASCAL, NAVILAS, D-MPL) и изучающимся в исследованиях интравитреальным антиангиогенным препаратам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая ретинопатия; диабетический макулярный отек; эпидемиология; анти-VEGF; лазерная коагуляция; скрининг; профилактика; факторы риска; ранние изменения на сетчатке

DIABETIC RETINOPATHY: HISTORY, MODERN APPROACHES TO MANAGEMENT, PROSPECTIVE VIEWS OF PREVENTION AND TREATMENT

© Tatiana Y. Demidova*, Alexander A. Kozhevnikov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Diabetic retinopathy (DR) is a serious complication of diabetes mellitus (DM). As DR progresses, it could be complicated with a significant decrease or complete loss of vision. It is the leading cause of blindness in the working-age population and, according to global estimates, occurs in one in every three patients with diabetes. DR has been studied for more than 160 years, and the implementation of retinal laser coagulation into clinical practice in the 20th century, and then vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors in the 21st century, allowed us to influence vascular proliferation in DR and reduce the risk of vision loss from diabetic macular oedema (DME). However, these tools can only stop the progression of DR at the stages with risk of complications with vision loss, and prevention – screenings and the impact on risk factors (hyperglycaemia, arterial hypertension, and dyslipidemia) – remains as the main method of management of DR. Possible new risk factors (hypodynamy, obesity, body weight deficiency, and obstructive sleep apnoea syndrome) attract a lot of attention, and there is ongoing research for early markers of DR in the fundus, which could allow more active influence on the pathological process in its early stages. This review focuses on epidemiology, history of research, proven and possible risk factors, and current and promising approaches to the prevention and treatment of DR, including accurate, less traumatic laser techniques (PASCAL, NAVILAS, and D-MPL), and intravitreal antiangiogenic drugs in studies.

KEYWORDS: diabetic retinopathy; diabetic macular edema; epidemiology; anti-VEGF; laser coagulation; screening; prevention; risk factors; early retinal changes

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) является серьезным осложнением сахарного диабета (СД), которое при прогрессировании угрожает значительным снижением или полной потерей зрения. В некоторых странах, включая Россию, она занимает 2–3-е место по частоте встречаемости среди хронических ослож-

нений СД [1–3]. Кроме того, она является лидирующей причиной слепоты у населения работоспособного возраста и, по общемировым оценкам, встречается у каждого третьего пациента с СД [4]. Последнее утверждение можно считать справедливым и для россиян с СД 1 типа (СД1), у которых ДР встречается в 27,2% случаев, в то время как при СД 2 типа (СД2) в 2 раза реже – в 13% [3].



ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Началом изучения ДР считается 1856 г., когда австрийский офтальмолог Eduard Jaeger с помощью офтальмоскопа сделал зарисовку глазного дна пациента с диабетом, описав «округлые или овальные желтоватые пятна и экстравазации, которые пронизывают часть или всю толщину сетчатки» [5]. Взаимосвязь данных изменений и СД подвергалась сомнению почти 20 лет, пока исследования американца Henry Noyes в 1869 г., англичанина Edward Nettleship в 1872 г. и, наконец, немецкого офтальмолога Theodor Leber в 1875 г. окончательно не подтвердили ее [5].

В 1968 г. в особняке Эрли Хаус (недалеко от г. Уоррентона, штат Вирджиния, США) прошел важнейший симпозиум – была разработана стандартная система классификации ДР и дано начало крупным клиническим испытаниям – DRS (Diabetic Retinopathy Study) в 1970-х гг. и ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) в 1980-х [6]. В частности, они показали, что панретинальная фотокоагуляция тормозит прогрессию пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) и снижает риск потери зрения от клинически значимого диабетического макулярного отека (ДМО) [6]. В 21 в. появляются новые методики воздействия на ДР – в 2010 г. для лечения ДМО были одобрены препараты, препятствующие действию эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF), а в 2015 г. они продемонстрировали уменьшение риска прогрессии ПДР [6].

ФАКТОРЫ РИСКА

Основными модифицируемыми факторами риска развития и прогрессирования ДР считаются хроническая гипергликемия (оцениваемая по уровню гликированного гемоглобина – HbA_{1c}), артериальная гипертензия и дислипидемия [7]. Так, по данным исследования DCCT (n=1441), снижение HbA_{1c} <6% уменьшило риск развития и прогрессирования ДР у пациентов с СД1 на 76% при первичной профилактике и на 54% – при вторичной [8]. Интенсивный контроль глюкозы у людей с СД2 по результатам UKPDS (n=3867) также позволяет добиться значительного снижения риска прогрессии ДР и необходимости проведения лазерной фотокоагуляции – на 21% и 29% соответственно [8].

Вместе с тем поддержание целевого уровня артериального давления (АД) <144/82 мм рт.ст. у участников исследования UKPDS с последующим 9-летним наблюдением показало уменьшение риска прогрессии ДР на две ступени (по классификации ETDRS) – на 34% [9].

В настоящее время обсуждается негативное влияние ожирения и недостаточности массы тела, низкой физической активности, синдрома обструктивного апноэ сна и маркеров воспаления на возникновение и прогрессию ДР [10]. Несмотря на то что исследования неоднозначно оценивают их вклад в развитие ДР [10], имеет смысл воздействовать и на них в рамках системного подхода к ведению СД.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЛАЗНОГО ДНА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Обнаружение факторов риска и влияние на них являются, безусловно, важными, но не единственными мето-

дами предотвращения развития ДР. В настоящее время ведется активный поиск специфичных ранних изменений сетчатки, что позволит влиять на патогенез ДР в стадии адаптации, когда еще не развились характерные клинические признаки (мягкие экссудаты, геморрагии, повышенная проницаемость сосудов). Таким образом, встает вопрос о внедрении в клиническую практику новых, более чувствительных методов исследования, так как традиционные методы малочувствительны к небольшим патологическим изменениям сетчатки [11, 12].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является быстрым и неинвазивным методом исследования, позволяющим объективно задокументировать структурные изменения сетчатки даже в том случае, если они еще не выявляются с помощью биомикроскопии на щелевой лампе или ангиографии [11].

