



Роль VEGF-направленных препаратов в терапии диабетической ретинопатии и макулярного отека: что нужно знать эндокринологу

Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Надыбина М.Н., Измайлова М.Я.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), г. Москва

Диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетический макулярный отек (ДМО) – наиболее распространенные хронические микроангиопатические 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. Поздняя пролиферативная стадия развития ДР характеризуется повышенной выработкой фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который выступает основным патогенетическим фактором прогрессии данного заболевания. 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 анти-VEGF-препаратов. В современной диабетологии и офтальмологии интравитреальная таргетная анти-VEGF-терапия радикально изменила исход ДР и ДМО благодаря своему антиангиогенному и противоотечному действию. В настоящее время наиболее эффективными анти-VEGF-препаратами признаны ранибизумаб, бролуцизумаб и афлиберцепт. С появлением этих препаратов существенно улучшился прогноз пациентов за счет достижения лучшей остроты зрения, замедления прогрессии ДР и профилактики угрожающих зрению осложнений. В этом обзоре представлена актуальная информация о роли VEGF в патогенезе ДР, а также о современных стратегиях ведения пациентов с ДР и ДМО.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, интравитреальные инъекции, неоваскуляризация, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), анти-VEGF-терапия, панретинальная фотokoагуляция.

Для цитирования: Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Надыбина М.Н., Измайлова М.Я. Роль VEGF-направленных препаратов в терапии диабетической ретинопатии и макулярного отека: что нужно знать эндокринологу. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 63–70. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-08



The role of VEGF-directed drugs in the treatment of diabetic retinopathy and macular edema: What an endocrinologist needs to know

Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Nadybina M.N., Izmaylova M.Ya.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) are the most common microangiopathic complications of diabetes mellitus, that represent one of the most relevant problems of modern healthcare. DR is the fifth most common cause of blindness worldwide and the main cause of vision loss in patients with diabetes. Proliferative DR (PDR) is the last stage of this complex retinal disease and is characterized by abnormal production of vascular endothelial growth factor (VEGF), which is one of the most important pathogenic factors of DR. based on the current data on DR development and the role of VEGF, there can be identified several therapeutic strategies. Panretinal photocoagulation (PRP) is the standard treatment for proliferative diabetic retinopathy. In addition, combination of PRP and intravitreal administration of anti-VEGF drugs is considered the most effective method for the management of DME. Modern strategies in diabetology and ophthalmology include anti-VEGF therapy that has radically changed the outcome of DR due to its antiangiogenic activity. Currently, the most effective anti-VEGF drugs are ranibizumab, brolicizumab and aflibercept. They have significantly changed the prognosis of patients, due to achieving better visual acuity and preventing the progression of DR and vision-threatening complications. In the present review, we have provided up-to-date information on the role of VEGF in the pathogenesis of DR, as well as on the current management strategies of DR and DMO.

Key words: diabetic retinopathy, intravitreal injection, VEGF, anti-VEGF therapy, panretinal photocoagulation.

For citation: Ushanova F.O., Demidova T.Yu., Nadybina M.N., Izmaylova M.Ya. The role of VEGF-directed drugs in the treatment of diabetic retinopathy and macular edema: What an endocrinologist needs to know. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 63–70. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-08

Введение

Диабетическая ретинопатия (ДР) – специфическое нейромикрососудистое осложнение сахарного диабета (СД), развивающееся вследствие хронической гипер-

гликемии и характеризующееся деформацией сосудов глазного дна, неоваскуляризацией и прогрессирующим снижением зрения. ДР относится к проявлениям генерализованной микроангиопатии. Согласно

современным данным, от ДР по всему миру страдают более 100 млн человек. ДР – одна из наиболее распространенных микроангиопатий и пятая по распространенности причина слепоты во всем мире [1]. При этом слепота у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции. Риск развития ДР зависит от типа, длительности и степени компенсации диабета. Так, через 20 лет от дебюта СД 1 и 2 типа, ДР диагностируется у 88 и 65,2% пациентов соответственно. Кроме того, при некомпенсированном СД симптомы ДР встречаются практически в 2 раза чаще, чем при компенсированной форме заболевания [2].

В зависимости от стадии ДР классифицируется на непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную. Непролиферативная стадия характеризуется микроаневризмами сетчатки и мелкими интравитреальными кровоизлияниями. На препролиферативной стадии возникают венозные деформации, интравитреальные микрососудистые аномалии (ИРМА) и множественные геморрагии. Прогрессирование заболевания приводит к неоваскуляризации или фиброзной пролиферации диска зрительного нерва. В осложненных случаях ДР возможны витреальные кровоизлияния, тракционная отслойка сетчатки и неоваскулярная глаукома [3].

