



Междисциплинарный подход к ведению диабетической ретинопатии: роль офтальмолога и эндокринолога

Демидова Т.Ю.¹, Шадричев Ф.Е.^{2, 3}, Григорьева Н.Н.^{4, 5}, Фишер В.А.³,
Ушанова Ф.О.¹, Надыбина М.Н.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ Региональный эндокринологический центр СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр № 1», г. Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

⁵ ООО «Офтакон клиника», г. Санкт-Петербург

Диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отек (ДМО) – распространенные хронические осложнения сахарного диабета (СД), борьба с которыми является актуальной проблемой современного здравоохранения. ДР – пятая по распространенности причина слепоты во всем мире и главная причина снижения зрения у пациентов с СД. В эффективном управлении ДР ключевую роль играет междисциплинарный подход, при этом роль эндокринолога заключается в достижении оптимальных показателей гликемического контроля как основного патогенетического фактора и регулярном направлении на скрининг пациентов из групп риска. В свою очередь, перед офтальмологами стоит задача непосредственной диагностики изменений глазного дна и лечения ДР на различных стадиях. Современные представления о механизмах развития ДР и роли VEGF позволяют выделить несколько основных направлений терапии. Так, основным методом лечения ДР служит лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС), а наиболее эффективным методом лечения ДМО считается комбинация ЛКС и интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза. В настоящее время интравитреальное введение средств, препятствующих новообразованию сосудов, является терапией первой линии при ДМО с вовлечением центра макулы. В данном обзоре представлена информация о патогенезе, современной классификации и актуальных подходах к ведению больных ДР в рамках взаимодействия офтальмолога и эндокринолога.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, ингибиторы ангиогенеза, сахарный диабет, лазерная коагуляция сетчатки, VEGF, анти-VEGF.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., Фишер В.А., Ушанова Ф.О., Надыбина М.Н. Междисциплинарный подход к ведению диабетической ретинопатии: роль офтальмолога и эндокринолога. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(4): 56–65. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-20



Interdisciplinary approach to the management of diabetic retinopathy: The role of ophthalmologist and endocrinologist

Demidova T.Yu.¹, Shadrichiev F.E.^{2, 3}, Grigorieva N.N.^{4, 5}, Fischer V.A.³,
Ushanova F.O.¹, Nadybina M.N.¹

¹ Pirogov Russian National Research Center, Moscow, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Regional Endocrinological Center "City Consultative and Diagnostic Center No. 1", St. Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

⁵ "Oftacon Clinic" LLC, St. Petersburg, Russia

Diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) are common chronic complications of diabetes mellitus, the fight against which is an urgent problem of modern healthcare. DR is the fifth most common cause of blindness worldwide and the main cause of vision loss in patients with diabetes. An interdisciplinary approach plays a key role in the effective management of DR, in which the role of the endocrinologist is to achieve optimal indicators of glycemic control as the main pathogenetic factor, and regular referral to screening of patients from risk groups. In turn, ophthalmologists are faced with the task of directly diagnosing changes in the fundus and treating eye diseases at various stages. Modern ideas about the mechanisms of development of DR and the role of VEGF allow us to identify several main areas of therapy. Thus, the main method of treating DR is laser retinal coagulation (LRC), and the most effective method of treating DME is considered to be a combination of LRC and intravitreal administration of angiogenesis inhibitors. Currently, intravitreal administration of agents that prevent the neoangiogenesis is the first-line treatment for DME involving the center of the macula. This review provides information on the pathogenesis, modern classification and current approaches to the management of patients with DR in the framework of the interaction of an ophthalmologist and an endocrinologist.

Key words: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, angiogenesis inhibitors, diabetes mellitus, laser coagulation of the retina, VEGF, anti-VEGF.

For citation: Demidova T.Yu., Shadrichiev F.E., Grigorieva N.N., Fischer V.A., Ushanova F.O., Nadybina M.N. Interdisciplinary approach to the management of diabetic retinopathy: The role of ophthalmologist and endocrinologist. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(4): 56–65. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-20

Введение

Сахарный диабет (СД) занимает лидирующее место среди заболеваний эндокринной системы: по последним данным, им страдают не менее 537 млн человек во всем мире. Более того, предполагается, что к 2045 г. число больных возрастет до 784 млн [1]. При этом эксперты подчеркивают, что реальные темпы прироста больных СД, и прежде всего СД 2 типа (СД2), опережают все публикуемые прогнозы. В нашей стране общая численность пациентов с диабетом, состоявших на диспансерном учете в 2023 г., согласно сведениям Федерального регистра СД, составила 4962 762 (3,31% населения РФ) человек, из которых более 92% имеют СД2.

Глобальное бремя, создаваемое СД на системы здравоохранения всех стран, в первую очередь связано с высоким риском развития таких его осложнений, как нефропатия, ретинопатия, синдром диабетической стопы и др., ассоциированных с высокой инвалидизацией и смертностью.

Диабетическая ретинопатия (ДР) – одно из наиболее часто встречающихся специфических осложнений СД и пятая по распространенности причина слепоты во всем мире [2]. В 2020 г. ДР затронула более 100 млн человек в мире, а к 2045 г., как ожидается, этот показатель достигнет уже 160 млн [3]. Известно, что ДР диагностируется у каждого третьего пациента с СД, причем слепота у больных диабетом наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции [4].

и СД2 соответственно. Несмотря на отсутствие уменьшения общего количества пациентов со слепотой в период 2010–2022 гг., отмечается снижение прироста новых случаев слепоты по отношению к новым случаям ДР в год: с 3,7 до 2,3% при СД1 и с 1,3 до 0,9% при СД2. Это объясняется улучшением диагностики данного осложнения в рутинной клинической практике [4]. В целом экспертное сообщество делает вывод о том, что рано или поздно ДР разовьется практически у каждого больного СД; соответственно основной акцент в ведении пациентов должен делаться на профилактику развития тяжелых инвалидизирующих стадий ретинопатии.