ОКТ с ангиографией, которая основана на методе контрастного движения (предполагает, что единственным движущимся объектом в неподвижном глазу является кровоток в сосудах), позволяет неинвазивно получить трехмерное изображение сосудов сетчатки [13]. Благодаря ей имеются сведения о большем размере аваскулярной зоны и меньшей сосудистой плотности поверхностных и глубоких капиллярных сплетений, большем числе микроаневризм в поверхностном (при СД1) и глубоком капиллярном сплетении (при СД1 и СД2), меньшем количестве и длине ветвей радиального перипапиллярного сплетения у пациентов с СД без клинических признаков ДР в отличие от здоровых участников исследований (p<0,05) [14–16]. Однако стоит упомянуть о работе Vujosevic и соавт., которые обнаружили несогласованность в результатах между двумя аппаратами ОКТ-ангиографии, что следует учитывать в исследованиях с данной технологией [17].

СВЯЗЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ С ДРУГИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

ДР – хроническое прогрессирующее заболевание, и при отсутствии должного ведения оно закономерно заканчивается снижением зрения вплоть до полной его потери [7]. Но, как оказалось, нарушение зрительной функции может быть не единственным осложнением ДР. Появляется все больше данных, связывающих ДР с развитием других микро- и макрососудистых осложнений.

Так, согласно 8-летнему японскому исследованию JDCS (Japan Diabetes Complications Study) (n=1620), даже легкая степень ДР существенно (на 69%) увеличивает риск хронической сердечной недостаточности и инсульта независимо от традиционных факторов риска при СД2 [18]. Эти результаты созвучны с таковыми метаанализа 20 эпидемиологических исследований (n=14 896): наличие ДР любой степени увеличивало риск общей смертности и/или сердечно-сосудистых событий в 2,34 раза у пациентов с СД2 и в 4,1 раза – у людей с СД1 по сравнению с участниками без ДР [19].

Основным механизмом прогрессирования ДР является неоваскуляризация сетчатки из-за избыточного синтеза местных факторов роста, главным образом VEGF [20]. Похожее аномальное образование сосудов наблюдается и при диабетической нефропатии (ДН) в клубочках почек, работающих как «дополнительная приносящая артериола» [21]. Интересно, что у пациентов с данным ослож-

нением СД наблюдается повышенное содержание VEGF в моче и биоптатах почек [21], а несколько исследований показали, что VEGF-A в сыворотке и плазме крови тесно связан с ПДР и ДН [22].

VEGF – это семейство проангиогенных факторов, включающее VEGF-A, -B, -C, -D и плацентарный фактор роста (PlGF) [23]. VEGF-A обладает способностью колоссально увеличивать проницаемость сосудов (молярная активность в 50 000 раз больше, чем у гистамина), что может объяснять высокую эффективность анти-VEGF препаратов при ДМО [24].

Современные работы показывают, что сочетание ДР и ДН больше характерно для пациентов с СД1, в то время как у людей с СД2 ДН может развиваться в отсутствие ДР [25].

Интересно, что анти-VEGF могут ухудшать функцию почек, несмотря на их ожидаемое патогенетическое действие: прием бевацизумаба, лекарственного средства для лечения рака легких, сопровождается повышенным риском развития артериальной гипертензии и протеинурии [24]. Однако это может объясняться избыточным снижением VEGF, который в нормальных количествах способствует синтезу NO в сосудах почек и подавлению пролиферации эндотелиоцитов [21]. Потенциальным положительным эффектом может обладать эндостатин, одобренный в Китае для лечения рака легкого. Он ингибирует $\alpha5\beta1$ -интегрин, связанный с рецептором 2 типа к VEGF (VEGFR2), который

отвечает за пролиферацию клеток эндотелия почек [23]. Эндостатин не продемонстрировал увеличения риска протеинурии или артериальной гипертензии у людей, а в исследовании на мышах с СД1 показал статистически значимое снижение альбуминурии и выраженности гистологических изменений в почках [23].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время в РФ распространена классификация Kohner E. и Porta M., выделяющая непролиферативную (НПДР), препролиферативную (ППДР) и ПДР. Тем не менее, мы бы хотели привести международную классификацию, на которую опираются зарубежные медицинские сообщества, в том числе в рекомендациях по интервалам скрининга и ведению ДР. Она представлена в табл. 1 и 2 [26].

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ФАКТОРЫ РИСКА

Гипергликемия. Несмотря на то что результаты исследования DCCT (см. выше) показали внушительное снижение вероятности развития и прогрессирования ДР при интенсивном контроле гликемии ($HbA_{1c} < 6\%$), достижение такой цели может быть затруднительным у пациентов с длительным течением СД2, сосудистыми осложнениями СД, а также ассоциируется с увеличением риска

Таблица 1. Классификация диабетической ретинопатии по ICO 2017

ДР	Признаки при офтальмоскопии с расширенным зрачком
ДР отсутствует	Патологических изменений нет
Легкая НПДР	Только микроаневризмы
Умеренная НПДР	Микроаневризмы + один из: – точечные и пятнистые кровоизлияния – твердые экссудаты – мягкие экссудаты («ватные») Изменения выражены в меньшей степени по сравнению с тяжелой НПДР
Тяжелая НПДР ¹	Признаки умеренной НПДР без признаков ПДР + любой из нижеперечисленных: – интравитреальные кровоизлияния (≥ 20 в каждом квадранте) – выраженная четкообразность вен (в двух квадрантах) – интравитреальные микрососудистые аномалии (хотя бы в 1 квадранте)
ПДР	Признаки тяжелой НПДР + хотя бы 1 из нижеперечисленных: – неоваскуляризация – преретинальные кровоизлияния – кровоизлияние в стекловидное тело

Примечание: ДР – диабетическая ретинопатия; НПДР – непролиферативная ДР; ПДР – пролиферативная ДР. 1 – по классификации, используемой в РФ, ей соответствует препролиферативная ДР.

Таблица 2. Классификация диабетического макулярного отека по ICO 2017

ДМО	Признаки при офтальмоскопии с расширенным зрачком
ДМО отсутствует	Нет признаков утолщения сетчатки глаза или твердых экссудатов желтого пятна
ДМО без вовлечения центра макулы	Утолщение сетчатки в области желтого пятна без вовлечения центральной области макулы, имеющей диаметр 1 мм
ЦДМО	Утолщение сетчатки в области желтого пятна с вовлечением центральной области макулы, имеющей диаметр 1 мм

Примечание: ДМО – диабетический макулярный отек; ЦДМО – ДМО с вовлечением центра макулы. Центральная область макулы – округлая зона диаметром 1 мм вокруг центральной точки (места пересечения 6 радиальных лучей по данным ОКТ – протокола быстрого сканирования макулы).

