



# Мнение эндокринолога и офтальмолога о проблеме микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом

*Алевтина Николаевна ОРАНСКАЯ, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, и Сергей Геннадьевич СЕРГУШЕВ, витреоретинальный хирург, к.м.н., доцент кафедры глазных болезней Государственного научного центра Российской Федерации – Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства РФ, рассмотрели вопросы взаимодействия врачей офтальмологов и эндокринологов для раннего выявления, своевременной терапии, улучшения состояния глазного дна у пациентов с сахарным диабетом (СД). Известно, что среди его осложнений диабетическая ретинопатия (ДР) занимает второе место по распространенности как у больных СД 1 типа, так и у больных СД 2 типа. Грозным осложнением ДР является диабетический макулярный отек (ДМО), приводящий к значимому ухудшению зрения и слепоте. Эксперты также обсудили проблему ведения пациентов с ДМО и ДР в условиях пандемии COVID-19, в частности основные методы терапии и критерии ее выбора.*

## ❓ Какое поражение глаз считается диабетической ретинопатией

Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г.<sup>1</sup>, диабетическая ретинопатия (ДР) – микрососудистое осложнение сахарного диабета (СД), характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов. В настоящее время, согласно классификации ДР, принятой общероссийской общественной организацией «Ассоциация врачей-офтальмологов» в 2019 г. для применения в амбулаторной практике, выделяют три стадии заболевания (таблица, рис. 1).

В специализированных диабетологических центрах и отделениях лазерной микрохирургии глаза, а также в научных и клинических исследованиях используется самая полная на сегодняшний день классификация ETDRS 1991 г.<sup>2</sup>

## ❓ Как часто встречается диабетическая ретинопатия при сахарном диабете 1 и 2 типов

По частоте встречаемости ДР занимает второе место среди осложнений СД. При этом ее распространенность одинакова у страдающих СД 1 и 2 типов<sup>3, 4</sup>. Согласно данным федерального регистра СД, в 2020 г. у 749 тыс. пациентов с СД имела место ДР (рис. 2)<sup>3</sup>, из них у 230 тыс. – диабетический макулярный отек (ДМО).

Диабетические поражения сетчатки (пролиферативная ретинопатия и макулярный отек) являются основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах и третьей по значимости причиной снижения зрения у лиц старше 65 лет (после возрастной макулярной дегенерации и глаукомы).

При длительности СД более 15 лет примерно 2% больных становятся слепыми, 10% – слабовидящими<sup>5, 6</sup>.

## ❓ Можно ли назвать данное осложнение поздним

Очень часто именно офтальмологи первыми диагностируют СД у пациентов при осмотре глазного дна. Данное осложнение может быть

<sup>1</sup> Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2019. № 22(S1).

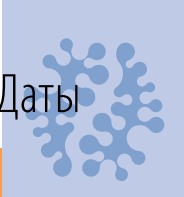
<sup>2</sup> Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. № 5. Suppl. P. 766–785.

<sup>3</sup> Викулова О.К. Регистр сахарного диабета. М.: НМИЦ эндокринологии, 2020.

<sup>4</sup> Lee R., Wong T.Y., Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss // Eye Vis. (Lond.). 2015. Vol. 2. P. 17.

<sup>5</sup> World Health Organization. Prevention of blindness from diabetes mellitus: report of a WHO consultation in Geneva, Switzerland, 9–11 November, 2005 // <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43576>.

<sup>6</sup> Бровкина А.Ф., Астахов Ю.С. Руководство по клинической офтальмологии. М.: МИА, 2014.



Вопрос – ответ

первым клиническим проявлением нарушения углеводного обмена и даже предшествовать постановке диагноза СД 2 типа. У пациентов с СД 1 типа данное осложнение формируется, как правило, гораздо позже постановки диагноза.

Согласно статистике, у трети пациентов с ДР формируется ДМО<sup>4</sup>. Диабетический макулярный отек может возникнуть на любой стадии ДР, а также носить транзиторный характер.

