

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ И МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ФОРМ

Ф.Е. Шадричев

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург

В статье раскрываются патофизиологические механизмы развития диабетической ретинопатии (ДР) – угрожающего зрению позднего сосудистого осложнения сахарного диабета (СД). Эффективность программ по предупреждению связанной с диабетом слепоты напрямую зависит от своевременности диагностики и адекватности лечения. В статье представлен протокол офтальмологического ведения больных СД, описываются применяемые в настоящее время методы лечения ДР: лазерные, хирургические (витрэктомия) методы, а также интравитреальное введение кортикостероидов и ингибиторов VEGF. Несмотря на появление новых лечебных методик, лазерная коагуляция сетчатки продолжает оставаться “золотым” стандартом в профилактике слепоты вследствие поражений глазного дна диабетического генеза.

Ключевые слова: сахарный диабет, пролиферативная диабетическая ретинопатия, лазеркоагуляция сетчатки, профилактика слепоты

В статье раскрываются патофизиологические механизмы развития диабетической ретинопатии (ДР) – угрожающего зрению позднего сосудистого осложнения сахарного диабета (СД). Эффективность программ по предупреждению связанной с диабетом слепоты напрямую зависит от своевременности диагностики и адекватности лечения. В статье представлен протокол офтальмологического ведения больных СД, описываются применяемые в настоящее время методы лечения ДР: лазерные, хирургические (витрэктомия) методы, а также интравитреальное введение кортикостероидов и ингибиторов VEGF. Несмотря на появление новых лечебных методик, лазерная коагуляция сетчатки продолжает о

Ключевые слова: сахарный диабет, пролиферативная диабетическая ретинопатия, лазерко

Диабетическая ретинопатия (ДР) – специфичное позднее сосудистое осложнение сахарного диабета (СД), развивающееся, как правило, последовательно – начиная от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до появления новообразованных сосудов и соединительной ткани.

Окклюзия и отек – это основные патологические проявления процесса диабетического поражения сетчатки, причем окклюзия поражает в основном периферические отделы сетчатки, а отек преобладает в центральной части сетчатки – в макулярной зоне. Соответственно, ведущими причинами снижения зрения у пациентов с СД являются пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) и макулярный отек [1, 9, 10, 21–23, 29].

В развитии макулярного отека основную роль играет прорыв внутреннего гематоретинального барьера, который вторичен по отношению к анатомическим повреждениям на уровне клеток эндотелия капилляров (нарушению функционирования систем межклеточных контактов или повреждению эндотелия), вызванным локальной

гипоксией сетчатки, осмотическим стрессом, повышенной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF (vascular endothelial growth factor) – и провоспалительных цитокинов [20]. Именно внутренний гематоретинальный барьер, регулирующий метаболический обмен между кровью и сетчаткой, поддерживает ее в дегидратированном, а следовательно, прозрачном состоянии. В дальнейшем при длительном существовании макулярного отека страдает и наружный гематоретинальный барьер (пигментный эпителий) [24].

Анатомические поражения сопровождаются и функциональными проблемами (нарушением ауторегуляции кровотока): локальное усиление кровотока в макулярных капиллярах сетчатки, обусловленное местной гипоксией, приводит к увеличению перфузионного давления в капиллярах и способствует диффузии из них. Часто источником просачивания являются микроаневризмы, расположенные рядом с зонами отсутствия перфузии. Гистологически микроаневризмы 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 вазопротрофирующих факторов (VEGF). Скорее всего, именно повреждение составляющих стенки капилляра в сочетании с нарушением ауторегуляции приводит к прорыву внутреннего гематоретинального барьера и отеку сетчатки. В общем, гемодинамические нарушения в сетчатке аналогичны гемодинамическим нарушениям в почках на ранних стадиях СД, таким как повышенный кровоток и повышенная клубочковая проницаемость, вследствие которых появляется альбуминурия [19].

Жидкость, которая проходит через стенку капилляров, в норме должна реабсорбироваться пигментным эпителием и соседними капиллярами сетчатки. Когда диффузия превышает потенциальные возможности пигментного эпителия и капилляров к реабсорбции жидкостей, возникают клинические признаки макулярного отека. Значительное скопление жидкости в межклеточных пространствах сетчатки приводит к формированию кистозного

отека. “Твердые” экссудаты возникают в результате диффузии через стенки микроаневризм и расширенные сегменты капилляров компонентов плазмы (например, липопротеидов) и их отложения в толще сетчатки.