Роль гликемии и метаболических нарушений в развитии диабетической ретинопатии

Патогенез ДР обусловлен рядом биохимических процессов, в инициации которых ключевую роль играет гипергликемия. Хотя ДР традиционно считается проявлением сосудистой дисфункции, ряд данных свидетельствует о том, что нейродегенеративные процессы в сетчатке предшествуют сосудистым изменениям глазного дна. Состояние глазного дна претерпевает каскад последовательных патологических изменений, от повышенной проницаемости и окклюзии капилляров сетчатки до появления новообразованных сосудов и фиброзной пролиферации [5]. Механизмы формирования ДР сложны и включают различные генетические и эпигенетические факторы, которые запускаются под влиянием гипергликемии (рис. 1).



Рисунок 1. Ключевые патогенетические звенья развития диабетической ретинопатии. Адаптировано из [6]

Риск развития ДР зависит от типа СД, длительности и степени его компенсации. Так, в соответствии с результатами Висконсинского исследования через 20 лет от начала заболевания, ДР диагностируется у 88% пациентов с СД 1 типа и у 65,2% с СД2. Кроме того, при некомпенсированном СД симптомы ДР встречаются практически в 2 раза чаще, чем при компенсированном. По данным Федерального регистра СД на 01.01.2023 г., распространенность ретинопатии составляет 28,9 и 12,3% при СД1

Измененные метаболические пути утилизации глюкозы при СД приводят к оксидативному стрессу и нейродегенерации на начальной стадии ДР. В частности, основные патофизиологические изменения при ДР связаны с повышением активности полиолового и гексоаминового путей, гиперактивацией изоформ протеинкиназы C и накоплением конечных продуктов гликирования. Повреждение эндотелия сосудов, развитие микроаневризм и точечных интравитреальных



Рис. 2а. Цветная фотография левого глаза при неproлиферативной диабетической ретинопатии (микроаневризмы, ретиальные геморрагии, «твердые» экссудаты)

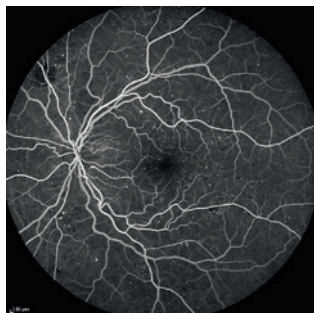


Рис. 2б. Флюоресцентная ангиография левого глаза при неproлиферативной диабетической ретинопатии



Рис. 3а. Цветная фотография левого глаза при неproлиферативной диабетической ретинопатии с диффузным макулярным отеком (микроаневризмы, ретиальные геморрагии, «твердые» и «мягкие» экссудаты, интратретинальные микрососудистые аномалии)

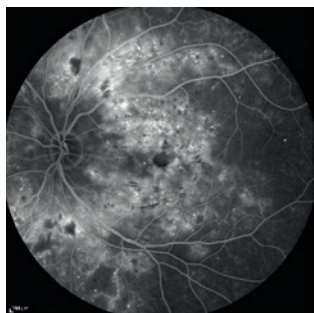


Рис. 3б. Флюоресцентная ангиография левого глаза при неproлиферативной диабетической ретинопатии с диффузным макулярным отеком (микроаневризмы, ретиальные геморрагии, «твердые» и «мягкие» экссудаты, интратретинальные микрососудистые аномалии, диффузное нарушение сосудистой проницаемости)

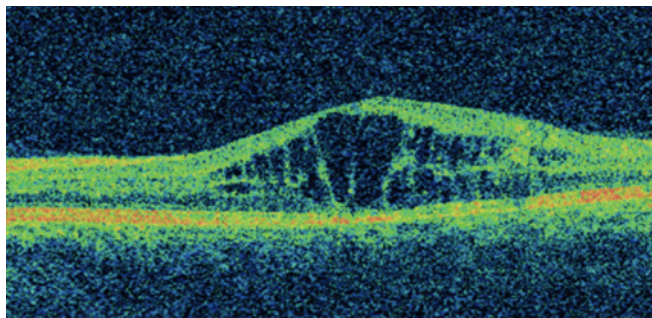


Рис. 3в. Оптическая когерентная томография сетчатки левого глаза (диффузный макулярный отек с интратретинальными кистами)



Рис. 4а. Цветная фотография правого глаза при пролиферативной диабетической ретинопатии (неоваскуляризация сетчатки)

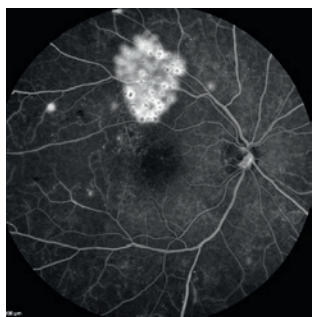


Рис. 4б. Флюоресцентная ангиография правого глаза при пролиферативной диабетической ретинопатии (неоваскуляризация сетчатки)

кровоизлияний являются ранними признаками неproлиферативной ДР (НПДР; рис. 2а и 2б). Прогрессирование заболевания вызывает появление венозных деформаций, множественных ретиальных геморрагий и интратретинальных микрососудистых аномалий (ИРМА) на преproлиферативной стадии (рис. 3а и 3б). В дальнейшем вследствие гипоперфузии сетчатки и тяжелой гипоксии происходит выброс медиаторов воспаления, запускается каскад реакций, который стимулирует выработку эндотелина-1 и сосудистого фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и в то же время ингибирует синтез белков плотных контактов (ZO-1) и клаудинов, ответственных за состоятельность гематоретинального барьера. В результате этого развиваются основные клинические проявления диабетического поражения сетчатки — макулярный отек (рис. 3в) и неоваскуляризация (рис. 4а и 4б), а также в тяжелых случаях кровоизлияние в стекловидное тело, тракционная отслойка сетчатки и потеря зрения [6].