Диабетический макулярный отек – утолщение сетчатки, связанное с накоплением жидкости в межклеточном пространстве вследствие нарушения гематоретинального барьера и несоответствия между выходом жидкости и способностью к ее реабсорбции клетками пигментного эпителия<sup>1</sup>. С точки зрения офтальмолога правильнее было бы говорить о диабетической ангиоретинопатии. Диабетическая ангиопатия является начальной стадией микрососудистого поражения сетчатки при СД. На этой стадии офтальмологические жалобы отсутствуют. Заболевание диагностируется при первичных или профилактических осмотрах и является важным предиктором развития патологических процессов в сетчатке, приводящих к ангиоретинопатии. Таким образом, диабетическая ангиоретинопатия – специфичное позднее микрососудистое осложнение СД, развивающееся, как правило, последовательно – от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до появления новых сосудов и фиброглиальной ткани. Она является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии<sup>7</sup>.

**Что способствует формированию диабетической ретинопатии**

С позиции эндокринологов, ведущим фактором развития эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь лежит в основе

**Классификация диабетической ретинопатии на основании изменений глазного дна**

Стадия диабетической ретинопатии	Характеристика изменений глазного дна
Непролиферативная	Микроаневризмы, мелкие интравитреальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги
Препролиферативная	Присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость, «петли»), множество мягких и твердых экссудатов, интравитреальные микрососудистые аномалии, крупные ретинальные геморрагии
Пролиферативная*	Неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации

\* Осложненные формы пролиферативной ДР: рубец радужки, вторичная неоваскулярная глаукома, гемофтальм, тракционный синдром и/или тракционная отслойка сетчатки.



Норма      Непролиферативная ретинопатия      Препролиферативная ретинопатия      Пролиферативная ретинопатия

Рис. 1. Виды глазного дна

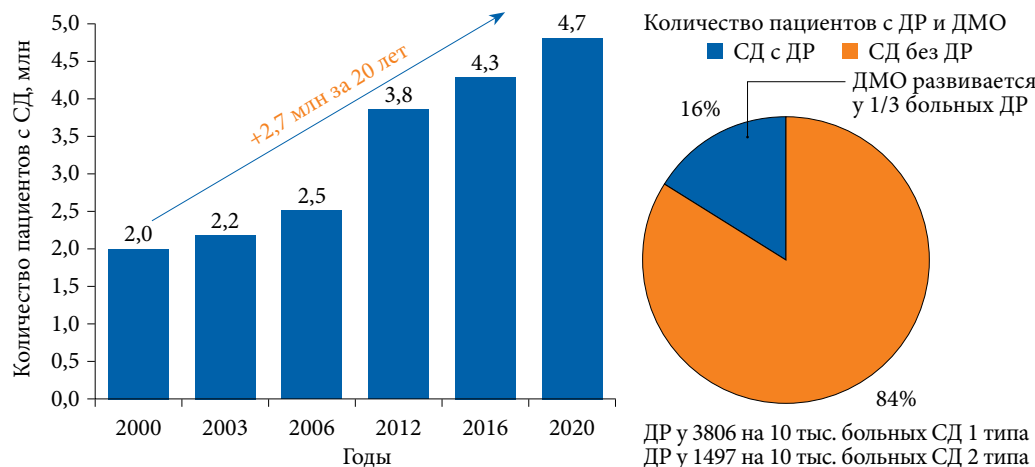


Рис. 2. Общая численность пациентов с сахарным диабетом, диабетической ретинопатией, а также диабетическим макулярным отеком в России

<sup>7</sup> Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В. Офтальмология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.



формирования ДР, является вариабельность гликемии. При оценке маркеров оксидативного стресса (8-iso-PGF<sub>2a</sub>) установлена их корреляция с вариабельностью глюкозы, чего не наблюдалось при стойкой гипергликемии<sup>8-10</sup>. На фоне стойкой гипергликемии происходит апоптоз эндотелиальных клеток, после чего активируются факторы роста. При колебаниях гликемии в экспериментальных условиях от 5,0 до 20,0 ммоль/л в течение 14 дней апоптоз отмечался в 2,5 раза чаще<sup>11</sup>. Таким образом, быстрое снижение и нормализация гликемии может привести к формированию транзиторного макулярного отека.