Кроме этого макулярный отек может быть связан с резким нарушением капиллярной перфузии или изменении ями витреомакулярного интерфейса.

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

В настоящее время не существует общепризнанной классификации диабетического макулярного отека, в то же время 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).

Диабетическая ретинопатия является заболеванием, входящим в группу ишемических ретинопатий, которые характеризуются зонами отсутствия капиллярной перфузии и развитием внутриглазных новообразованных сосудов. Окклюзия сосудов является причиной появления неперфузируемых зон сетчатки, которые стимулируют выброс ангиогенных факторов.

Процесс ангиогенеза – это упорядоченная последовательность сложных биохимических процессов:

- активация эндотелиальных клеток и изменение их формы;
- перичеллюлярная секреция протеаз и деградация матрикса;
- миграция эндотелиальных клеток;
- пролиферация и инвазия внеклеточного матрикса тяжами продвигающихся вперед эндотелиальных клеток;

• дифференцировка тяжелой клеток в имеющие просвет сосуды, которые формируют капиллярные петли и аркады в отсутствие базальной мембраны.

Ангиогенез для запуска процесса требует двух основных факторов, на которые в значительной степени влияет окружающая клетку среда:

- изменений в экстрацеллюлярном матриксе, обеспечивающих адгезию и миграцию клетки и оказывающих прямое воздействие на пролиферативный ответ клетки;
- цитокинов (ангиогенных факторов), дающих внутриклеточные сигналы для пролиферации, обеспечивающих активацию и рост.

Наличие факторов роста, способных начинать ангиогенез в сетчатке, предполагали еще более 50 лет назад [8, 27]. К настоящему времени получены доказательства того, что важнейшим модулятором ПДР является VEGF. Именно VEGF является основным медиатором для неоваскуляризации сетчатки и повышенной сосудистой проницаемости, характерных для диабетического поражения сетчатки. Под воздействием ишемии VEGF продуцируется практически всеми клетками сетчатки (включая клетки пигментного эпителия, перициты, клетки эндотелия, глиальные клетки, клетки Мюллера и ганглиозные клетки), постепенно увеличивая концентрацию до критического уровня к началу патологического неоваскулярного ответа. Способность VEGF к диффузии (особенно VEGF165) позволяет ему действовать в зонах, удаленных от зон ишемии сетчатки, приводя к появлению новообразованных сосудов на радужке и в углу передней камеры.

Клинически ПР характеризуется двумя основными компонентами – сосудистой (неоваскуляризация) и соединительнотканной (фиброз) пролиферацией. Пролиферативные процессы при ДР обычно имеют достаточно четкую стадийность:

- новообразованные сосуды растут по задней поверхности стекловидного тела;
- плотная адгезия мигрирующих кпереди эндотелиальных и глиальных клеток со стекловидным телом вызы-

вает сокращение его коллагенового матрикса таким образом, что оно отслаивается от поверхности сетчатки (задняя отслойка стекловидного тела), а это в свою очередь приводит к тракции присоединенных новообразованных сосудов и как следствие – к преретинальным и витреальным геморрагиям;

- стенка новообразованного сосуда неполноценна (практически отсутствует базальная мембрана), что приводит к рецидивирующим преретинальным и витреальным кровоизлияниям, происходящим при прогрессировании задней отслойки стекловидного тела и выраженной фиброзной пролиферации по задней гиалоидной мембране над зонами, где витреоретинальные сращения являются наиболее плотными (вдоль сосудистых аркад);
- выраженный макрофагальный ответ вокруг растущих ретинальных новообразованных сосудов (возможно, вторичный по отношению к кровоизлияниям) способствует дальнейшей стимуляции ангиогенного ответа;
- значительные тангенциальные силы на поверхности сетчатки приводят к выраженным органическим изменениям (ретинальным складкам, тракционной отслойке сетчатки, разрывам и регматогенной отслойке сетчатки);
- в дальнейшем, по мере того как ангиогенные факторы диффундируют в передние отделы глазного яблока, возможно разрастание новообразованных сосудов по радужной оболочке и в углу передней камеры, приводящее к развитию неоваскулярной глаукомы.

Следует учитывать, что даже далеко зашедший процесс, в подавляющем большинстве случаев приводящий (в отсутствие лечения) к слепоте, может протекать бессимптомно – пациенты не догадываются о наличии у них этого грозного осложнения вплоть до снижения зрения, которое на этих стадиях часто необратимо. Поэтому диагностика ДР должна быть направлена на выявление начальных изменений, что особенно важно, принимая во внимание наличие в арсенале современной

офтальмологии такого эффективного метода сохранения зрения при поражениях сетчатки диабетического генеза, как лазерная коагуляция сетчатки.