негативных сердечно-сосудистых событий и смерти [27]. Достаточным уровнем HbA_{1c} для профилактики возникновения и утяжеления ДР для большинства небеременных взрослых следует считать уровень 7,0% и менее, при котором также наблюдалось снижение риска микрососудистых осложнений – на 25% (по сравнению с пациентами с HbA_{1c} 7,9%) [27, 28]. Тем не менее, по стандартам Международного Совета по офтальмологии (ICO) 2017 г., оптимизация сахароснижающей терапии должна проводиться при уровне $HbA_{1c} > 7,5\%$ [26]. До достижения целевых значений контроль HbA_{1c} следует проводить не реже 1 раза в 3 мес, после (при условии стабильного гликемического контроля) – не реже 2-х раз за год [28].

Артериальная гипертензия. Согласно изложению позиции ADA 2017 г., следует стремиться к поддержанию АД на уровне менее 140/90 мм рт.ст. [29]. Однако имеются данные, которые ставят под сомнение необходимость интенсивного ведения АГ: результаты 4-летней работы ACCORD Eye Study (n=10 251) продемонстрировали сходную степень прогрессии ДР при интенсивном (<120 мм рт.ст.) и стандартном контроле АД (<140 мм рт.ст.) [30].

Отдельного внимания заслуживает вопрос применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и блокаторов рецепторов к ангиотензину-2, а именно: «Имеют ли данные препараты преимущество перед антигипертензивными лекарственными средствами других групп?» Известно, что при ДР, независимо от артериального давления, увеличивается концентрация ренина, ангиотензина-2 в крови, экспрессия рецепторов к ангиотензину на сетчатке глаза [31]. Предполагается, что гиперактивация РААС ведет к активации протеинкиназы C и увеличению продукции VEGF [32]. По данным исследований, применение ингибиторов РААС ассоциируется со снижением синтеза VEGF и уменьшением сосудистой проницаемости [33]. Одними из наиболее известных исследований в данной области являются DIRECT-Prevent 1 (n=1421), DIRECT-Protect 1 (n=1905) и DIRECT-Protect 2 (n=1905), изучившие влияние 5-летнего приема кандесартана в дозе 32 мг/сут на первичную профилактику ДР при СД1 и вторичную – у пациентов с СД1 и СД2. По их результатам, прогрессия ДР значимо не различалась при использовании кандесартана или плацебо, хотя у участников с СД2 регрессия ДР встречалась на 34% чаще, чем в группе плацебо, и данный эффект оставался статистически значимым независимо от уровня систолического АД ($p \leq 0,015$) [34, 35]. В то же время сравнение представителя ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (каптоприла 50 мг/сут) и β -адреноблокаторов (атенолола 50–100 мг/сут) в группе интенсивного ведения артериальной гипертензии в исследовании UKPDS показало сходную частоту ухудшения ДР на 2 степени и более (36,9% и 37,1% соответственно), которая была меньше, чем в группе стандартного контроля АД (51%) [36]. Нельзя не упомянуть Кокрейновский обзор 15 исследований (количество пациентов с СД1 – 4157 человек и СД2 – 9512 человек), по данным которого интенсивное ведение артериальной гипертензии снижает 5-летний риск возникновения ДР на 20%, но в небольшой степени влияет на вероятность развития ПДР (относительный риск 0,95) и снижение остроты зрения (относительный риск 1,06) [37].

Таким образом, представляется, что вклад в профилактику ДР вносит в большей степени собственно кон-

троль АД, нежели использование определенных групп антигипертензивных средств.

Дислипидемия. Несмотря на положительное влияние фенофибратов в дозе 200 мг/сут на течение ДР, следует помнить, что у пациентов с СД повышен риск сердечно-сосудистых осложнений, а фенофибрат не показал статистически значимого снижения риска нефатального инфаркта миокарда или смерти от ишемической болезни сердца в исследовании FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) [38]. Известно, что статины доказанно уменьшают вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, но большинство исследований по их влиянию на ДР обладают небольшой выборкой и демонстрируют противоречивые результаты, в то время как крупные исследования (такие, как Collaborative Atorvastatin Diabetes Study или Heart Protection Study) показывают отсутствие эффекта статинов на прогрессию ДР или на частоту лазерной коагуляции, но их дизайн изначально не предполагал оценку влияния статинов на течение ДР [39]. Таким образом, разумным может быть назначение статинов пациентам с СД в возрасте 40 лет и старше и/или с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и комбинации данных препаратов с фенофибратом в дозе 160 мг/сут, хотя эффект от добавления последнего нивелировался после 8 лет приема в исследовании ACCORDION [40–42].

Другие факторы риска. По рекомендациям ICO 2017 г., пациенткам с СД, планирующим беременность, необходимо оценить состояние сетчатки до зачатия и на 28-й неделе беременности; при обнаружении ретинопатии необходимо дополнительно провести обследование сетчатки глаза на 16–20-й неделе беременности [26]. При этом не следует рассматривать ДР как противопоказание для быстрого снижения HbA_{1c} при его нецелевых уровнях в начале беременности (необходимо исследование состояния сетчатки) и для родоразрешения через естественные родовые пути [26]. ADA в изложении своей позиции от 2017 г. предлагает более жесткий график наблюдения – до зачатия, в I триместре, а затем – каждый триместр беременности и в течение года после родов, в зависимости от степени ретинопатии [43]. Стоит уточнить, что данные рекомендации не относятся к женщинам с гестационным СД поскольку наличие данного диагноза не ассоциируется с увеличением риска появления ДР во время беременности [43].

Следует проводить беседы с пациентами и мотивировать их на отказ от курения, направлять на консультацию оториноларинголога для лечения синдрома обструктивного апноэ сна, назначить необходимую терапию при выявлении анемии.

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

При отсутствии ДР или в случае легкой/умеренной ее степени без клинически значимого ДМО нет необходимости в назначении интраокулярного лечения. В этом случае достаточно разъяснить пациентам, что, несмотря на хорошее зрение и отсутствие каких-либо субъективных глазных симптомов, у них может прогрессировать поражение сетчатки. Необходимо сделать акцент на том, что лечение на ранних стадиях дает наилучшие результаты, в связи

с чем нужно соблюдать рекомендованные интервалы осмотров у офтальмолога, а также осуществлять регулярный контроль основных факторов риска – гипергликемии, артериальной гипертензии и дислипидемии.