По мнению офтальмологов, в основе патогенеза ДР лежит ишемия вследствие окклюзии капилляров сетчатки. Причиной нарушения перфузии сетчатки признано поражение эндотелия сосудов (эндотелиальный стресс), возникающее из-за резкого усиления ретинального кровотока в условиях гипергликемии и приводящее к образованию тромбов в капиллярном русле. Открытие шунтов (интратретинальных микрососудистых аномалий) в ответ на значительное снижение кровоснабжения лишь усугубляет ситуацию, поскольку перераспределяет кровоток в обход неперфузируемой сетчатки. Повреждение эндотелия, усиление агрегации тромбоцитов и активация факторов коагуляции способствуют окклюзии капилляров. Важная роль в этом процессе принадлежит свободным радикалам, которые оказывают повреждающее воздействие на эндотелиальные клетки. Увели-

чение площади ишемии приводит к повышению экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF). Выработка VEGF выше критического уровня ассоциируется с развитием основных клинических проявлений диабетического поражения сетчатки – макулярного отека и неоваскуляризации. Воздействуя на эндотелиальные белки плотных межклеточных контактов, VEGF увеличивает сосудистую проницаемость. Это в свою очередь усиливает экссудацию и накопление экстрацеллюлярной жидкости и белков в ткани сетчатки. Жидкость, которая проходит через стенку капилляров, в норме реабсорбируется пигментным эпителием (наружный гематоретинальный барьер) и соседними капиллярами сетчатки. Когда диффузия превышает потенциальные возможности пигментного эпителия и капилляров к реабсорбции жидкости, появляются клинические признаки макулярного отека.

Изменения в экстрацеллюлярном матриксе, обеспечивающие миграцию эндотелиальных клеток, повышенная экспрессия VEGF, разрушение контактов между эндотелиальными клетками способствуют появлению новообразованных сосудов, которые растут по задней поверхности стекловидного тела. Стенка новообразованного сосуда неполноценна, что приводит к выходу за его пределы как компонентов плазмы, так и цельной крови. Это стимулирует разрастание соединительной ткани в зонах неоваскуляризации. Поскольку соеди-

нительная ткань всегда стремится к сокращению, а адгезия фиброваскулярного конгломерата к задней поверхности стекловидного тела очень плотная, развивается отслойка стекловидного тела. Как правило, в этот момент происходит разрыв новообразованного сосуда с развитием преретинальных (перед поверхность сетчатки) или витреальных (в полость стекловидного тела) кровоизлияний. Рецидивирующие кровоизлияния и происходящее вследствие этого рубцевание задних отделов стекловидного тела приводят к образованию патологических витреоретинальных сращений, которые могут вызвать тракционную отслойку сетчатки<sup>12-14</sup>.

В 2016 г. были опубликованы данные, подтверждающие влияние вариабельности гликемии на состояние глазного дна, формирование ДР у беременных с СД 1 типа. Использование помповой инсулинотерапии с суточным мониторингом гликемии и исключением значимых ее колебаний в течение суток привело к снижению прогрессирования ДР с 13 до 4%<sup>15</sup>.

### Что такое диабетический макулярный отек с точки зрения офтальмологов

В современной классификации дано определение диабетической макулопатии и выделены две ее формы.

Отечная макулопатия, или диабетический макулярный отек, связана с локальной диффузией жидкости из микроаневризм или измененных сосудов и характеризуется утратой фовеолярного рефлекса, утолщени-

<sup>8</sup> Monnier L., Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. Suppl. 2. P. S150–S154.

<sup>9</sup> Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // *Circ. Res*. 2010. Vol. 107. № 9. P. 1058–1070.

<sup>10</sup> Ceriello A., Esposito K., Piconi L. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients // *Diabetes*. 2008. Vol. 57. № 5. P. 1349–1354.

<sup>11</sup> Satya Krishna S.V., Kota S.K., Modi K.D. Glycemic variability: clinical implications // *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2013. Vol. 17. № 4. P. 611–619.

<sup>12</sup> Jampol L.M., Glassman A.R., Bressler N.M. et al. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema: additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial // *JAMA Ophthalmol*. 2016. Vol. 134. № 12. P. 10.1001.

<sup>13</sup> Wells J.A., Glassman A.R., Ayala A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial // *Ophthalmology*. 2016. Vol. 123. № 6. P. 1351–1359.

<sup>14</sup> Keech A.C., Mitchell P., Summanen P.A. et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 370. № 9600. P. 1687–1697.

<sup>15</sup> Тиселько А.В. Сравнительный анализ эффективности различных режимов инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа во время беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012. Т. 61. № 1. С. 90–95.



ем сетчатки в макулярной зоне, отложением твердых экссудатов. Длительно существующий макулярный отек может привести к кистозному изменению сетчатки с формированием прозрачных микрокист.