Пациенты, страдающие СД, должны находиться под систематическим наблюдением офтальмолога, которое должно строиться по следующим принципам:

- пациент должен быть осмотрен офтальмологом сразу же (или как можно раньше) после установления диагноза СД;
- если при первичном осмотре не выявлено диабетических изменений глаз, дальнейшие осмотры проводятся не реже одного раза в год;
- пациенты с сохраняющимся высоким уровнем гликемии (уровень гликированного гемоглобина > 9 %) и артериальной гипертензией (артериальное давление выше 160/95 мм рт. ст.) должны осматриваться офтальмологом не реже одного раза в 6–8 месяцев даже в отсутствие патологических изменений на глазном дне при первичном осмотре;
- необходимо производить офтальмологическое обследование всех больных диабетом перед началом интенсификации инсулинотерапии или перевода на инсулинотерапию (в случае быстрого снижения уровня сахара крови и развития транзиторной ретинопатии необходимо исключительно строгое наблюдение офтальмолога);
- при неожиданном снижении остроты зрения или появлении у больных СД каких-либо жалоб со стороны органа зрения обследование должно быть проведено немедленно вне зависимости от сроков очередного визита к офтальмологу;
- офтальмологическое обследование женщин, страдающих СД и пожелавших иметь ребенка, необходимо проводить до зачатия (в период планирования беременности) и каждые 3 месяца после ее подтверждения.

Идеальным методом выявления (скрининга) ДР является стереоскопическое фотографирование стандартных полей сетчатки. Такое исследование позволяет получать объективную информацию о состоянии сетчатки. Выполнение процедуры может про-

водиться техническим персоналом, а оценка фотографий выполняется позже врачом-офтальмологом, специализирующимся в области ретиальной патологии. Метод стереоскопического фотографирования стандартных полей сетчатки обладает наибольшей чувствительностью, однако требует дорогостоящего оборудования (ретиальных камер) [4, 28].

Основным способом диагностики и динамического наблюдения диабетических поражений сетчатки является биомикроскопия сетчатки при помощи асферических линз. У больных СД исследование проводится только с широким зрачком. Дополнительными методами обследования являются оптическая когерентная томография и флуоресцентная ангиография.

В приводимом ниже протоколе офтальмологического ведения больных СД базовое обследование органа зрения, выполняемое всем пациентам, определяется как стандартное офтальмологическое обследование (см. *таблицу*).

Оно в обязательном порядке включает следующие методики:

- визометрию (без коррекции, с коррекцией и диафрагмой 1,5 мм);
- осмотр на щелевой лампе;
- измерение внутриглазного давления;
- расширение зрачка;
- биомикроскопию хрусталика и стекловидного тела;
- биомикроскопию сетчатки с помощью асферических линз высокой диоптрийности или контактных линз.

В настоящее время для лечения клинически значимых форм диабетического поражения сетчатки применяются лазерные, хирургические (витректомия) методы, а также интравитреальное введение кортикостероидов и ингибиторов VEGF. Несмотря на появление новых лечебных методик, лазерная коагуляция сетчатки продолжает оставаться “золотым” стандартом в профилактике слепоты вследствие поражений глазного дна диабетического генеза. Лазерное вмешательство является единственным способом воздействия на макулярный отек и ПДР с подтвержденной в многоцентровых исследованиях многолетней эффек-

тивностью (как изолированного лечебного мероприятия), которое позволяет значительно уменьшать риск потери зрения. После завершения в начале 1990-х гг. больших многоцентровых исследований DRS (Diabetic Retinopathy Study), ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), которые и в настоящее время считаются классическими, были сформулированы основные показания и варианты лазерных вмешательств [13–18].

У лазерной коагуляции сетчатки существуют определенные побочные эффекты, поэтому этот метод выполняется, только когда уже имеется макулярный отек (фокальная или по типу решетки лазерная коагуляция) или новообразованные сосуды или риск их появления крайне высок (панретиальная лазеркоагуляция). Вероятность развития слепоты при появлении макулярного отека или новообразованных сосудов настолько высока, что оправдывает применение лазерного лечения, несмотря на побочные эффекты.