Лазерная коагуляция. Лечение требуется при диагностировании тяжелой НПДР (ППДР) и ПДР в связи с повышенным риском потери зрения. Панретинальная лазерная коагуляция (ПРЛК) считается традиционным методом терапии ПДР, ее эффективность, снижающая риск потери зрения более чем на 60%, была доказана исследованием DRS более 40 лет назад [43], что позволило ей прочно войти в клинические руководства по всему миру. Точный механизм действия данного метода неизвестен, но предполагается, что эффект достигается за счет закрытия микроаневризм, разрушения клеток, продуцирующих факторы роста и провоспалительные цитокины, увеличения оксигенации тканей (последствие деструкции клеток пигментного эпителия сетчатки, потребляющих большое количество кислорода), снижения проницаемости сосудов путем уменьшения площади капилляров, восстановления внешнего гематоретинального барьера [38]. Перед назначением процедуры следует объяснить пациентам, что могут потребоваться повторные визиты, а также предупредить о возможных побочных эффектах: о снижении периферического и ночного зрения, возможном умеренном снижении центрального зрения. Обычно со снижением зрения ассоциируется воздействие лазером длительностью 100 мс, поэтому для уменьшения риска данного осложнения рекомендуется пульсовая коагуляция с длительностью действия 20–30 мс [26].

При тяжелой НПДР следует значительно уменьшить интервал наблюдения пациента, чтобы не пропустить развитие ПДР; однако имеются убедительные данные, что ранняя ПРЛК у пациентов с тяжелой НПДР и СД2 позволяет снизить риск потери зрения или витректомии вдвое (ETDRS) [44]. Также доводом в пользу назначения ПРЛК при тяжелой НПДР может послужить высокий риск прогрессии до ПДР, низкий комплаенс пациента относительно повторных посещений, предстоящее оперативное вмешательство по поводу катаракты, беременность и состояние противоположного глаза (слепота или прогрессирующая ДР) [26, 45].

В настоящее время исследуются новые технологии фотокоагуляции.

- Pattern Scan Laser (PASCAL) – методика лазерной коагуляции по заранее запрограммированному шаблону с сокращением времени воздействия лазером до 5–20 мс, что ассоциируется с меньшей инвазивностью и болезненностью по сравнению с традиционной фотокоагуляцией [46]. В небольшом (100 глаз) 4-месячном исследовании данная технология позволила добиться достоверного увеличения зрения как минимум на 3 знака по таблицам ETDRS ($p=0,0007$) [47].
- NAVILAS – компьютеризированный лазерный фотокоагулятор с системой навигации и широкоугольной камерой. Фотокоагуляция выполняется по заранее намеченному паттерну, который может создаваться на основании результатов цветного изображения глазного дна, флюоресцентной ангиографии, ангиографии индоцианином зеленым или ОКТ с ангиографией или без. Система слежения за движениями глаза позволяет добиться более точной лазерной коагуляции по сравнению с традиционной фокальной фотокоагуляцией [48]. Интересно, что комбинация навигационной лазерной коагуляции и ранибизумаба у пациентов с центральным ДМО не позволила добиться улучшения остроты зрения по сравнению с монотерапией ранибизумабом, но снизила частоту инъекций ингибитора VEGF после 3-й инъекции (фаза нагрузки), а пациентам после лазерной коагуляции через 12 мес наблюдения реже требовалось дополнительное введение ранибизумаба (35% против 84%, $p\leq 0,001$) [49].
- При диодной микропульсовой лазерной коагуляции (D-MPL) используется лазер с длиной волны 810 нм в режиме очень коротких воздействий (0,1–0,3 мс), что снижает термальное повреждение окружающей нейросенсорной сетчатки [50].

Сравнение видов лазерной коагуляции приведено в таблице 3.

Ингибиторы факторов роста. В настоящее время в РФ зарегистрированы три представителя этой группы: бевацизумаб, ранибизумаб, афлиберцепт. В исследованиях, опубликованных в сети Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), было показано быстрое

Таблица 3. Сравнение технологий лазерной фотокоагуляции, применяемых при диабетической ретинопатии (по Wang W., Lo A., с изменениями [51])

Классификация	Разновидности	Показания/статус	Клинические эффекты	Побочные эффекты
Традиционная лазерная терапия	Фокальная/ по типу «решетки»	Дополнительная терапия при ДМО	Снижение риска умеренной потери зрения, увеличение вероятности улучшения зрения, снижение частоты персистирующего ДМО (ETDRS)	Снижение остроты зрения, выпадение полей зрения
	Панретинальная лазерная коагуляция	ПДР	Уменьшение частоты тяжелого снижения зрения при ПДР и ингибирование прогрессии ретинопатии (DRS)	Снижение остроты зрения, сужение полей зрения
Новые методики	PASCAL	В процессе клинических испытаний	Точный контроль лазерной коагуляции, снижение продолжительности лечения	–
	D-MPL		Минимизация коллатеральных повреждений	–
	NAVILAS		Высокая точность нанесения лазерных точек	–

Примечания: ДР – диабетическая ретинопатия; ПДР – пролиферативная ДР; ДМО – диабетический макулярный отек.

и устойчивое улучшение зрения при интравитреальных инъекциях ранибизумаба, преимущество бевацизумаба над фокальной лазерной коагуляцией (ни у одного участника не была зарегистрирована потеря 10 и более букв ETDRS по сравнению с 14% в группе лазерной терапии), афлиберцепта над фокальной лазерной терапией (набор 9,7–12,0 букв ETDRS в сравнении с потерей в среднем 1,3 буквы соответственно) [44]. Такие данные позволили анти-VEGF стать препаратами выбора при лечении ДМО [26, 43, 44]. Однако важно указать, что все эти исследования проводились на пациентах с ДМО с вовлечением центра макулы (ЦДМО), поэтому при ДМО без вовлечения центра целесообразными будут внимательное наблюдение пациента для выявления прогресса отека до ДМО с вовлечением центра желтого пятна или применение фокальной лазерной коагуляции [26].