Ишемическая макулопатия связана с резким нарушением кровотока в центральных отделах сетчатки и проявляется ишемическими тонкими отеками<sup>16, 17</sup>.

### Как офтальмологи могут помочь в диагностике заболевания эндокринологом

Эндокринологи – это боги гормонов и конечно же самостоятельно не могут оценить состояние глазного дна, именно поэтому для правильной оценки ситуации им необходима помощь офтальмологов. На этом сделан акцент в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г.<sup>1</sup> Кроме того, в документе определена частота консультаций специалистов в зависимости от длительности СД и клинических проявлений. Показания для направления пациентов в специализированные центры на консультацию к офтальмологу следующие:

- 1) жалобы на снижение остроты зрения;
- 2) острота зрения ниже 0,5 (6/12, 20/40);
- 3) проверка остроты зрения или обследование сетчатки не могут быть выполнены при скрининговом обследовании;

4) повторное полное офтальмологическое обследование после лазерной коагуляции сетчатки.

### Существует ли корреляция между ретинопатией и другим микрососудистым осложнением СД, в частности нефропатией

Еще в 2002 г. были опубликованы данные, подтверждающие, что ДР является значимым независимым предиктором прогрессирования микро- или макроальбинурии<sup>18, 19</sup>. Дальнейшие исследования показали четкую связь ДР со снижением скорости клубочковой фильтрации. Так, тяжесть ДР на исходном уровне позволяла определить темп снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации<sup>20, 21</sup>. С учетом сказанного представляется немаловажным потенциальный вклад сахароснижающих препаратов в профилактику и замедление микрососудистых осложнений СД.

### Каковы основные направления терапии диабетической ретинопатии

В задачи эндокринологов входит своевременная коррекция сахароснижающей терапии для достижения компенсации углеводного обмена и уменьшения вариабельности гликемии в течение суток. В целях профилактики развития и прогрессирования ДР необходимо поддержание не только индивидуальных целевых уровней гликемиче-

ского контроля, но и артериального давления, липидов плазмы. Кроме того, эндокринологи должны мотивировать пациентов к наблюдению у офтальмологов, информировать их о необходимости осмотров с расширенным зрачком не реже одного раза в год, при наличии показаний – даже чаще, вне зависимости от отсутствия жалоб на зрение. В реальной клинической практике часто приходится сталкиваться с мнением пациентов о том, что консультация офтальмолога нужна только при ухудшении остроты зрения. Такая позиция может привести к необратимым последствиям – слепоте и инвалидизации в ее итоге.

Состояние пациентов необходимо оценивать в динамике. При появлении новых жалоб со стороны органа зрения или снижении остроты зрения показано безотлагательное обращение к офтальмологу.

Несмотря на отсутствие данных исследований наивысшего уровня доказательности относительно эффективности при ДР и ДМО, возможно применение ангиопротекторов и корректоров микроциркуляции, антиоксидантов и антигипоксантов, фенофибрата и др.<sup>14, 22, 23</sup>

При препролиферативной и пролиферативной ДР необходимо проведение панретинальной лазерной коагуляции<sup>24</sup>. Как правило, стандартная панретинальная лазерная коагуляция осуществляется за несколько сеансов. Сеансы панретинальной лазерной коагуляции могут проводиться как

<sup>16</sup> Do D.V., Nguyen Q.D., Boyer D. et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema // Ophthalmology. 2012. Vol. 119. № 8. P. 1658–1665.

<sup>17</sup> Do D.V., Schmidt-Erfurth U., Gonzalez V.H. et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema // Ophthalmology. 2011. Vol. 118. № 9. P. 1819–1826.

<sup>18</sup> Rossing P., Hougaard P., Parving H.-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. № 5. P. 859–864.

<sup>19</sup> Parving H.-H., Lewis J.B., Ravid M. et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective // Kidney Int. 2006. Vol. 69. № 11. P. 2057–2063.

<sup>20</sup> Rossing K., Christensen P.K., Hovind P. et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients // Kidney Int. 2004. Vol. 66. № 4. P. 1596–1605.

<sup>21</sup> Moroya T., Tanaka S., Kawasaki R. et al. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 9. P. 2803–2809.

<sup>22</sup> Keech A.C., Simes R.J., Barter P. et al. Effects 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. № 9500. P. 1849–1861.

<sup>23</sup> Klein R., Klein B.E., 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. № 4. P. 520–526.