Семейство белков VEGF включает следующие изоформы: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F, а также плацентарный фактор роста PGF. VEGF-A обладает наибольшей ангиогенной активностью, увеличивает проницаемость сосудов, что приводит к экссудации белков и других молекул в межкапиллярное интерстициальное пространство. Увеличение выработки VEGF ассоциируется с повышением проницаемости сосудов. Это происходит за счет воздействия на эндотелиальные белки плотных межклеточных контактов. За счет этого повышаются экссудация и накопление экстрацеллюлярной жидкости и белков в ткани сетчатки. В норме жидкость, которая проходит через стенку капилляров, реабсорбируется пигментным эпителием (наружным гематоретинальным барьером) и соседними капиллярами сетчатки. При превышении возможности пигментного эпителия и капилляров реабсорбировать жидкость появляются клинические признаки диабетического макулярного отека (ДМО). Следует отметить, что ДМО может развиваться на любой стадии ДР, но тем не менее риск его развития все-таки увеличивается с усугублением пролиферативных процессов.

Таким образом, ДР характеризуется значительным нарушением капиллярной перфузии, развитием внутриглазных новообразованных сосудов и ретиальным отеком. Окклюзия и отек выступают основными патологическими проявлениями диабетического поражения сетчатки, причем окклюзия поражает в основном периферические ее отделы, а отек преобладает в центральной части — в макулярной зоне.

Классификация и подходы к диагностике диабетической ретинопатии

ДР, как правило, развивается последовательно: от начальных проявлений, связанных с повышенной проницаемостью ретиальных сосудов (неproлиферативная ретинопатия), до изменений, вызванных окклюзией сосудов и ишемией сетчатки (преproлиферативная ретино-

патия), и далее до наиболее тяжелой, пролиферативной стадии ретинопатии, характеризующейся разрастанием патологических сосудов и соединительной ткани. Снижение зрения происходит в основном из-за поражения центральной зоны глазного дна (макулярной области) — отека, резкого нарушения кровотока (вплоть до полного отсутствия перфузии капилляров) и тракционной деформации сетчатки, обусловленной разрастанием и сокращением фиброзной ткани. Полная потеря зрения связана, как правило, с развитием пролиферативного процесса — кровоизлиянием в стекловидное тело, отслойкой сетчатки и развитием неоваскулярной глаукомы, возникающей вследствие блокирования новообразованными сосудами путей оттока внутриглазной жидкости, и неконтролируемым повышением внутриглазного давления.

Такой подход с выделением 3 основных последовательных стадий ДР является простым и удобным, благодаря чему широко применяется в рутинной практике [7]. Но самой полной на сегодняшний день классификацией ДР считается ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, 1991 г.) [8], которая используется в специализированных диабетологических центрах и отделениях лазерной микрохирургии глаза.

Даже далеко зашедший процесс, в подавляющем большинстве случаев приводящий (при отсутствии 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 бывает необратимым. При поражении макулярной области больных могут беспокоить затуманивание и снижение зрения (при отеке сетчатки), метаморфопсии — изменение формы рассматриваемых предметов (при тракционном синдроме — деформации макулярной сетчатки), появление темного пятна в центральной части поля зрения (при ишемической макулопатии). В случае пролиферативной ДР (ПДР) пациенты могут жаловаться на фиксированное пятно в поле зрения (при преретинальных кровоизлияниях), на плавающие помутнения,

как диффузные, так и в виде сгустков (при кровоизлияниях в стекловидное тело), на ощущение «занавески» и выпадения поля зрения (при отслойке сетчатки). Часто ДР сопровождается ухудшением сумеречного зрения.

В связи с этим пациенты, страдающие СД, должны находиться под систематическим наблюдением офтальмолога. Сроки офтальмологических осмотров пациентов с диабетом зависят от тяжести ДР и наличия/варианта ДМО (табл. 1).

Основным методом диагностики изменений глазного дна диабетического генеза в рамках офтальмологического приема на этапе амбулаторно-поликлинического звена служит биомикроскопия с асферическими линзами при помощи щелевой лампы [7]. У больных СД она должна проводиться только с широким зрачком.

Дополнительными методами обследования являются оптическая когерентная томография (ОКТ) и флюоресцентная ангиография, благодаря которым можно установить патологические изменения, неразличимые при биомикроскопии, а также более точно прогнозировать динамику зрительных функций, используя различные биомаркеры. В последнее время в диагностике ДР и ДМО стала применяться оптическая когерентная томография в режиме ангиографии (ОКТ-А). Она показана пациентам со сниженным зрением, которое нельзя объяснить прозрачностью оптических сред и офтальмоскопической картиной, для выявления и оценки площади ишемии в макулярной зоне.

Современные подходы к лечению диабетической ретинопатии

Длительное время после проведения серии многоцентровых исследований группы Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) считалась единственно эффективным методом лечения ДР и ДМО, поскольку ее своевременное проведение давало возможность уменьшить риск серьезной потери зрения [8].

Таблица 1. Частота офтальмологических осмотров пациентов с сахарным диабетом

Стадия (тяжесть) ДР	Наличие и вариант диабетического макулярного отека	Следующий осмотр
Отсутствие или минимальная НПДР	Нет	Через 12 мес.
Легкая НПДР	Нет	Через 12 мес.
	Без вовлечения центра	Через 3–6 мес.
	С вовлечением центра	Через 1 мес.
Умеренная НПДР	Нет	Через 6–12 мес.
	Без вовлечения центра	Через 3–6 мес.
	С вовлечением центра	Через 1 мес.
Тяжелая НПДР (препролиферативная ДР)	Нет	Через 3–4 мес.
	Без вовлечения центра	Через 3–6 мес.
	С вовлечением центра	Через 1 мес.
ПДР невысокого риска потери зрения	Нет	Через 3–4 мес.
	Без вовлечения центра	Через 2–4 мес.
	С вовлечением центра	Через 1 мес.
ПДР высокого риска потери зрения	Нет	Через 2–4 мес.
	Без вовлечения центра	Через 2–4 мес.
	С вовлечением центра	Через 1 мес.
Терминальная ДР		По показаниям

Примечания: НПДР — неоплиферативная диабетическая ретинопатия; ПДР — пролиферативная диабетическая ретинопатия; ДР — диабетическая ретинопатия.