При стандартной методике лазерных вмешательств в макулярной зоне применяются в основном коагуляты размером 50–100 мкм, поскольку использование пятен большего размера увеличивают риск скотом и прогрессирующей атрофии пигментного эпителия сетчатки. Первоначально необходимо воздействовать на зону отека, наиболее удаленную от центра фовеолы. Постепенно мощность увеличивается до достижения необходимой интенсивности ожога. После получения требуемого эффекта начинается основное вмешательство. Сначала обрабатываются участки поражения, ближе всего расположенные к фовеоле, а затем производится воздействие снаружки от этой зоны. Зоной первичного воздействия избирается менее отечная сетчатка, а затем мощность по мере необходимости увеличивается и ожоги наносятся на более отечную ткань.

Существует множество различных модификаций лазеркоагуляции в макулярной зоне, однако основные правила, которые необходимо четко соблюдать при выполнении данного вмешательства, достаточно универсальны:

- ожоги должны быть слабыми по интенсивности, почти невидимыми в момент нанесения;
- расстояние между коагулятами должно составлять примерно 200 мкм, в случае обширных зон значительно отека коагуляты можно наносить плотнее;
- центральная бессосудистая зона должна оставаться свободной (необходимо останавливаться в 100–200 мкм от краев перифовеолярной анастомотической аркады) [3, 4].

Стандартная панретинальная лазеркоагуляция сетчатки выполняется за три примерно равных по объему сеанса с интервалом в 2–4 недели (1500–2200 коагулятов размером пятна 500 мкм для линзы Goldmann’a или 350 мкм для линзы Mainster’a 140° или 160°). Воздействие производят на средней периферии сетчатки, оставляя свободной зону в 1 DP (diametrum papillae – один диаметр диска зрительного нерва 1500 микрон) от носового края диска зрительного нерва, в 3 DP сверху и снизу и в 4 DP к височной стороне от анатомического центра макулы (при необходимости коагуляты можно располагать практически вплотную к диску зрительного нерва). При наличии ПДР с неоваскуляризацией радужки и/или угла передней камеры необходимо обрабатывать периферические отделы сетчатки [3, 4].

При ПР с высоким риском геморрагических осложнений панретинальную лазеркоагуляцию сетчатки начинают с нижних квадрантов. Такой порядок выполнения лазеркоагуляции связан с тем, что кровь, излившаяся в стекловидное тело, оседает вследствие законов гравитации в нижних его отделах, делая сетчатку в этих зонах недоступной для лазерного лечения. Верхние же отделы стекловидного тела еще длительное время остаются относительно прозрачными.

Диабетический макулярный отек, резистентный к (порой неоднократным) лазерным воздействиям, представляет собой существенную проблему как для ретинального специалиста, так и непосредственно для пациента. Высокая эффективность интравитреальных инъекций триамцинолона ацетонида при рефрактерном отеке была

продемонстрирована в множестве исследований [2, 6]. При этом надо отметить, что выявленный эффект носит кратковременный характер. Наилучшие результаты отмечаются в первые 1–3 месяца после инъекции препарата, а затем наблюдается их заметный регресс. Поэтому возникает необходимость повторных введений триамцинолона ацетонида для поддержания достигнутых результатов.

Наиболее крупное рандомизированное исследование было проведено в рамках проекта DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network). Оно было посвящено сравнению эффективности интравитреального введения триамцинолона ацетонида в дозах 1 и 4 мг с лазерной коагуляцией в макулярной области. Выраженное преимущество в отношении функциональных и анатомических результатов было отмечено в группе триамцинолона ацетонида в дозе 4 мг лишь в первые четыре месяца. В дальнейшем этот эффект стал уменьшаться, и через два года исследования значения остроты зрения и толщины сетчатки в группе коагуляции сетчатки были лучше, чем в группах с интравитреальным введением. Результаты третьего года наблюдения показали, что отмеченные ранее тенденции в плане остроты зрения и толщины сетчатки сохраняются и в дальнейшем. При этом имелся ряд серьезных побочных эффектов, вероятность которых увеличивалась с каждым повторным введением. У пациентов, закончивших третий год исследования, так же как и на предыдущих визитах, внутриглазное давление чаще повышалось при использовании триамцинолона ацетонида (18 % при 1 мг и 33 % при 4 мг), чем после лазерного лечения (4 %). Аналогичная картина наблюдалась при оценке кумулятивной вероятности хирургии катаракты, составившей 31, 46 и 83 % для группы лазерной коагуляции сетчатки, интравитреального введения триамцинолона ацетонида 1 и 4 мг соответственно [11].