В исследовании Wells и соавт. только у пациентов с изначально выраженным снижением зрения при ДМО – 20/50 (0,4) и менее – более эффективными в плане лечения оказались афлиберцепт и ранибизумаб относи-

тельно бевацизумаба [52]. Между собой первые два препарата по эффективности значимо не отличались, хотя в группе афлиберцепта частота применения лазерной терапии была достоверно меньше, чем в группе ранибизумаба и бевацизумаба. Вероятно, последнее может быть связано с особенностями афлиберцепта: он является не моноклональным антителом, а «ловушкой» для проангиогенных факторов, с которой может связываться не только VEGF, но и PlGF, активный участник процессов неоваскуляризации сетчатки [53]. Кроме того, афлиберцепт обладает высокой аффинностью к VEGF – он в 94 раза сильнее связывается с VEGF-A165, чем ранибизумаб, и сильнее, чем бевацизумаб [53].

Ранибизумаб в настоящее время одобрен FDA как альтернатива ПРЛК при ПДР. Его эффективность не уступала ПРЛК, но при этом в группе ранибизумаба была меньшая потеря периферических полей зрения, меньшая частота витрэктомии, развития ДМО [54].

Сравнение антиангиогенных препаратов приводится в табл.4.

Таблица 4. Сравнение препаратов с антиангиогенным эффектом (по Wang W., Lo A., с изменениями [51])

Классификация	Международное наименование (торговое наименование)	Статус относительно лечения ДР	Клинические эффекты	Побочные эффекты
Анти-VEGF	Ранибизумаб (Луцентис)	Одобен FDA. Зарегистрирован в РФ для лечения ДМО ¹	Более выраженная НКОЗ и большая степень снижения ТЦС по сравнению с лазерной терапией при ДМО (исследования DRRCR.net Protocol T, RESOLVE и RESTORE). Не уступал ПРЛК при лечении ПДР после 2 лет наблюдения (DRRCR.net Protocol S)	Увеличение ВГД. Кровоизлияния в стекловидное тело. Воспаление
	Афлиберцепт (Эйлеа)	Одобен FDA. Зарегистрирован в РФ для лечения ДМО ¹	Более выраженное улучшение НКОЗ по сравнению с лазерной терапией ДМО (исследования VISTA, VIVID, DRRCR.net Protocol T) и ПДР (исследование CLARITY)	Увеличение ВГД. Кровоизлияния в стекловидное тело. Воспаление
	Бевацизумаб (Авастин)	Зарегистрирован в РФ, лечение ДМО в качестве показания в инструкции отсутствует (оф-лейбл) ¹	Большее снижение ТЦС и большая острота зрения по сравнению с терапией лазером (исследование DRRCR.net Protocol T)	Увеличение ВГД. Кровоизлияния в стекловидное тело. Воспаление
	Пегаптаниб (Макуген)	Одобен FDA. Не зарегистрирован в РФ ¹	Более выраженное улучшение НКОЗ по сравнению с имитацией (sham) при лечении ДМО (фаза 2/3, многоцентровое двухлетнее исследование)	Кровоизлияния в конъюнктиву. Увеличение ВГД
Неспецифические антиангиогенные препараты	АКВ-9778 (активатор Tie2)	Проводится 2 фаза клинических испытаний (clinicaltrials.gov ID: NCT01702441)	Большее снижение ТЦС в группе комбинированного лечения по сравнению с монотерапией ранибизумабом	Ухудшение диабетического отека сетчатки. Снижение остроты зрения
	RO6867461 (биспецифическое антитело: анти-Ang-2 и анти-VEGF)	Проводится клиническое исследование BOULEVARD	Большой прирост НКОЗ и большее выраженное уменьшение ТЦС по сравнению с ранибизумабом при лечении ДМО (фаза 2)	Хорошо переносится, новых сигналов безопасности не наблюдалось

Примечания: ВГД – внутриглазное давление; ДМО – диабетический макулярный отек; НКОЗ – наилучшая скорректированная острота зрения; ПДР – пролиферативная диабетическая ретинопатия; ТЦС – толщина центра сетчатки; FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения США; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста. 1 – по данным Государственного реестра лекарственных средств РФ на момент написания статьи.

Противовоспалительные препараты. Интравитреальные инъекции кортикостероидов (4 мг триамцинолона ацетонида в комбинации с лазерной коагуляцией) были сопоставимы по эффективности уменьшения толщины центральной сетчатки с 0,5 мг ранибизумаба + лазерной коагуляцией через год наблюдения в протоколе I исследования DRCR (-52 мкм и -49 мкм соответственно по сравнению с комбинацией плацебо + лазерная коагуляция, оба результата статистически достоверны, $p < 0,001$) [55]. Однако при такой терапии наблюдалось частое развитие побочных эффектов (через 2 года у 50% участников в группе триамцинолона было зарегистрировано повышенное внутриглазное давление, а 59% потребовалось оперативное вмешательство по поводу катаракты) [55]. Для снижения частоты инъекций и связанных с этим осложнений могут применяться импланты с замедленным высвобождением кортикостероидов (Озурдекс, Илювьен, Ретисерт), но их использование ограничено высокой стоимостью [56]. В настоящее время показаниями для применения лекарственных средств данной группы считается ЦДМО со снижением зрения на псевдофакичном глазу, а также терапия второй линии при неэффективности других методов лечения ДМО [51, 57].

Потенциальные препараты для лечения диабетической ретинопатии. Индуцируемый гипоксией фактор-1 (HIF-1) транскрипционно участвует в синтезе основных проангиогенных гормонов, и его уровень положительно коррелирует с уровнем VEGF; при системном или интравитреальном введении антагониста данного фактора – дигоксина – происходит значительное подавление процесса неоваскуляризации сетчатки, снижается уровень VEGF [58].

Идут испытания в фазе 1В ингибитора эндотелиально-протеиновой тирозинфосфатазы сосудов АКВ-9778 у пациентов с ДМО, который после курса 4 нед подкожных инъекций привел к значительному снижению отека и улучшению зрения у нескольких пациентов [58].

Удаление стекловидного тела глаза. При серьезных осложнениях ДР может выполняться витрэктомия. Она показана при тяжелом кровоизлиянии в стекловидное тело, которое не рассасывается за 1–3 мес, неэффективности ПРЛК, тракционной отслойке макулы, ревматоидной тракционной отслойке сетчатки.