Одним из острых осложнений ДР является диабетический макулярный отек (ДМО), который может развиваться на любой стадии вследствие накопления жидкости в межклеточном пространстве нейроэпителия. Несмотря на значительные достижения диабе-

тологии последних лет, ДМО по-прежнему остается главной причиной снижения центрального зрения у пациентов с СД. Поэтому своевременное выявление начальных признаков ДР требует тщательного наблюдения за больными диабетом и направления их к офтальмологу.

Патофизиология диабетической ретинопатии

Изменения глазного дна при ДР происходят последовательно, от повышенной проницаемости и окклюзии капилляров сетчатки до появления новообразованных сосудов и фиброзной пролиферации. Ее патогенез сложен и включает различные генетические и эпигенетические факторы, которые запускаются под влиянием гипергликемии, свободных радикалов, воспалительных медиаторов и сосудистого фактора роста VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Измененные метаболические пути утилизации глюкозы при СД приводят к образованию активных форм кислорода. В частности, повышение активности полиолового и гексозаминового путей, гиперактивация изоформ протеинкиназы С, ангиотензина II и накопление конечных продуктов гликирования (Advanced Glycation End-Products, AGE) выступают основными звеньями патогенеза ДР. Оксидативный стресс, в свою очередь, провоцирует митохондриальную дисфункцию, а также способствует увеличению проницаемости сосудов и нейродегенерации на начальной стадии ДР [4]. Ключевые патогенетические механизмы ДР отображены на рисунке 1.

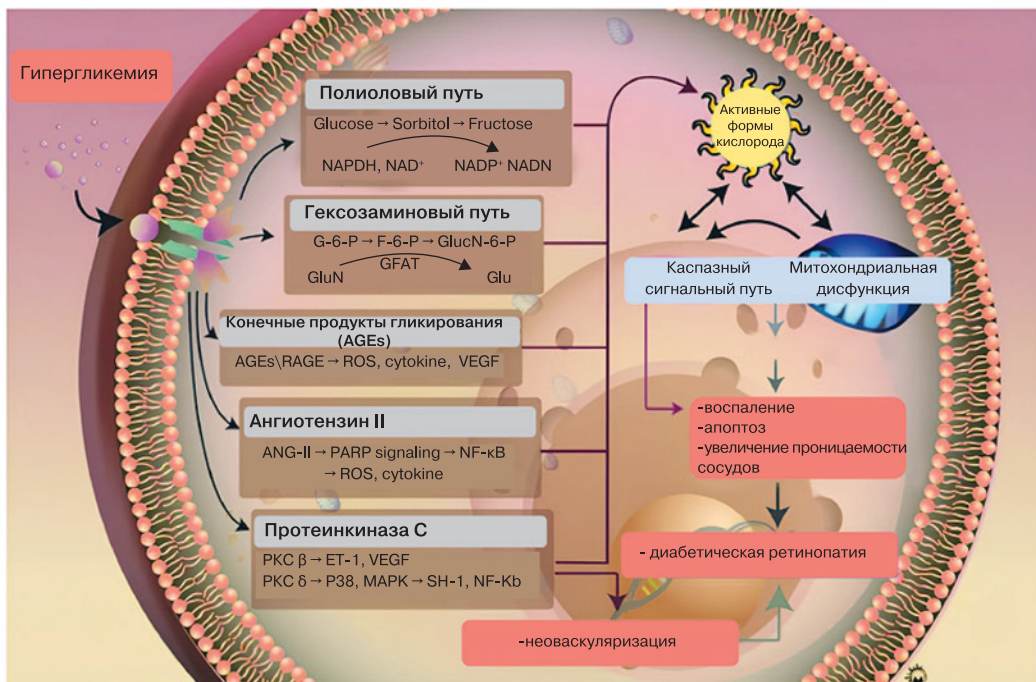


Рисунок 1. Ключевые патогенетические механизмы диабетической ретинопатии [4]. ROS – активные формы кислорода; PARP – поли(АДФ-рибоза)-полимеразы; UCPs – разобщающие белки; MDA – малоновый диальдегид; MnSOD – митохондриальная супероксиддисмутаза; GFAT – глутамин-фруктозо-6-фосфат-амидотрансфераза; GluN – глутамин; Glu – глутамат; AGEs – конечные продукты гликирования; RAGE – рецептор конечных продуктов гликирования; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PKC – протеинкиназа С; ET-1 – эндотелин-1; MAPK – путь митоген-активируемых протеинкиназ; SHP-1 – цитозольная тирозинфосфатаза.