Тем не менее использование интравитреального введения триамцинолона ацетонида при ведении пациентов с диабетическим макулярным отеком как на фоне непролиферативной рети-

нопатии, так и у пациентов с пролиферативными изменениями стало общепринятой практикой для ретинальных специалистов, занимающихся диабетическими поражениями органа зрения. Триамцинолон, как и все кортикостероиды, уменьшает продукцию медиаторов воспаления и в какой-то степени VEGF, вызывает апоптоз лейкоцитов, увеличивает продукцию белков плотных межклеточных контактов, что приводит к уменьшению сосудистой проницаемости. Сдерживающими факторами более широкого применения триамцинолона ацетонида являются отсутствие официального разрешения для интравитреального введения, из-за чего во всем мире он вводится off-label (сверх определенных рекомендаций), необходимость в повторных введениях и масса побочных эффектов.

Появление в клинической практике препаратов, ингибирующих VEGF, привело к уменьшению использования интравитреального введения кортикостероидов, поскольку анти-VEGF-терапия обладает гораздо меньшим количеством побочных эффектов. Ранибизумаб является в настоящее время единственным из применяемых в офтальмологии антиангиогенных препаратов, имеющим зарегистрированное показание “диабетический макулярный отек”, и 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 и повышение остроты зрения у пациентов с макулярным отеком и ПР на фоне терапии ранибизумабом. Так, в исследованиях RESOLVE (Ranibizumab in Diabetic Macular Edema with Center Involvement) и RESTORE (Ranibizumab in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema) наблюдалось достоверное улучшение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки на фоне терапии ранибизумабом по сравнению с контрольной группой [25, 26]. Результаты исследований RESOLVE и

Таблица **Протокол офтальмологического ведения больных СД**

Виды диабетического поражения сетчатки	Лечебно-диагностический алгоритм
Отсутствие ДР	Стандартное офтальмологическое обследование *. Повторный осмотр через 12 месяцев.
Непролиферативная ретинопатия без макулярного отека	Стандартное офтальмологическое обследование. Повторный осмотр через 6 месяцев
Непролиферативная ретинопатия с макулярным отеком менее 400 микрон	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (макулярный тест), оптическая когерентная томография (ОКТ), флуоресцентная ангиография глазного дна (ФАГ) при необходимости. Фокальная (и/или по типу решетки) лазеркоагуляция сетчатки в течение 4–6 недель с момента диагностики. Повторный осмотр через 2–3 месяца. При сохранении отека – дополнительная лазерная коагуляция
Непролиферативная ретинопатия с макулярным отеком более 400 микрон	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (макулярный тест), ОКТ, ФАГ при необходимости. Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза (ИВВИА) * или кристаллических кортикостероидов (ИВВКС) **. При введении кортикостероидов – контроль внутриглазного давления (ВГД). Фокальная (и/или по типу решетки) лазеркоагуляция сетчатки через 2 недели после ИВВИА и через 4 недели после ИВВКС. Повторный осмотр через 2–3 месяца. При сохранении отека по данным ОКТ (или при его рецидиве) возможна дополнительная лазеркоагуляция в сочетании с ИВВИА. Осмотр через 6 месяцев. В отсутствие эффекта от лечения – витрэктомия
Непролиферативная ретинопатия с макулярным отеком вследствие нарушения витреоретинального контакта (тракционный макулярный отек)	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (макулярный тест), ОКТ, ФАГ при необходимости. Витрэктомия. Осмотр через 2 месяца
Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия без макулярного отека	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый тест). Панретиальная лазеркоагуляция сетчатки (ПРЛКС). Первый сеанс в течение 3–6 недель с момента диагностики. Повторный осмотр через 3 месяца. В отсутствие стабилизации – дополнительная лазерная коагуляция
Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия с макулярным отеком менее 400 микрон	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый и макулярный тесты), ОКТ, ФАГ при необходимости. Фокальная (и/или по типу решетки) лазеркоагуляция сетчатки в течение 3 недель с момента диагностики. ПРЛКС. Первый сеанс через 3–6 недель после выполнения фокальной (и/или по типу решетки) лазеркоагуляции сетчатки. Повторный осмотр через 2 месяца. В отсутствие стабилизации – дополнительная лазерная коагуляция
Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия с макулярным отеком более 400 микрон	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый и макулярный тесты), ОКТ, ФАГ при необходимости. ИВВИА или ИВВКС. При введении кортикостероидов – контроль ВГД. Фокальная (и/или по типу решетки) лазеркоагуляция сетчатки через 2 недели после ИВВИА и через 4 недели после ИВВКС. ПРЛКС. Первый сеанс через 2 недели после выполнения фокальной (и/или по типу решетки) лазеркоагуляции сетчатки. При наличии ретинопатии высокого риска потери зрения первый сеанс ПРЛКС можно сочетать с проведением лазеркоагуляции в макулярной области. Повторный осмотр через 3 месяца. В отсутствие стабилизации течения ретинопатии – дополнительная лазерная коагуляция. При стабилизации течения ретинопатии – ОКТ-контроль состояния макулярной зоны. Осмотр через 6 месяцев. В отсутствие эффекта от лечения – витрэктомия
Пролиферативная ретинопатия с кровоизлиянием в стекловидное тело, препятствующим выполнению лазеркоагуляции сетчатки	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый тест). ПРЛКС (на первом сеансе обрабатываются нижние отделы сетчатки). Возможно сочетание с ИВВИА. Повторный осмотр через 3 месяца. В отсутствие стабилизации – дополнительная коагуляция
Пролиферативная ретинопатия с кровоизлиянием в стекловидное тело, препятствующим выполнению лазеркоагуляции сетчатки у пациента, не получавшего раньше лазерного лечения	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (если возможна), В-сканирование. Повторные осмотры каждые 1–2 недели (возможно ношение “дырчатых” очков). При рассасывании кровоизлияния (хотя бы частичном) – ПРЛКС. Возможно сочетание с ИВВИА. В отсутствие возможности выполнить коагуляцию в течение 3 месяцев – витрэктомия. После выполнения витрэктомии – осмотр через месяц. При наличии активной неоваскуляризации – ПРЛКС (возможно в сочетании с ИВВИА)