Панретиальная коагуляция (ПРЛК) и сейчас остается основным способом борьбы с пролиферативным процессом при диабетическом поражении сетчатки [7]. У нее есть определенные побочные эффекты, поэтому этот метод используется только тогда, когда уже имеются новообразованные сосуды или же вероятность их появления очень большая. Риск развития слепоты при возникновении новообразованных сосудов настолько высок, что это оправдывает применение ПРЛК, несмотря на ее побочные эффекты. В случае препролиферативной ДР проведение ПРЛК можно отложить, но при этом следует значительно уменьшить интервал между осмотрами пациента, чтобы не пропустить развитие пролиферации [7].

Внедрение фармакологических методов лечения ДМО отодвинуло ЛКС (фокальную или по типу

«решетки») на второй план [9]. Основной недостаток ЛКС заключается в деструктивном характере воздействия и в том, что ее эффект реализуется в отдаленной перспективе без восстановления зрения в ранние сроки после лечения и в подавляющем большинстве случаев без улучшения качества жизни пациента. Необходимость в немедленном эффекте, обеспечивающем функциональный результат уже в процессе лечения, заставила врачей сменить стратегию лечения ДР, сделав акцент на фармакологическое воздействие. Во многих странах ЛКС так или иначе уступает место лечению с помощью интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза (ИА) и глюкокортикоидов (ГК; табл. 2) [7, 9].

Препаратами первой линии, вводимыми интравитреально, бесспорно являются ИА (средства, препят-

Таблица 2. Критерии выбора тактики ведения пациентов с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком [7]

Тяжесть поражения	Тактика ведения
Нет ДР	Специального лечения не требуется. Рекомендуется междисциплинарное ведение пациента, направленное на устранение факторов риска возникновения ДР и ДМО (нормализацию уровня гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена)
Легкая НПДР	Специального лечения не требуется. Рекомендуется междисциплинарное ведение пациента, направленное на устранение факторов риска прогрессирования ДР (нормализацию уровня гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена)
Умеренная НПДР	Специального лечения не требуется. Рекомендуется междисциплинарное ведение пациента, направленное на устранение факторов риска прогрессирования ДР (нормализацию уровня гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена)
Тяжелая НПДР	ПРЛК (относительное показание). Рекомендуется междисциплинарное ведение пациента, направленное на устранение факторов риска прогрессирования ДР (нормализацию уровня гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена)
ПДР	ПРЛК (1200–1500 ожогов при легкой ПДР, 1500–2000 – при умеренной ПДР и 2000–3000 – при тяжелой ПДР). Возможно интравитреальное введение средств, препятствующих новообразованию сосудов (ранибизумаба). Рекомендуется междисциплинарное ведение пациента, направленное на устранение факторов риска прогрессирования ДР (нормализацию уровня гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена)
Тяжелая ПДР: • с регматогенной или тракционной отслойкой сетчатки; • витреоретиальной тракцией у пациентов с активной неоваскуляризацией; • с непрозрачной витреальной геморрагией (не позволяющей в полном объеме выполнить ЛКС) у пациента, не получавшего раньше лазерного лечения; • с непрозрачной витреальной геморрагией и неоваскуляризацией переднего сегмента; • с непрозрачной витреальной геморрагией, сохраняющейся в течение более 2 мес.; • с ДМО и тракцией задней гиалоидной мембраны	Витрэктомия (при необходимости с предварительной ПРЛК и интравитреальным введением средств, препятствующих новообразованию сосудов, и/или ферментного препарата проурокиназы). Рекомендуется междисциплинарное ведение пациента, направленное на устранение факторов риска прогрессирования ДР (нормализацию уровня гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена)
Стабильная ПДР (после лечения)	Рекомендуется междисциплинарное ведение пациента, направленное на устранение факторов риска прогрессирования ДР (нормализацию уровня гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена). При появлении активной неоваскуляризации выполняется дополнительная ЛКС и/или интравитреальное введение средств, препятствующих новообразованию сосудов
ДМО без вовлечения центра	Фокальная или по типу «решетки» ЛКС. Рекомендуется междисциплинарное ведение пациента, направленное на устранение факторов риска прогрессирования ДМО (нормализацию уровня гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена)
ДМО с вовлечением центра	Интравитреальное введение средств, препятствующих новообразованию сосудов или глюкокортикоидов для местного применения (дексаметазона в виде имплантата для интравитреального введения) без или в сочетании с ЛКС. Рекомендуется междисциплинарное ведение пациента, направленное на устранение факторов риска прогрессирования ДМО (нормализацию уровня гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена)

Примечания: ДМО – диабетический макулярный отек; ДР – диабетическая ретинопатия; ЛКС – лазерная коагуляция сетчатки; НПДР – неопролиферативная диабетическая ретинопатия; ПДР – пролиферативная диабетическая ретинопатия; ПРЛК – панретиальная лазерная коагуляция.

ствующие новообразованию сосудов). В настоящее время в РФ зарегистрировано 5 офтальмологических препаратов этой группы, имеющих среди показаний «диабетический макулярный отек»: ранибизумаб (торговые наименования — Луцентис, Лаксолан), афлиберцепт (Эйлеа), бролуцизумаб (Визкью), фарицимаб (Вабисмо). ИА подавляют патологическую проницаемость, соединительнотканную и сосудистую пролиферацию, стабилизируют и улучшают зрительные функции, а также уменьшают тяжесть ДР [7].

Ранибизумаб представляет собой фрагмент гуманизированного антитела к VEGF-A. Избирательно связываясь с VEGF-A (VEGF110, VEGF121, VEGF165), препарат предотвращает его взаимодействие с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации эндотелиальных клеток [10, 11].