Повреждение эндотелия сосудов, развитие микроаневризм и точечных интравитреальных кровоизлияний относятся к ранним признакам непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР). Прогрессирование заболевания вызывает возникновение венозных деформаций, множественных ретинальных геморрагий и ИРМА на препролиферативной стадии. В дальнейшем гипоперфузия сетчатки и тяжелая гипоксия вызывают выброс медиаторов воспаления. Запускается каскад реакций, который стимулирует выработку эндотелина-1 и сосудистого фактора роста (VEGF) и, напротив, ингибирует синтез белков плотных контактов (ZO-1) и клаудинов, ответственных за состоятельность гематоретинального барьера. В результате развиваются основные клинические проявления диабетического поражения сетчатки – макулярный отек и неоваскуляризация, а в тяжелых случаях также кровоизлияние в стекловидное тело, тракционная отслойка сетчатки и потеря зрения. Исследования последних лет свидетельствуют, что при ДР и ДМО отмечается выраженный рост концентрации VEGF в тканях глаза, что приводит к нарушению гематоретинального барьера, увеличению проницаемости капилляров и отеку сетчатки [5].

Семейство VEGF белков 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 влечет за собой экссудацию белков и других молекул в межкапиллярное интерстициальное пространство. VEGF-B и PGF также участвуют в ангиогенезе сетчатки, регулируя клеточный гомеостаз и апоптоз. В настоящее время появляется все больше исследований, указывающих на важную роль VEGF-B и PGF в патогенезе ДР [6].

Таким образом, под влиянием неоваскуляризации и фиброзной пролиферации сосудов сетчатки развиваются основные клинические проявления ее диабетического поражения: макулярный отек, геморрагии, тракционные отслойки и потеря зрения. Учитывая, что VEGF играет ключевую роль в пролиферации новых сосудов, этот фактор является точкой приложения современной терапии ДР. Таргетная терапия, направленная на новообразующиеся сосуды, способна замедлить прогрессирование заболевания и сохранить зрение пациентов.

Факторы риска развития диабетической ретинопатии

Известно, что развитие ДР прямо коррелирует с длительностью течения СД, гипергликемией и артериальной гипертензией (АГ). К другим распространенным модифицируемым факторам риска развития ДР относятся дислипидемия, курение и ожирение.

Установлено, что повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в значительной степени

связано с прогрессированием ДР, а интенсивный контроль гликемии, напротив, снижает частоту ее возникновения. Два фундаментальных исследования в диабетологии доказали важность достижения нормогликемии при снижении риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД – это исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), включавшие больных СД 1 и 2 типа соответственно. В ходе DCCT было подтверждено, что снижение уровня HbA1c до 7,0–7,5% в когорте первичной профилактики уменьшает риск развития микроваскулярных осложнений, в том числе ДР, на 76% и риск ее прогрессирования на 54%. Также было выявлено, что интенсивная сахароснижающая терапия снижает риск пролиферативной или тяжелой непролиферативной ретинопатии на 47%. Кроме того, интенсивный контроль гликемии в течение 9 лет и снижение уровня HbA1c на каждый 1% сопровождались достоверным уменьшением риска развития микрососудистых осложнений на 44%. В свою очередь, в рамках исследования UKPDS было установлено, что строгий контроль гликемии снижает риск микроангиопатий на 25% и любых острых осложнений диабета на 12%, в том числе интравитреальных геморрагий, диабетической катаракты, слепоты и ДР, требующей лазерной коагуляции сетчатки (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 [7, 8].

Повышенное артериальное давление (АД) также служит критически важным фактором патогенеза ДР и приводит к стремительному ухудшению зрения у некоторых пациентов с СД. В настоящее время неконтролируемая АГ рассматривается как непосредственная причина ретинопатии. Известно, что при интенсивном своевременном контроле АД риск развития ДР уменьшается примерно на 20%, а риск прогрессирования уже имеющейся ДР на начальной стадии ниже на 12% [9].