<p>Пролиферативная ретинопатия с кровоизлиянием в стекловидное тело, препятствующим выполнению лазеркоагуляции сетчатки пациентам, после ранее проведенного лазерного лечения (ПРЛКС)</p>	<p>Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (если возможна), В-сканирование. Повторный осмотр через 4–6 недель (возможно ношение “дырчатых” очков). При рассасывании кровоизлияния – дополнительная коагуляция. Возможно сочетание с ИВВИА. В отсутствие возможности выполнить коагуляцию – осмотр через 2–3 месяца. В отсутствие положительной динамики – витрэктомия. После выполнения витрэктомии – осмотр через месяц. При необходимости – дополнительная коагуляция.</p>
<p>Пролиферативная ретинопатия с витреоретинальной тракцией без активной неоваскуляризации</p>	<p>Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый тест), В-сканирование. ПРЛКС. Первый сеанс в течение 4 недель с момента диагностики. Повторный осмотр через 3 месяца. В отсутствие стабилизации – витрэктомия. После выполнения витрэктомии – осмотр через месяц</p>
<p>Пролиферативная ретинопатия с витреоретинальной тракцией при наличии активной неоваскуляризации</p>	<p>Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый тест), В-сканирование. ПРЛКС. Первый сеанс в течение 2 недель с момента диагностики. Возможно сочетание с ИВВИА. Повторный осмотр через 2 месяца. В отсутствие стабилизации – дополнительная коагуляция или витрэктомия. После выполнения витрэктомии – осмотр через месяц</p>
<p>Пролиферативная ретинопатия с тракционной отслойкой сетчатки, захватывающей макулярную зону или угрожающей ей</p>	<p>Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый тест), В-сканирование. Витрэктомия. После выполнения витрэктомии – осмотр через месяц</p>
<p>Пролиферативная ретинопатия с рубецом радужки без наличия вторичной глаукомы</p>	<p>Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый тест), гониоскопия, тонометрия. ПРЛКС (периферический вариант). Первый сеанс в течение 2 недель с момента диагностики (при невозможности выполнить ПРЛКС – криоретинопексия). Возможно ИВВИА за 2 недели до ПРЛКС для достижения желаемого мидриаза (за счет временного подавления рубцеобразования). Повторный осмотр через 2 месяца. В отсутствие регресса неоваскуляризации радужки или угла передней камеры – дополнительная коагуляция в сочетании с ИВВИА</p>
<p>Пролиферативная ретинопатия с рубецом радужки при наличии вторичной глаукомы</p>	<p>Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый тест), гониоскопия, тонометрия. Местно – β-адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, кортикостероиды. Пилокарпин (и препараты, его содержащие) не назначать!!! ПРЛКС в сочетании с ИВВИА. Первый сеанс в течение 2 недель с момента диагностики (при невозможности выполнить ПРЛКС – криоретинопексия). Повторный осмотр через 2 месяца. В отсутствие эффекта – дополнительная лазерная коагуляция в сочетании с ИВВИА и циклодеструктивные вмешательства</p>
<p>Непролиферативная ДР с макулярным отеком при наличии катаракты, препятствующей выполнению лазеркоагуляции сетчатки</p>	<p>Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый и макулярный тесты). По возможности ОКТ. При наличии выраженного отека (оцениваемого при биомикроскопии сетчатки) или, по данным ОКТ, более 300 мкм возможно ИВВИА или ИВВКС за 2 недели до оперативного лечения. При введении кортикостероидов – контроль ВГД. Удаление катаракты. Фокальная (и/или по типу решетки) лазеркоагуляция сетчатки в течение 1–2 недель с момента удаления катаракты. Повторный осмотр через 2 месяца. В отсутствие стабилизации дополнительная лазерная коагуляция в сочетании с ИВВИА</p>
<p>Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия без макулярного отека при наличии катаракты, препятствующей выполнению лазеркоагуляции сетчатки</p>	<p>Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый тест). Удаление катаракты. ПРЛКС. Первый сеанс в течение 4 недель с момента удаления катаракты. Повторный осмотр через 2 месяца. В отсутствие стабилизации – дополнительная лазерная коагуляция</p>
<p>Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия с макулярным отеком при наличии катаракты, препятствующей выполнению лазеркоагуляции сетчатки</p>	<p>Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно – периметрия (скрининговый тест). ИВВИА или ИВВКС за 2 недели до оперативного лечения. При введении кортикостероидов – контроль ВГД. Удаление катаракты. Фокальная (и/или по типу решетки) лазеркоагуляция сетчатки в течение 2 недель с момента удаления катаракты. ПРЛКС. Первый сеанс через 2 недели с момента проведения фокальной (и/или по типу “решетки”) лазеркоагуляции сетчатки. При наличии ретинопатии высокого риска потери зрения первый сеанс ПРЛКС можно сочетать с проведением лазеркоагуляции в макулярной области и с ИВВИА. Повторный осмотр через 2 месяца. В отсутствие стабилизации – дополнительная лазерная коагуляция</p>