Обследование пациентов с СД и варианты лечения ДР и ДМО могут быть представлены в виде схем на рис. 1 и 2.

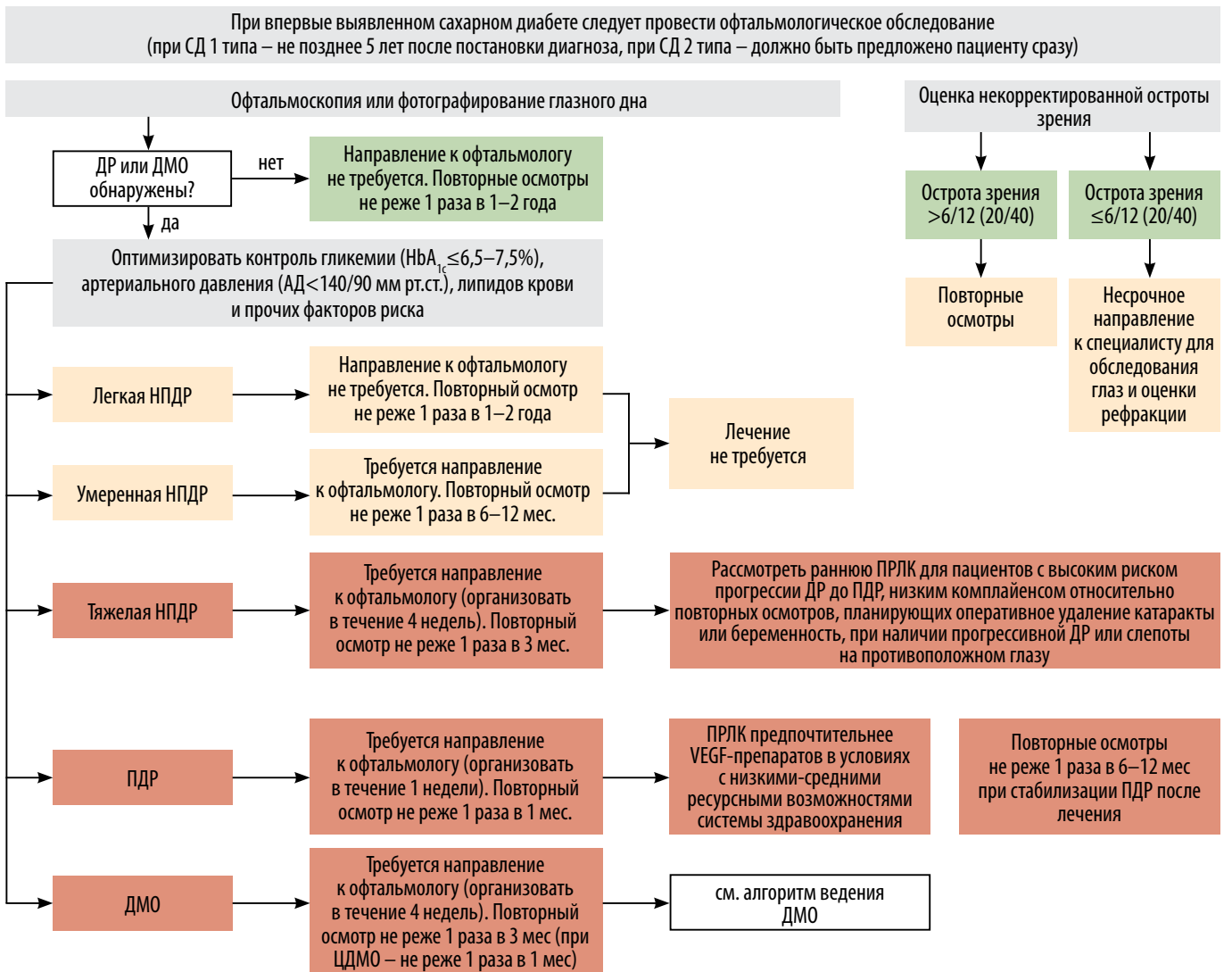


Рис. 1. Подход к офтальмологическому обследованию пациентов с сахарным диабетом и ведению диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека по ICO 2017 г., NICE 2004 г., с адаптацией [26, 59]: АД – артериальное давление; ДМО – диабетический макулярный отек; ДР – диабетическая ретинопатия; НПДР – непролиферативная ДР; ПДР – пролиферативная ДР; ПРЛК – панретиальная лазерная коагуляция; СД – сахарный диабет; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ICO – Международный совет по офтальмологии; NICE – Национальный институт здравоохранения и клинического мастерства; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста. Острота зрения 6/12 (20/40) соответствует остроте зрения 0,5 в десятичной системе.