<sup>24</sup> Porta M., Kohner E.M. Screening for diabetic retinopathy in Europe // Diabet. Med. 1991. Vol. 8. № 3. P. 197–198.



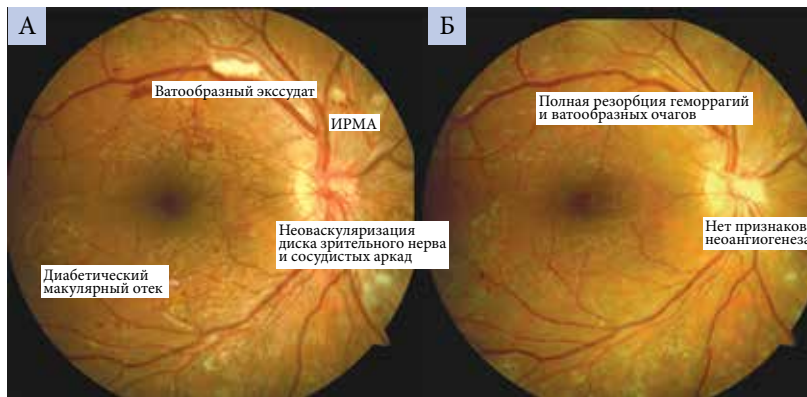
в стационарных, так и в амбулаторных условиях под инстилляционной анестезией, при максимальном медикаментозном мидриазе.

Лазерную коагуляцию обычно начинают с нижних отделов средней периферии, так как эти зоны могут стать недоступными в случае кровоизлияния в стекловидное тело. Лазерное воздействие продолжают с носовой стороны от диска зрительного нерва, на верхней периферии и завершают в области височной периферии. Коагуляты наносят на всю поверхность средней периферии глазного дна от височных сосудистых аркад. При наличии пролиферативной ДР с неоваскуляризацией радужки и/или угла передней каме-

ры необходимо коагулировать также крайние периферические отделы сетчатки. Показанием к незамедлительному проведению панретинальной лазерной коагуляции является пролиферативная ДР в сочетании с наличием факторов высокого риска снижения зрения. К таковым относят:

- препапиллярные новообразованные сосуды, размер которых превышает или равен 1/4–1/3 площади диска зрительного нерва;
- препапиллярные новообразованные сосуды любого размера в сочетании с интравитреальным или преретинальным кровоизлиянием;
- преретинальные новообразованные сосуды, размер которых пре-

вышает 1/2 площади диска, в сочетании с интравитреальным или преретинальным кровоизлиянием. Уровень гликированного гемоглобина более 10% в сочетании с пролиферативной ДР требует проведения панретинальной лазерной коагуляции не дожидаясь существенного улучшения контроля гликемии<sup>25–28</sup>. При наличии ДМО зарубежные и российские эксперты рекомендуют в качестве препаратов первой линии использовать интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза<sup>29–32</sup>. В Российской Федерации зарегистрированы два анти-VEGF-препарата для терапии ДМО – афлиберцепт и ранибизумаб<sup>33, 34</sup>. Клинический пример успешного лечения ДМО по протоколу (пять загрузочных интравитреальных инъекций афлиберцепта в дозе 2 мг каждые четыре недели) представлен на рис. 3. Исходя из данных исследований реальной клинической практики, в России пациенты посещают офтальмологов, как правило, уже при значимом снижении зрения – 0,08–0,12<sup>35</sup>. Согласно международным и российским рекомендациям, для таких больных препаратом выбора является афлиберцепт<sup>31, 33, 36</sup>. Однако в рутинной клинической практике используется весь арсенал терапевтических и хирургических опций. Например, проведение лазерной



Примечание. ИРМА – интравитреальные микрососудистые аномалии.

Рис. 3. Диабетический макулярный отек до (А) и после пяти загрузочных интравитреальных инъекций афлиберцепта в дозе 2 мг каждые четыре недели (Б)

<sup>25</sup> Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ophthalmology. 1981. Vol. 88. № 7. P. 583–600.

<sup>26</sup> Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. The Diabetic Retinopathy Study Research Group // Int. Ophthalmol. Clin. 1987. Vol. 27. № 4. P. 239–252.

<sup>27</sup> Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman M.J., Aiello L.P. et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema // Ophthalmology. 2010. Vol. 117. № 6. P. 1064–1077.