Афлиберцепт — это рекомбинантный гибридный белок, который состоит из фрагментов внеклеточных доменов человеческих рецепторов VEGF, соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G. Он действует как растворимый рецептор-ловушка, связывающий VEGF-A и плацентарный фактор роста с более высокой аффинностью, чем их естественные рецепторы; таким образом, препарат может ингибировать связывание и активацию этих родственных VEGF рецепторов [12]. Ингибирование VEGF-A и PGF афлиберцептом снижает проницаемость сосудов, уменьшает воспаление, подавляет патологический ангиогенез. Такое лечение имеет потенциал к снижению количества необходимых инъекций.

Бролуцизумаб — одноцепочечный фрагмент гуманизированного антитела с молекулярной массой 26 кДа. Он является наименьшей функциональной единицей антитела, что позволяет вводить в одной дозе больше молей вещества с потенциальной возможностью более длительного действия и более высокой пенетрацией в ткани [13]. Бролуцизумаб с высокой аффинностью связывается с различными изоформами VEGF-A (в частности, с VEGF110, VEGF121 и VEGF165), тем самым препятствуя связыванию этого белка с его рецепторами (VEGFR-1 и VEGFR-2).

Фарицимаб — гуманизированное биспецифическое антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов G1, которое действует посредством ингибирования двух различных путей, нейтрализуя как ангиопоэтин-2 (Ang-2), так и VEGF-A. Ang-2 и VEGF-A отличаются синергизмом действия в отношении увеличения проницаемости сосудов и стимуляции неоваскуляризации. Двойное ингибирование Ang-2 и VEGF-A фарицимабом снижает проницаемость сосудов, уменьшает воспаление, подавляет патологический ангиогенез и может обеспечивать большую стабильность сосудов. При этом лечение фарицимабом имеет потенциал более длительного действия и расширения интервала дозирования. Применение этого препарата вызывало уменьшение макулярного ликеджа, общего объема ги-

перрефлективных фокусов и снижение риска развития эпиретинального фиброза, а также улучшало морфологию сосудов у пациентов с ДМО [14].

Интравитреальное введение ГК используется для лечения персистирующего или рефрактерного ДМО, но при определенных состояниях может применяться и как первая линия терапии. ГК реализуют противовоспалительный эффект посредством нескольких механизмов: уменьшают продукцию медиаторов воспаления и миграцию фагоцитов, вызывают апоптоз лейкоцитов, увеличивают продукцию белков плотных межклеточных контактов, что приводит к уменьшению сосудистой проницаемости. Эта группа препаратов в РФ представлена дексаметазоном в виде имплантата для интравитреального введения (Озурдекс). При наличии клинически значимого ДМО ГК также назначаются с целью уменьшения толщины сетчатки, стабилизации или повышения скорректированной остроты зрения [15].

Роль эндокринолога в ведении пациента с диабетической ретинопатией

Лечением тяжелых проявлений ДР занимается офтальмолог, однако в профилактике их появления и развития основная роль принадлежит эндокринологу. Несмотря на то, что ДР рано или поздно возникает у большинства пациентов с длительным стажем СД, лишь у части из них болезнь прогрессирует до пролиферативной стадии, угрожающей потерей зрения. К основным факторам, способствующим развитию и прогрессированию ДР и ДМО у пациентов с СД, относят плохой контроль гликемии и ее вариабельность, артериальную гипертензию, длительность СД свыше 10 лет и дислипидемию. В связи с этим наиболее эффективным принципом ведения пациентов с ДР и ДМО является междисциплинарный командный подход, направленный на компенсацию, в первую очередь системных нарушений (нормализацию уровня гликемии, артериального давления и показателей липидного обмена).

Длительное отсутствие специфической симптоматики и нерегулярные осмотры приводят к тому, что ДР прогрессирует и диагностируется уже на поздних стадиях, поэтому основным инструментом профилактики ее тяжелых форм служит своевременный скрининг пациентов с СД. Таким образом, одна из главных задач, стоящих перед эндокринологами, — выявление групп риска и направление пациентов, попавших в такие группы, к офтальмологу. Контроль выполнения эндокринологом скрининговых программ имеет принципиальное значение для профилактики слепоты в исходе диабетического поражения глаз. Так как при СД1 риск развития ДР в течение первых 5 лет заболевания незначителен, и осмотр врачом-офтальмологом должен проводиться не позднее чем через 5 лет от дебюта заболевания. А вот при СД2 ввиду зачастую латентного течения в первые несколько лет

от начала заболевания риск выявления ДР намного выше. Около 20% больных СД2 имеют признаки ДР в момент постановки диагноза диабета. В связи с этим эндокринолог должен направить пациента на комплексный осмотр врача-офтальмолога в ранние сроки. Отдельно стоит отметить период беременности у пациенток с СД, который ассоциирован с риском быстрого прогрессирования ДР. С учетом этого офтальмологическое обследование женщин, страдающих СД и планирующих беременность, необходимо осуществлять на этапе планирования беременности, во время I триместра и далее каждые 3 мес. [7].

Интенсивный контроль гликемии и риск диабетической ретинопатии

Основой профилактики развития и прогрессирования ДР, как было указано выше, является эффективный контроль факторов риска с достижением целевых значений показателей гликемии, артериального давления и липидов. Первыми подтверждениями значимости гликемического контроля в этом случае стали результаты исследований DCCT (Diabetes Control and Complication Trial, 1993 г.) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998 г.), которые убедительно показали, что оптимальный метаболический контроль может уменьшить риск возникновения и прогрессирования ретинопатии у пациентов с СД1 и СД2 [16, 17]. В ходе DCCT было доказано, что снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) до 7,0–7,5% в когорте первичной профилактики уменьшает риск развития микроваскулярных осложнений, включая ДР, на 76%, а риск прогрессирования — на 54%. Интенсивная сахароснижающая терапия также снижала угрозу пролиферативной или тяжелой непролиферативной ретинопатии на 47%. Кроме того, интенсивный контроль гликемии в течение 9 лет и снижение уровня HbA1c на каждый 1% сопровождалось достоверным уменьшением риска развития микрососудистых осложнений на 44%. В ходе исследования UKPDS было установлено, что строгий контроль гликемии снижает вероятность микроангиопатий на 25% и любых острых осложнений диабета — на 12%, в том числе интравитреальных геморрагий, диабетической катаракты, слепоты и ДР, требующей проведения ЛКС. Кроме того, спустя 10 лет после завершения периода наблюдения частота развития микроангиопатий оставалась на 15% ниже у пациентов из группы строгого гликемического контроля, чем у больных, находившихся на традиционной диетотерапии.