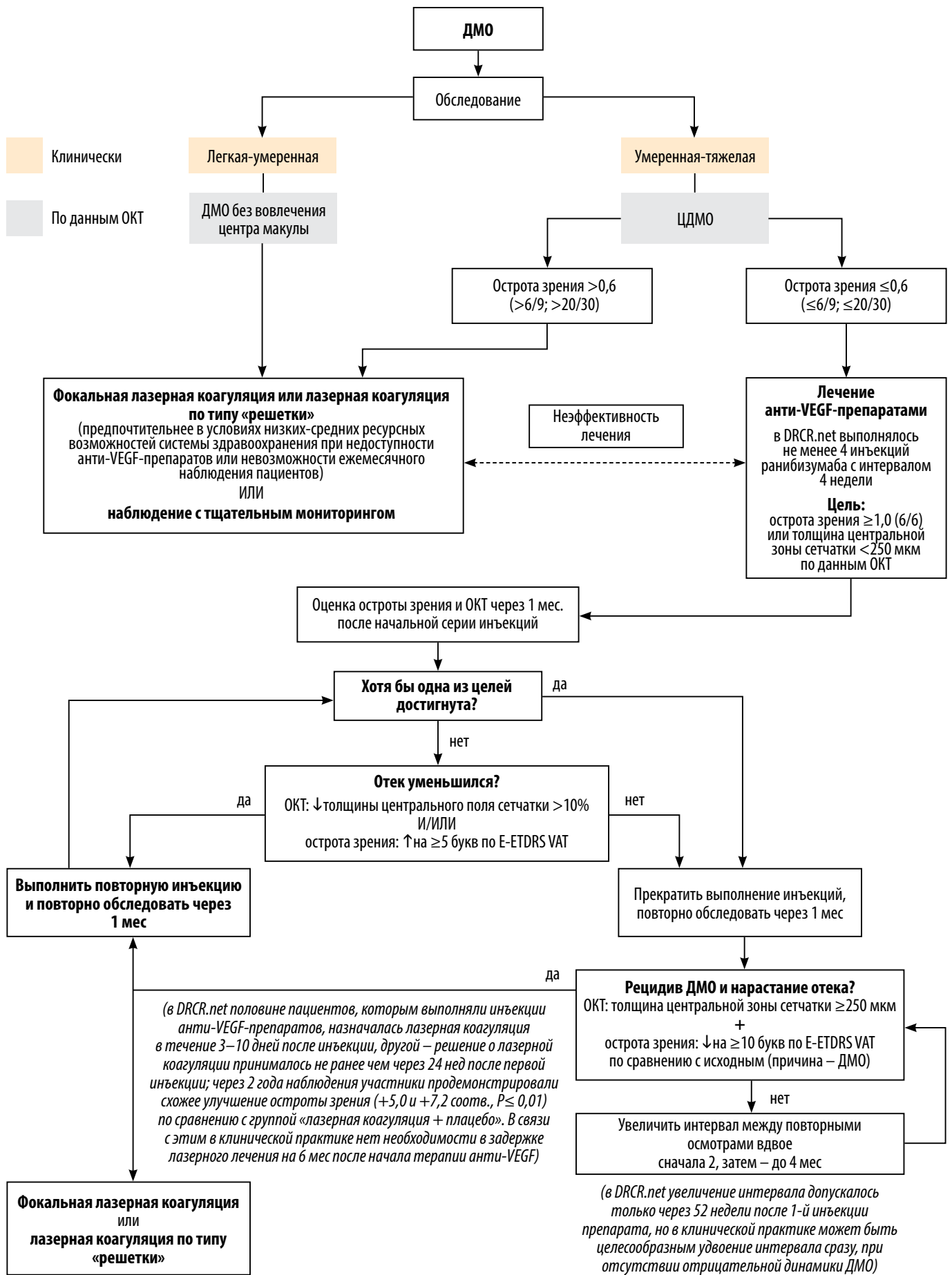


Рис. 2. Схематический подход к ведению пациентов с диабетическим макулярным отеком по протоколу I DRICR.net, ICO 2017 г., Michael S. Ip, с адаптацией [26, 55, 60]: ДМО – диабетический макулярный отек; ОКТ – оптическая когерентная томография; ЦДМО – ДМО с вовлечением центра макулы; DRICR.net – исследование Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; E-ETDRS VAT (Electronic ETDRS Visual Acuity Test) – электронный тест остроты зрения ETDRS; ETDRS – исследование Early Treatment Diabetic Retinopathy; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста.

Отметим, что они включены в статью лишь для визуализации общего подхода и не могут использоваться в качестве строгих алгоритмов ведения пациентов. В клинической практике следует опираться на валидированные клинические рекомендации и инструкции к лекарственным средствам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря пристальному научному интересу к ДР были разработаны рекомендации, следование которым позволяет существенно снизить вероятность потери зрения у пациентов с СД. Тем не менее ограниченные методы лечения на клинически обнаруживаемой стадии, отсутствие доказанных способов воздействия на пато-

логический процесс на самых ранних патогенетических этапах ДР наводят на мысль, что мы все еще недостаточно понимаем данную патологию. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований для поиска новых терапевтических точек воздействия на ДР.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Т.Ю. Демидова – концепция обзора, сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста; А.А. Кожевников – сбор и обработка материалов, написание текста, оформление иллюстраций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ma RC. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China. *Diabetologia*. 2018;61(6):1249–1260. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4557-7>
- Tracey ML, Gilmartin M, O'Neill K, et al. Epidemiology of diabetes and complications among adults in the Republic of Ireland 1998-2015: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2016;16(1):132. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2818-2>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 13–41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13–41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM8664>
- Karuranga S, Fernandes JR, Huang Y, Malanda B, ed. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. International Diabetes Federation; 2017. doi: <https://doi.org/10.1289/image.ehp.v119.i03>
- Wolfensberger TJ, Hamilton AM. Diabetic retinopathy — an historical review. *Semin Ophthalmol*. 2001;16(1):2–7. doi: <https://doi.org/10.1076/soph.16.1.2.4220>
- Shah AR, Gardner TW. Diabetic retinopathy: research to clinical practice. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017;3(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-017-0047-y>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №15. — С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 8th edition. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(15):1–121. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2017158>
- Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better: a long-term epidemiological perspective. *Diabetes*. 2010;59(8):1853–1860. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1904>
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703–713. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>
- Atchison E, Barkmeier A. The role of systemic risk factors in diabetic retinopathy. *Curr Ophthalmol Rep*. 2016;4(2):84–89. doi: <https://doi.org/10.1007/s40135-016-0098-8>
- Jiang J, Liu Y, Chen Y, et al. Analysis of changes in retinal thickness in type 2 diabetes without diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3082893. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3082893>
- Gray EJ, Gardner TW. Retinal failure in diabetes: a feature of retinal sensory neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):107. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0683-5>
- Sorour O, Arya M, Waheed N. New findings and challenges in OCT angiography for diabetic retinopathy. *Ann Eye Sci*. 2018;3(8):44. doi: <https://doi.org/10.21037/aes.2018.08.03>
- Saraf SS, Rezaei KA. How OCT angiography is improving our view of diabetic retinopathy. *Retina Spec*. 2018. Available from: <http://www.retina-specialist.com/article/how-oct-angiography-is-improving-our-view-of-diabetic-retinopathy>
- Vujosevic S, Muraca A, Alkabes M, et al. Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy. *Retina*. 2019;39(3):435–445. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001990>
- Vujosevic S, Muraca A, Gatti V, et al. Peripapillary microvascular and neural changes in diabetes mellitus: an oct-angiography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(12):5074–5081. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.18-24891>
- Vujosevic S, Toma C, Gatti V, et al. Evaluation of quantitative macular perfusion parameters in patients with diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy by two different swept-source OCT-angiography instruments. Euretina, Bye-Laws Paris; 2019. Available from: <http://www.euretina.org/congress/vienna-2018/vienna-2018-abstracts/?session=723&title=Free>
- Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, et al. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan diabetes complications study. *Ophthalmology*. 2013;120(3):574–582. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.08.029>
- Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1238–1244. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0079>
- Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*. 2013;7(1):4–10. doi: <https://doi.org/10.2174/1874364101307010004>
- Nakagawa T, Sato W, Kosugi T, Johnson RJ. Uncoupling of VEGF with endothelial NO as a potential mechanism for abnormal angiogenesis in the diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2013;2013:184539. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/184539>
- Hanefeld M, Appelt D, Engelmann K, et al. Serum and plasma levels of vascular endothelial growth factors in relation to quality of glucose control, biomarkers of inflammation, and diabetic nephropathy. *Horm Metab Res*. 2016;48(8):529–534. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-106295>
- Tanabe K, Maeshima Y, Sato Y, Wada J. Antiangiogenic therapy for diabetic nephropathy. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5724069. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/5724069>
- Majumder S, Advani A. VEGF and the diabetic kidney: more than too much of a good thing. *J Diabetes Complications*. 2017;31(1):273–279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.10.020>
- Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Navarro-Gil R, et al. Glomerular filtration rate and/or ratio of urine albumin to creatinine as markers for diabetic retinopathy: a ten-year follow-up study. *J Diabetes Res*. 2018;2018:5637130. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/5637130>
- International Council of Ophthalmology. ICO guidelines for diabetic eye care. ICO; 2017. Available from: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>
- Das A, Stroud S, Mehta A, Rangasamy S. New treatments for diabetic retinopathy. *Diab Obes Metab*. 2015;17(3):219–230. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12384>