<sup>28</sup> Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J. et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis // Diabetologia. 2001. Vol. 44. № 2. P. 156–163.

<sup>29</sup> Diabetic Retinopathy Guidelines. Royal College of Ophthalmologists, 2012 // <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-301-FINAL-DR-GUIDELINES-DEC-2012-updated-July-2013.pdf>.

<sup>30</sup> Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2017.

<sup>31</sup> Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) // Ophthalmologica. 2017. Vol. 237. № 4. P. 185–222.

<sup>32</sup> Офтальмология: клинические рекомендации / под ред. В.В. Нероева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

<sup>33</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эйлеа® № ЛПИ-003544 от 17.07.2020.

<sup>34</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Луцентис® № ЛСР-004567/08 от 15.06.2020.

<sup>35</sup> Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С. и др. Антиангиогенная терапия диабетического макулярного отека. От теории к клинической практике // Вестник офтальмологии. 2018. Т. 134. № 2. С. 12–22.

<sup>36</sup> Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Altomare F., Kherani A., Lovshin J. Retinopathy // Can. J. Diabetes. 2018. Vol. 42. Suppl. 1. P. S210–S216.



коагуляции оправданно при персистирующем или угрожающем фовеа макулярном отеке через 24 недели в отсутствие положительной динамики в отношении толщины центральной зоны сетчатки и остроты зрения на фоне анти-VEGF-терапии в течение двух месяцев<sup>13</sup>. Глюкокортикоиды в виде внутриглазного импланта также важный инструмент для лечения пациентов с ДМО, но в основном в качестве второй линии. У не ответивших на терапию анти-VEGF-препаратами (после трех – шести инъекций в зависимости от ответа конкретного пациента) возможен перевод на стероиды<sup>31</sup>.

Подготовка пациентов к лазерному или хирургическому вмешательству осуществляется при участии эндокринологов и терапевтов. При необходимости назначают консультацию нефролога (при нарушении функции почек), кардиолога (при наличии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы), невропатолога (при наличии диабетической невропатии), подиатра и/или хирурга (при синдроме диабетической стопы)<sup>12, 13, 37–41</sup>.

При интравитреальном введении ингибиторов ангиогенеза или глюкокортикоидов в виде импланта следует учитывать потенциальный риск осложнений, таких как инфекционный и неинфекционный эндоф-

тальмит, ятрогенная катаракта, геомфталм, отслойка сетчатки и др.<sup>42, 43</sup> Панретинальная лазерная коагуляция сетчатки уменьшает риск потери зрения и слепоты. У некоторых пациентов при ее проведении может произойти кровоизлияние в стекловидное тело. Кровоизлияние обусловлено СД, но не лазером и может означать, что требуется еще больше сеансов. Лазерная коагуляция сетчатки часто ухудшает периферическое и боковое зрение, может умеренно снизить центральное зрение. Этот краткосрочный побочный эффект компенсируется долгосрочным уменьшением риска выраженного снижения зрения и слепоты<sup>1</sup>. Пациенты, получающие интравитреальные инъекции, должны незамедлительно сообщать врачам о симптомах, указывающих на воспаление (эндофтальмит). Речь, в частности, идет о боли в глазах или увеличении неприятных ощущений, усилении покраснения глаз, нечеткости или снижении зрения, увеличении светочувствительности или числа мушек в поле зрения<sup>1</sup>.

### **Возможно ли влияние инсулинотерапии на исход лечения диабетического макулярного отека анти-VEGF-препаратами**

Ретроспективно были проанализированы истории болезней пациен-

тов с СД 2 типа и ДМО, получавших анти-VEGF-препараты на фоне пероральной сахароснижающей терапии и инсулинотерапии. Применение инсулина было связано с желанием добиться стойкого гликемического контроля и невозможностью достичь нормогликемии при использовании стандартных сахароснижающих препаратов. Группы терапии были сопоставимы по уровню гликированного гемоглобина. За 12 месяцев его средние значения оставались стабильными, что указывало на компенсацию состояния. Необходимо отметить, что в более ранних работах сообщалось об увеличении проницаемости сосудов сетчатки и прогрессировании ДР с ухудшением зрения на фоне применения инсулина<sup>44–47</sup>. В рассматриваемом исследовании продемонстрирована высокая эффективность анти-VEGF-препаратов у пациентов как на пероральной сахароснижающей терапии, так и на ее комбинации с инсулином. В обеих группах наблюдался более выраженный ответ на терапию анти-VEGF при оптимальном гликемическом контроле, что подчеркивает критическую важность коммуникации между врачами-офтальмологами, лечащими ДМО, и врачами эндокринологами-диабете-

<sup>37</sup> The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 8. P. 968–983.