* В настоящее время единственным из применяемых ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF-препаратов), имеющим зарегистрированное показание “диабетический макулярный отек”, является ранибузумаб. ** В настоящее время кристаллический кортикостероид (триамцинолона ацетонида) не имеет официального разрешения для интравитреального введения и во всем мире вводится off-label (сверх определенных рекомендаций).

RESTORE, проведенных в исследовательских центрах европейских стран, подкрепляют данные, полученные в независимом исследовании в рамках проекта DRRCR.net. Как через год, так и через два года наблюдения острота зрения была выше у пациентов, получивших инъекции ранибизумаба с отсроченной лазеркоагуляцией, по сравнению с пациентами, у которых инъекции ранибизумаба сочетались с немедленным лазерным вмешательством [12]. В настоящее время продолжаются многоцентровые рандомизированные исследования, в которых сравнивается эффективность ранибизумаба с лазерной коагуляцией, а также изучается их совместное применение. Ранибизумаб официально разрешен к интравитреальному введению пациентам с влажной (неоваскулярной) формой возрастной макулярной дегенерации, диабетическим макулярным отеком и отеком сетчатки, вызванным тромбозом центральной вены сетчатки и ее ветвей.

Таким образом, применение анти-VEGF-терапии при диабетическом макулярном отеке является патогенетически оправданным, а его эффективность подтверждается достаточно большим количеством исследований, проведенных по стандартам GCP (Good Clinical Practice) [5]. Наибольший эффект от применения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста наблюдается при их сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки. Кроме этого использование комбинации лазерного лечения и антиангиогенной терапии бесспорно оправданно при ПР, особенно при наличии факторов

высокого риска потери зрения (DRS, 1979) [13]:

- преретинальная или витреальная геморрагия;
- неоваскуляризация диска зрительного нерва больше трети его площади;
- неоваскуляризация сетчатки больше половины площади диска зрительного нерва.

При ПДР в стекловидном теле могут формироваться изменения, грубо нарушающие его прозрачность и анатомическую структуру (кровоизлияния, фиброзные тяжи). Формирование и сокращение соединительной ткани могут приводить к отслойке сетчатки. В этих случаях единственным способом предотвращения слепоты может быть витрэктомия, направленная на восстановление прозрачности стекловидной полости и правильного анатомического расположения сетчатки. Также в последнее время витрэктомия активно используется при макулярных отеках, связанных с нарушением витреоретинального контакта, или отеках, резистентных к лазерному лечению.