28. American Diabetes Association. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S561–S570. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S006>
29. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–1284. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0026>
30. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al.; ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233–244. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001288>
31. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *ISRN Ophthalmol*. 2013;2013:343560. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/343560>
32. Tah V, Mall S, Myerscough J, et al. Diabetic retinopathy — an update on pathophysiology, classification, investigation and treatment. *Ophthalmol Curr Clin Res Updates*. 2014. doi: <https://doi.org/10.5772/58567>
33. Gilbert RE, Kelly DJ, Cox AJ, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hyperpermeability in experimental diabetes. *Diabetologia*. 2000;43(11):1360–1367. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051539>
34. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008;372(9647):1394–1402. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61412-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61412-9)
35. Sjölie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9647):1385–1393. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61411-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61411-7)
36. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317(7160):713–720. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.713>
37. Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Sao Paulo Med J*. 2015;133(3):278–279. doi: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.20151333T1>
38. Tripathy K, Sharma YR, Chawla R, et al. Recent advances in management of diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rev*. 2015;11(2):79–97. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399811999150324120640>
39. Ioannidou E, Tseriotis VS, Tziomalos K. Role of lipid-lowering agents in the management of diabetic retinopathy. *World J Diabetes*. 2017;8(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v8i1.1>
40. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl1):S103–S123. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-S010>
41. Chew EY, Lovato JF, Davis MD, et al. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1089–1100. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0024>
42. Altomare F, Kherani A, Lovshin J. Retinopathy. *Canad J Diab*. 2018;42(Suppl 1):S210–S216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.027>
43. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412–418. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>
44. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. AAO Retina/Vitreous Panel PPP. Diabetic Retinopathy PPP. *Ophthalmology*. 2020;127(1):66–145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.025>
45. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on diabetic eye care: the international council of ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1608–1622. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.04.007>
46. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, Del Turco C. Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*. 2013;50(1):1–20. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0449-3>
47. Jain A, Collen J, Kaines A, et al. Short-duration focal pattern grid macular photocoagulation for diabetic macular edema: four-month outcomes. *Retina*. 2010;30(10):1622–1626. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181e095d8>
48. Kato F, Nozaki M, Kato A, et al. Evaluation of navigated laser photocoagulation (Navilas 577+) for the treatment of refractory diabetic macular edema. *J Ophthalmol*. 2018;2018:3978514. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/3978514>
49. Liegl R, Langer J, Seidensticker F, et al. Comparative evaluation of combined navigated laser photocoagulation and intravitreal ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema. *PLoS One*. 2014;9(12):e113981. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113981>
50. Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as an invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(4):274–284. doi: <https://doi.org/10.2174/157339912800840523>
51. Wang W, Lo AC. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6). pii: E1816. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>
52. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351–1359. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.02.022>
53. Avitabile T, Azzolini C, Bandello F, et al. Aflibercept in the treatment of diabetic macular edema: A review and consensus paper. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(6):627–639. doi: <https://doi.org/10.5301/ejo.5001053>
54. Gross JG, Glassman AR, et al.; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137–2146. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15217>
55. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064–1077.e35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.031>
56. Cabrera M, Yeh S, Albini TA. Sustained-release corticosteroid options. *J Ophthalmol*. 2014;2014:164692. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/164692>
57. Cheung N, Wong IY, Wong TY. Ocular anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: overview of clinical efficacy and evolving applications. *Diabetes Care*. 2014;37(4):900–905. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-1990>
58. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:67–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.06.002>
59. Clinical Guideline E. Management of type 2 diabetes. Retinopathy-screening and early management. Published by the National Institute for Clinical Excellence; 2002. Available from: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/documents/334/diabetesretinopathyguideline.pdf>
60. Ip MS. Оптимизация применения интравитреальных анти-ЭСФР-препаратов в лечении диабетического макулярного отека // *Новое в офтальмологии*. — 2014. — №4. — С. 37–44. [Ip MS. Optimizatsiya primeneniya intravitreal'nykh anti-ESFR-preparatov v lechenii diabeticheskogo makulyarnogo oteka. *New in ophthalmology*. 2014;(4):37–44. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Демидова Татьяна Юльевна**, д.м.н., профессор [Tatiana Y. Demidova, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovitianova street, 117997 Moscow, Russian Federation]; Researcher ID: D-3425-2018; Author ID: 7003771623; eLibrary SPIN: 9600-9796; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Кожевников Александр Алексеевич, клинический ординатор [Alexander A. Kozhevnikov, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8420-2854>; eLibrary SPIN-код: 3563-0430; e-mail: kaaruds@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1. — С. 95-105. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10273>

TO CITE THIS ARTICLE:

Demidova TY, Kozhevnikov AA. Diabetic retinopathy: history, modern approaches to management, prospective views of prevention and treatment. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):95-105. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10273>