<sup>38</sup> Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies // *Ophthalmology*. 2015. Vol. 122. № 10. P. 2044–2052.

<sup>39</sup> Wells J.A., Glassman A.R., Jampol L.M. et al. Association of baseline visual acuity and retinal thickness with 1-year efficacy of aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema // *JAMA Ophthalmol*. 2016. Vol. 134. № 2. P. 127–134.

<sup>40</sup> Diabetes Control and Complication Trial Research Group, Nathan D.M., Genuth S. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med*. 1993. Vol. 329. № 14. P. 977–986.

<sup>41</sup> Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells J.A., Glassman A.R. et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 372. № 13. P. 1193–1203.

<sup>42</sup> Callanan D.G., Gupta S., Boyer D.S. et al. Ozurdex PLACID Study Group. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 2013. Vol. 120. № 9. P. 1843–1851.

<sup>43</sup> Boyer D.S., Yoon Y., Belfort R. Jr. et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 2014. Vol. 121. № 10. P. 1904–1914.

<sup>44</sup> Sugimoto M., Cutler A., Shen B. et al. Inhibition of EGF signaling protects the diabetic retina from insulin-induced vascular leakage // *Am. J. Pathol*. 2013. Vol. 183. № 3. P. 987–995.

<sup>45</sup> Henricsson M., Berntorp K., Fernlund P., Sundkvist G. Progression of retinopathy in insulin-treated type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 2. P. 381–385.

<sup>46</sup> Poulaki V., Qin W., Jousseaume A.M. et al. Acute intensive insulin therapy exacerbates diabetic blood-retinal barrier breakdown via hypoxia-inducible factor-1alpha and VEGF // *J. Clin. Invest*. 2002. Vol. 109. № 6. P. 805–815.

<sup>47</sup> Zapata M.A., Badal J., Fonollosa A. et al. Insulin resistance and diabetic macular oedema in type 2 diabetes mellitus // *Br. J. Ophthalmol*. 2010. Vol. 94. № 9. P. 1230–1232.



тологами, занимающимися системным контролем диабета<sup>48</sup>.

### Есть ли особенности ведения пациентов с рассматриваемыми патологиями в условиях COVID-19

При COVID-19 сахарный диабет рассматривается в качестве одного из значимых факторов риска развития неблагоприятных исходов вследствие более тяжелого течения инфекции в условиях гипергликемии и других отягчающих факторов, таких как пожилой возраст, ожирение, высокая частота сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, слепота на один или оба глаза)<sup>49</sup>. Доля пациентов с СД среди заболевших COVID-19 колеблется от 16,2% в Китае до 25,0% в России<sup>50,51</sup>.

Несмотря на неуклонный рост числа публикаций, посвященных анализу различных факторов риска тяжелого течения COVID-19 при СД и его осложнениях, прогрессивно возросло количество противоречий в отношении тактики ведения пациентов с офтальмологическими осложнениями – диабетической ретинопатией и макулярным отеком, а также в отношении развития слепоты вследствие отсрочки лечения. Этому способствуют небольшой объем и разнородность выборок в исследованиях офтальмологов и эндокринологов, а также скорость анализа информации<sup>52</sup>.

В период пандемии COVID-19 офтальмологические практики многих стран стремились приспособиться под новые условия работы. В частности, было опубликовано большое количество зарубежных руководств, нацеленных на систематизацию оказываемой офтальмологами медицинской помощи, в том числе в отношении терапии заболеваний сетчатки и проведения интравитреальных инъекций. В них подчеркивается необходимость продолжения или инициации анти-VEGF-терапии у пациентов с диабетическим макулярным отеком, неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией, макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки при соблюдении всех необходимых мер предосторожности<sup>53</sup>. Предпочтительнее рекомендуется отдавать простым и понятным режимам посещения и обследования, так как пациенты должны продолжать терапию заболеваний сетчатки даже в условиях пандемии. Предписывается строго соблюдать меры профилактики распространения инфекции и сокращать длительность пребывания пациентов в клинике. Предпочтение отдается предварительному скринингу пациентов по телефону с целью выявления симптомов COVID-19. В приоритете офтальмологов и эндокринологов пациенты с ДМО и ангиоретинопатией, новые пациенты с выраженным снижением зрения, пациенты с диагнозом «неоваскулярная глаукома», монокулярные