В настоящее время основными показаниями к направлению к витреоретинальному хирургу являются:

- тракционная отслойка сетчатки, захватывающая макулярную зону или угрожающая ей;
- регматогенная отслойка сетчатки;
- витреоретинальная тракция или преретинальное кровоизлияние у пациентов с активной неоваскуляризацией;
- непрозрачное (не позволяющее в полном объеме выполнять лазеркоа-

гуляцию сетчатки) кровоизлияние в стекловидное тело пациента, не получавшего раньше лазерного лечения;

- непрозрачное кровоизлияние в стекловидное тело вместе с тракцией сетчатки (выявляемой при эхографии) или с неоваскуляризацией переднего сегмента;
- непрозрачное кровоизлияние в стекловидное тело, сохраняющееся в течение более 3 месяцев;
- диабетический макулярный отек с тракцией задней гиалоидной мембраны стекловидного тела или фиброзом внутренней пограничной мембраны сетчатки.

Основой предлагаемого протокола ведения пациентов являются клинические модели больных и лечебно-диагностический алгоритм (см. таблицу). Клиническая модель пациента представляет собой упрощенное схематическое описание совокупности клинических проявлений, вариантов течения заболевания и его осложнений, которое регламентирует необходимый ассортимент обязательных лечебно-диагностических мероприятий и условий их выполнения (лечебно-диагностический алгоритм).

Использование данных рекомендаций на практике позволяет детально учитывать особенности различных клинических проявлений патологического процесса, связанного с диабетическим поражением органа зрения. Это должно приводить к своевременному и адекватному реагированию со стороны врача на прогрессирование изменений, а следовательно, к повышению эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

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. 148–53.
2. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Красавина М.И., Григорьева Н.Н. Современные подходы к лечению диабетического макулярного отека // *Офтальмологические ведомости* 2009. Т. 2. № 4. С. 59–69.
3. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии // *Клиническая офтальмология*. М., 2000. № 1. Т. 1. С. 15–8.
4. Шадричев Ф.Е. Протокол офтальмологического ведения больных сахарным диабетом // *Офтальмологические ведомости*. 2008. Т. 1. № 2. С. 54–61.
5. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Использование анти-VEGF-терапии в лечении диабетического макулярного отека // *Офтальмологические ведомости*. 2011. Т. IV. № 1. С. 83–93.
6. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Применение кортикостероидов в лечении диабетического макулярного отека // *Офтальмологические ведомости*. 2011. Т. IV. № 2. С. 76–88.
7. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Скрининг диабетической ретинопатии: от офтальмоскопии к цифровому фотографированию // *Офтальмологические ведомости*. 2009. Т. 2. № 4. С. 19–30.
8. Ashton N. Retinal neovascularization in health and disease. *Am J Ophthalmol* 1957;44:7–22.
9. 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; 329:977–86.
10. 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;44:968–83.
 11. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR. net). Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:3: 245–51.
 12. 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;117:6:1064–77.
 13. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risks factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the diabetic retinopathy study. *Arch Ophthalmol* 1979;97:654–55.
 14. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report No 8. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings. *Ophthalmology* 1981;88:583–600.
 15. Diabetic Retinopathy Research Group. Report No 14. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:239–52.
 16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report No 9. *Ophthalmology* 1991;98:766–85.
 17. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report No 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–806.
 18. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report No 2. *Ophthalmology* 1987;94: 761–74.
 19. Gardner TW, Lieth E, Antonetti DA, et al. A new hypothesis on mechanism of retinal vascular permeability in diabetes / In: *Diabetic renal-retinal syndrome*. Ed.: Friedman EA, L'Esperance FA. 6th ed. // Dordrecht, Netherlands. Kluwer Publisher 1998;169–79.
 20. Haller JA, Schachat AP, et al. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema. *Advanced studies in ophthalmology* 2007;4(7):178–90.
 21. Klein R, Klein BEK, Moss SE, 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;102:520–26.
 22. Klein R, Klein BEK, Moss SE, 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;102:527–32.
 23. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989;96:1501–10.
 24. 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;229:350–57.
 25. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*; 2010;33(11): 2399–405.
 26. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615–25.
 27. Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948;68:137–80.
 28. Porta M, Kohner EM. Screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabetic Medicine* 1991;8:197–98.
 29. WHO. Prevention of blindness from diabetes mellitus" // Report of a WHO consultation in Geneva 9–11 November 2005. Switzerland. WHO press 2005;39.