Однако нельзя не упомянуть, что впечатляющие результаты DCCT в отношении микрососудистых осложнений сопровождалось значимым увеличением частоты тяжелых гипогликемических реакций на фоне интенсивной инсулинотерапии. Это свидетельствует о том, что стремительное снижение гликемии не всегда может обеспечивать эффективную профилактику диабетических осложнений. Поэтому ключевая роль

эндокринолога в профилактике и замедлении прогрессирования ДР заключается в оптимальной компенсации СД без увеличения риска гипогликемий и вариабельности гликемии.

Транзиторная ретинопатия при сахарном диабете

На фоне снижения уровня гликемии у пациентов с выраженной декомпенсацией СД возможна транзиторная ретинопатия, характеризующаяся доброкачественным течением. Этот необычный клинический феномен встречается после быстрой нормализации уровня гликемии у пациентов, у которых ранее наблюдалась выраженная декомпенсация СД. Развитием транзиторной ДР можно объяснить встречающееся в отдельных случаях значительное ухудшение состояния сетчатки при беременности, когда женщины чаще (и интенсивнее) стремятся улучшить компенсацию СД. Возможно, это связано с тем, что в условиях гипергликемии происходит значительное усиление ретинального кровотока. Резкое уменьшение уровня глюкозы крови приводит к его замедлению, что при наличии грубых структурных изменений ретинальных сосудов усиливает ишемизацию сетчатки. Причина этого, возможно, кроется в связанном с гипергликемией повышенном синтезе сосудорасширяющих простагландинов, поддерживающих перфузию сетчатки даже в тех случаях, когда имеются значительные изменения капилляров. Появление ретинальной неоваскуляризации, скорее всего, обусловлено активацией VEGF в ответ на резкое снижение уровня гликемии в условиях гипоксии. В серии экспериментов *in vitro* на клетках сетчатки человека и крупного рогатого скота было продемонстрировано, что недостаток кислорода и гипогликемия значительно усиливали выработку VEGF, тогда как недостаток кислорода в сочетании с гипергликемией подавлял экспрессию VEGF [18, 19].

Вероятность развития транзиторной ДР увеличивается при резком снижении уровня гликемии, большей длительности СД, исходных выраженных диабетических изменениях сетчатки (чем больше тяжесть ДР, тем больше вероятность возникновения транзиторных изменений) и при тяжелых повторных гипогликемиях. При уменьшении квартального уровня HbA1c менее чем на 1,5% опасность развития транзиторной ДР низкая, при снижении в пределах 1,5–3,0% возникновение транзиторных изменений возможно, но редко бывает клинически значимым, а вот при снижении HbA1c более чем на 3,0%, риск резкого прогрессирования ретинопатии будет высоким. Клинические проявления транзиторной ДР достаточно вариабельны — это может быть как возникновение, так и увеличение ретинальных геморрагий, «мягких» экссудатов и макулярного отека.

Транзиторная ДР, как правило, не требует активного лечения, и сама подвергается обратному развитию. Мониторинг состояния сетчатки (при наличии исходной ретинопатии) после интенсификации сахароснижающей терапии должно осуществляться не реже

чем 1 раз в 3 мес. При развитии ДМО и снижении зрения (особенно у пациентов, для которых высокая острота зрения является залогом продолжения профессиональной деятельности) оптимальной тактикой ведения служит монотерапия ИА. Также использовать ИА как первую линии терапии необходимо и при появлении неоваскуляризации сетчатки и/или диска зрительного нерва.

Роль сахароснижающей терапии в профилактике развития и прогрессирования диабетической ретинопатии

На сегодняшний день в арсенале врача-эндокринолога есть широкий спектр сахароснижающих препаратов, включая ряд инновационных классов, таких как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), эффекты которых выходят далеко за рамки чисто гликемического контроля. Большинство противодиабетических препаратов влияет на эндотелиальную функцию, фибротические, пролиферативные эффекты и системное воспаление, что делает их привлекательными для профилактики сосудистых и нейродегенеративных осложнений СД.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Сердечно-сосудистые и нефропротективные эффекты иНГЛТ-2, продемонстрированные в ходе таких масштабных исследований, как EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и DECLARE-TIMI, выделили препараты этого класса в группу преферентных лекарственных средств при наличии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первую очередь хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек [20–22]. Считается, что эти преимущества связаны с диуретическим и натрийуретическим эффектами иНГЛТ-2. Потенциальное положительное влияние данных препаратов на состояние сетчатки при ДР, с одной стороны, может быть опосредовано улучшением контроля гликемии, артериального давления и липидного профиля, а с другой прямо связано со снижением эндотелиальной дисфункции и прямой протекцией гематоретинального барьера и капилляров сетчатки. Отмечается, что иНГЛТ-2 способны уменьшать глюкозотоксичность, окислительный стресс, воспаление и дисфункцию эндотелия сосудов за счет снижения уровня глюкозы в ретинальном микроциркуляторном русле. Экспериментальные исследования на грызунах действительно показали благоприятное влияние иНГЛТ-2 на офтальмологические осложнения СД через воздействие на ретинальную капиллярную гиперперфузию и артериолярное ремоделирование. В одном из клинических исследований указывалось на способность дапаглифлозина уменьшать ДМО. Кроме того, на фоне лечения ипраглифлозином улучшались симптомы ДМО у больных СД2 с резистентным к стероидам макулярным отеком, что, как предполагается, обусловлено защитным эффектом иНГЛТ-2 в отношении перицитов от токсического влияния гипергликемии, а также и прямым ослаблением ДМО за счет ингибирования продукции VEGF [23]. Однако эти данные нуждаются в дальнейшем изучении, поскольку в большом количестве работ не было получено подтверждения того, что иНГЛТ-2 имеют преимущество в снижении случаев ДР или общего числа случаев глазных событий у пациентов с СД2. Более того, по некоторым данным, канаглифлозин увеличивал риск кровоизлияния в стекловидное тело у пациентов с СД2 [23]. Правда, стоит отметить, что такое осложнение не было подтверждено в более поздних работах.