пациенты (или пациенты с острой формой зрения менее 0,2 на одном глазу). Лица с макулярным отеком и ангиоретинопатией, у которых лечение уже было отложено более чем на шесть месяцев во время локдауна в связи с COVID-19, должны продолжить терапию, визиты не должны откладываться более чем на четыре – шесть месяцев. Следует ограничить использование оптической когерентной томографии и проведение расширенного офтальмологического обследования. Предпочтение отдается простым режимам дозирования. Необходимо избегать изменений режима дозирования, требующего частого мониторинга. У получающих интравитреальные инъекции с различными межинъекционными интервалами следует вернуться к последнему максимальному эффективному интервалу. В условиях высокой эпидемической опасности больные СД должны соблюдать режим проведения загрузочных инъекций и отдавать предпочтение препаратам с большей продолжительностью действия<sup>53–55</sup>.

Президент Европейского общества ретинологов Франк Хольц (Frank Holz) подчеркнул, что интравитреальные инъекции не следует считать обязательной процедурой. Не может быть и речи о том, чтобы откладывать их на неопределенный срок, до тех пор, пока пандемия не закончится, поскольку это нанесет ущерб зрению пациентов и качеству их жизни в долгосрочной перспективе<sup>56</sup>. ❁

<sup>48</sup> Matsuda S., Tam T., Singh R.P. et al. Impact of insulin treatment in diabetic macular edema therapy in type 2 diabetes // Can. J. Diabetes. 2015. Vol. 39. № 1. P. 73–77.

<sup>49</sup> Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // Diabetes Metab. Syndr. 2020. Vol. 14. № 4. P. 395–403.

<sup>50</sup> Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382. № 18. P. 1708–1720.

<sup>51</sup> Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // Клиническая фармакология и терапия. 2020. Т. 29. № 2. С. 21–29.

<sup>52</sup> Шестакова М.В., Видулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66. № 1. С. 35–46.

<sup>53</sup> Korobelnik J.-F., Loewenstein A., Eldem B. et al. Anti-VEGF intravitreal injections in the era of COVID-19: responding to different levels of epidemic pressure // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2021. Vol. 259. № 3. P. 567–574.

<sup>54</sup> Seah I., Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals // Ocul. Immunol. Inflamm. 2020. Vol. 28. № 3. P. 391–395.

<sup>55</sup> Landecho M.F., Yuste J.R., Gandara E. et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? // J. Intern. Med. 2021. Vol. 289. № 1. P. 116–120.

<sup>56</sup> <https://www.euretinia.org/covid-19/frank-g-holz-department-of-ophthalmology-university-of-bonn-germany/> Accessed on the 22th of April, 2020.

# 60:40

## ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



Реклама

### Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»<sup>1</sup>

В исследовании **ALTAIR** к 96-й неделе:

- До **60%** пациентов достигли интервала между инъекциями **≥12 недель**<sup>1,2</sup>
- У **>40%** пациентов был достигнут интервал между инъекциями **16 недель**<sup>2</sup>

**Литература:** 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа® (ЛП-003544 от 17.07.2020). 2. Ohji M, Ayame A, Takahashi K, Kobayashi M, Terano Y. Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study. Abstract and presentation: EURETINA 2018 Free Paper Sessions; September 2018; Vienna, Austria.

**ЭЙЛЕА® Торговое наименование препарата:** Эйлеа®. **Международное непатентованное наименование:** Афлиберцепт / Aflibercept. **Лекарственная форма:** раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. **Показания к применению** Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания** Повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. **С осторожностью** При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении  $\geq 30$  мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. **Способ применения и дозы** Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. **Побочное действие** Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. **Частое:** разрыв пигментного эпителия сетчатки\*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозии роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияния в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока. \*Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД. Регистрационный номер: ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 17.07.2020. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лeverкузен, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия.

Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,  
Ул. 3-я Рыбинская д.18, стр.2  
Тел.: +7 (495) 234 20 00  
www.bayer.ru  
PP-EVL-RU-0060-1

**ЭЙЛЕА®**  
(афлиберцепт для интравитреальных инъекций)