стентным к стероидам макулярным отеком, что, как предполагается, обусловлено защитным эффектом иНГЛТ-2 в отношении перицитов от токсического влияния гипергликемии, а также и прямым ослаблением ДМО за счет ингибирования продукции VEGF [23]. Однако эти данные нуждаются в дальнейшем изучении, поскольку в большом количестве работ не было получено подтверждения того, что иНГЛТ-2 имеют преимущество в снижении случаев ДР или общего числа случаев глазных событий у пациентов с СД2. Более того, по некоторым данным, канаглифлозин увеличивал риск кровоизлияния в стекловидное тело у пациентов с СД2 [23]. Правда, стоит отметить, что такое осложнение не было подтверждено в более поздних работах.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Широкий спектр плеiotропных эффектов арГПП-1 связан с тем, что рецепторы ГПП-1 присутствуют во многих тканях организма, включая клетки пигментного эпителия сетчатки. Их обнаружение стало основанием для рассмотрения потенциальных механизмов влияния арГПП-1 на прогрессирование ДР. Некоторые исследования ранее показали протективный эффект препаратов этой группы на сетчатку, обусловленный ускорением ее регенерации путем облегчения аутофагии через сигнальный путь GLP-1R-ERK1/2-HDAC6 и нейропротекторным действием на ганглиозные клетки посредством PINK1/паркин-опосредованной митохондриальной аутофагии в условиях высокого уровня глюкозы [24]. Это может стать перспективным преимуществом арГПП-1, поскольку, как было указано выше, все большее количество данных свидетельствует о том, что наиболее ранним этапом в патогенезе ДР выступает именно нейродегенерация сетчатки. Вместе с тем данные о реальном влиянии арГПП-1 на сетчатку глаза на сегодняшний день пока недостаточно убедительны: в частности, Hebsgaard J.B. et al. в своей работе сообщают о низкой экспрессии рецепторов ГПП-1 в сетчатке здоровых людей и практически полном ее отсутствии при наличии ПДР [25].

Но все же более волнующей специалистов темой в последнее время является потенциальное негативное влияние арГПП-1 на течение ДР. Основным поводом для беспокойства стали результаты исследования SUSTAIN-6, которые показали более высокую частоту осложнений ДР при использовании семаглутида по сравнению с плацебо [26]. В то же время при анализе исследований SUSTAIN 1–5 и некоторых других работ существенной разницы по сравнению с контрольными группами в этом плане выявлено не было. Авторы анализа предположили, что указанный феномен в исследовании SUSTAIN-6 мог быть связан с быстрым снижением HbA1c в течение первых 16 нед. у пациентов, получавших лечение семаглутидом и инсулином, особенно у тех, кто уже страдал ретинопатией и имел исходно плохой гликемический контроль. В недавнем крупном метаанализе (2024) 61 рандомизированно-

го контролируемого исследования с участием 188 463 пациентов и 2773 случаями ДР, в котором оценивалось влияние инновационных сахароснижающих препаратов на ДР, также не было найдено связи между применением арГПП-1 и ухудшением состояния глазного дна [27]. Однако в одной из работ, включенных в метаанализ, все же была продемонстрирована ассоциация использования арГПП-1 с более высоким риском кровоизлияния в стекловидное тело. В более ранних известных исследованиях, таких как REWIND [28] и LEADER [29], показавших значимый кардиопротективный потенциал арГПП-1, связь применения препаратов этого класса с течением ДР обнаружена не была.

Таким образом, в вопросе об ассоциации использования арГПП-1 и течения ДР в настоящее время все еще нет четких ответов, поэтому очень большой интерес представляет дальнейшее изучение этого аспекта в ходе дополнительных исследовательских работ.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

ИДПП-4 являются наиболее широко назначаемым инновационным классом сахароснижающих препаратов при СД2. Результаты некоторых экспериментальных исследований на мышах ранее показали, что лекарственные средства этой группы могут демонстрировать ретинопротекторные эффекты [30]. К примеру, было установлено, что ситаглиптин оказывает благоприятное влияние на функцию эндотелиальных клеток в условиях хронического воспаления, вызванного гипергликемией, предотвращает увеличение проницаемости гематоретинального барьера, воспаление и гибель нейронов сетчатки [30]. Однако не все специалисты согласны с наличием у ИДПП-4 защитных

эффектов при ДР. Более того, в литературе можно найти данные о том, что длительное использование ИДПП-4 может способствовать повышению сосудистой проницаемости, предположительно вследствие дестабилизации клеток гематоретинального барьера [31]. Но это ограниченные данные, требующие дальнейшего изучения. Безусловно, положительный эффект этого класса препаратов может быть обусловлен их вкладом в достижение оптимальной компенсации СД без риска тяжелых гипогликемических состояний. В целом же анализ доступных исследовательских работ в настоящее время пока не позволяет говорить о возможном благоприятном или негативном патофизиологическом влиянии ИДПП-4 на состояние сетчатки.

Заключение

Мультидисциплинарный подход к ведению больного СД, четкое слаженное взаимодействие между специалистами, в первую очередь эндокринологом и офтальмологом, и пациентом позволит надолго сохранить высокие зрительные функции у пациента. Профилактические меры должны включать выявление и нивелирование факторов риска (первичную и вторичную профилактику), самообучение пациента и регулярные офтальмологические осмотры. Необходимо разъяснять больным, что при отсутствии клинически значимых форм патологического процесса (ДМО или тяжелых стадий ДР) нет необходимости в офтальмологическом лечении, но, несмотря на хорошее зрение и отсутствие каких-либо субъективных симптомов, у них может прогрессировать поражение сетчатки, в связи с чем важен регулярный контроль состояния глазного дна.

Литература/References

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- GBD 2019 Blindness and Visual Impairment Collaborators. Causes of blindness and visual impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to vision 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 2021; 9(2): e144–60. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
- Teo ZL, Tham YC, Yu M et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021; 128(11): 1580–91. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. с соавт. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023; 26(2): 104–123. doi: 10.14341/DM13035.
- Yang J, Liu Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 816400. doi: 10.3389/fendo.2022.816400.
- Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2020; 37: 101799. doi: 10.1016/j.redox.2020.101799.
- Клинические рекомендации. Сахарный диабет: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», Российская ассоциация эндокринологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2023. ID: 115. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/115_2 (дата обращения – 01.11.2024).
- Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991; 98 (5 Suppl): 823–33.
- 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; 237(4): 185–222. doi: 10.1159/000458539.
- 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. doi: 10.2337/dc.10-0493.
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al.; RESTORE Study Group. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011; 118(4): 615–25. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
- Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH et al. The DA VINCI study: Phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011; 118(9): 1819–26. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.018.
- Brown DM, Emanuelli A, Bandello F et al. KESTREL and KITE: 52-week results from two phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2022; 238: 157–72. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.004.
- Wong TY, Haskova Z, Asik K et al. Faricimab treat-and-extend for diabetic macular edema: Two-year results from the randomized phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. *Ophthalmology.* 2024; 131(6): 708–23. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.12.026.
- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr et al.; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014; 121(10): 1904–14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and prevention of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia.* 1991; 34(12): 877–90.
- Thangarajah H, Yao D, Chang EI et al. The molecular basis for impaired hypoxia-induced VEGF expression in diabetic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(32): 13505–10. doi: 10.1073/pnas.0906670106.
- Kohner EM, Patel V, Rassam SM. Role of blood flow and impaired autoregulation

- tion in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 1995; 44(6): 603–7. doi: 10.2337/diab.44.6.603.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117–28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
 21. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380(4): 347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
 22. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 644–57. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
 23. Malyszczak A, Przedziecka-Dolyk J, Szydelko-Pasko U, Misiuk-Hojlo M. Novel antidiabetic drugs and the risk of diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med*. 2024; 13(6): 1797. doi: 10.3390/jcm13061797.
 24. Zhou HR, Ma XF, Lin WJ et al. Neuroprotective role of GLP-1 analog for retinal ganglion cells via PINK1/Parkin-mediated mitophagy in diabetic retinopathy. *Front Pharmacol*. 2021; 11: 589114. doi: 10.3389/fphar.2020.589114.
 25. Hebsgaard JB, Pyke C, Yildirim E et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression in the human eye. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(9): 2304–8. doi: 10.1111/dom.13339.
 26. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834–44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
 27. Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(4): 889–97. doi: 10.1111/dom.13172.
 28. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 121–30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
 29. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311–22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
 30. Jung E, Kim J, Kim CS et al. Gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, inhibits retinal pericyte injury in db/db mice and retinal neovascularization in mice with ischemic retinopathy. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852(12): 2618–29. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.09.010.
 31. Jackle A, Ziemssen F, Kuhn EM et al. Sitagliptin and the blood-retina barrier: Effects on retinal endothelial cells manifested only after prolonged exposure. *J Diabetes Res*. 2020; 2020: 2450781. doi: 10.1155/2020/2450781.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Шадричев Федор Евгеньевич — к.м.н., зав. офтальмологическим отделением, Региональный эндокринологический центр СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1», ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. ORCID 0000-0002-7790-9242; e-mail: shadrichev_dr@mail.ru

Григорьева Нюргуня Николаевна — к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», главный врач ООО «Офтакон клиника». ORCID: 0000-0002-3877-2474; e-mail: grinur@mail.ru

Фишер Валентина Андреевна — врач-офтальмолог, Региональный эндокринологический центр СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1». E-mail: valiamamleeva@mail.ru

***Ушанова Фатима Омариевна** — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID:0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

Надыбина Маргарита Николаевна — аспирант кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6891-1711; e-mail: mita0098@gmail.com

*Автор, ответственный за контакт с редакцией: fati_2526@mail.ru

Рукопись получена 07.10.2024. Рецензия получена 16.11.2024. Принята к публикации 26.11.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Tatiana Y. Demidova — D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Fedor E. Shadrichev — C. Sci. (Med.), Head of the Ophthalmology Department, Regional Endocrinological Center “City Consultative and Diagnostic Center No. 1”, Saint-Petersburg; Associate Professor of the Department of Ophthalmology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. ORCID 0000-0002-7790-9242; e-mail: shadrichev_dr@mail.ru

Nyurguyana N. Grigorieva — C. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Saint-Petersburg State University, Head physician “Oftacon Clinic” LLC. ORCID: 0000-0002-3877-2474; e-mail: grinur@mail.ru

Valentina A. Fisher — ophthalmologist, Regional Endocrinological Center “City Consultative and Diagnostic Center No. 1”. E-mail: valiamamleeva@mail.ru

***Fatima O. Ushanova** — C. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

Margarita N. Nadybina — Clinical resident of the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mita0098@gmail.com

*Corresponding author: fati_2526@mail.ru

Received: 07.10.2024. Revision Received: 16.11.2024. Accepted: 26.11.2024.