Дислипидемия – распространенное сопутствующее коморбидное заболевание при СД2, которое значительно повышает риск микрососудистых осложнений. Доказана патогенетическая связь между гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и быстрым прогрессированием ДР, что обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, повышенный уровень холестерина способствует образованию атеросклеротических бляшек в капиллярах сетчатки, вследствие чего возникает гипоперфузия тканей глаза. Во-вторых, гиперлипидемия стимулирует оксидативный стресс, что вызывает непосредственное повреждение ганглиозных клеток. Кроме того, повреждение гематоретинального барьера приводит к эндотелиальной дисфункции, пенетрации глюко-

зы в межклеточное пространство и усугублению ДР. Также отложение липидов на стенках капилляров способствует тромбообразованию и интравитреальным кровоизлияниям [10].

В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) было доказано, что комбинированная гипогликемическая и гиполипидемическая терапия снижают риск прогрессирования ДР у пациентов с СД2 [11]. Исследовательской группой по изучению раннего лечения ДР – ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group) – ранее было установлено, что у пациентов с повышенным уровнем общего холестерина в сыворотке крови или холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) при обследовании чаще наблюдались твердые экссудаты сетчатки и, следовательно, начальная стадия ДР [12].

Все вышеперечисленные компоненты метаболического синдрома в значительной степени обуславливают распространенность ДР на пролиферативной стадии среди пациентов с СД: по некоторым исследованиям она встречается в 9,64% случаев у пациентов с метаболическим синдромом и в 3,91% у больных без этого синдрома [13].

Таким образом, контроль основных факторов метаболического риска играет ключевую роль в сохранении зрения и замедлении прогрессирования ДР. С учетом же вклада неудовлетворительного гликемического контроля в патогенез заболевания достижение целевых показателей гликемии на ранней стадии СД является основополагающим звеном профилактики микрососудистых осложнений диабета.

Скрининг диабетической ретинопатии

Поскольку ДР в большинстве случаев характеризуется отсутствием специфической симптоматики вплоть до возникновения макулярного отека или тяжелых стадий, принципиальное значение имеет своевременный скрининг пациентов с СД. И хотя у большинства пациентов с длительным стажем диабета развивается ДР, лишь у части из них болезнь прогрессирует до пролиферативной стадии, угрожающей потерей зрения. В связи с этим ранняя диагностика и лечение ДР могут улучшать прогноз и уменьшать вероятность необратимой потери зрения.

К основным диагностическим методам, используемым для оценки состояния зрения и выявления признаков ДР, относятся:

- визометрия – определение остроты зрения;
- тонометрия – измерение внутриглазного давления;
- биомикроскопия переднего отрезка глаза – осмотр структур глаза с помощью щелевой лампы;
- офтальмоскопия глазного дна – осмотр сетчатки и диска зрительного нерва с помощью офтальмоскопа или фундус-камеры.

«Золотым стандартом» диагностики ретиальной патологии на сегодняшний день можно считать биомикроскопию с расширенным зрачком. Этот метод позволяет получить объективную информацию о состоянии сетчатки, выявить пациентов из группы риска потери зрения и своевременно инициировать терапию. Наряду с этим возможно офтальмологическое обследование с применением стереоскопического фотографирования стандартных полей сетчатки или использование флюоресцентной ангиографии (ФАГ). Благодаря ФАГ можно обнаружить патологические изменения, неразличимые при обычной офтальмоскопии. Эта методика основана на выявлении флюоресценции сосудов глазного дна при внутривитреальном введении контрастного вещества – 10% раствора натриевой соли флюоресцеина.

Клинически важную информацию для оценки степени выраженности макулярного отека можно получить при оптической когерентной томографии сетчатки (ОКТ) или ОКТ-ангиографии. ОКТ – неинвазивный метод визуализации, который отображает морфологическую структуру тканей глазного яблока с высоким уровнем разрешения. При выполнении ОКТ можно установить начальные патологические изменения ДМО и ДР, например активированную микроглию или увеличение межслойной гиперрефлексии. ОКТ-ангиография сетчатки обеспечивает более подробную послойную визуализацию диска зрительного нерва и всех сосудистых слоев сетчатки. Этот метод дает возможность тщательно оценить микроциркуляторное русло и зафиксировать динамические изменения кровотока, характерные для той или иной стадии ДР [14].

Лечение диабетической ретинопатии

Междисциплинарное ведение пациентов с ДР позволяет обеспечить комплексный подход к лечению и предотвратить прогрессирование заболевания. Совместное ведение пациента врачами разных специальностей (кардиологами, эндокринологами, офтальмологами) помогает разработать индивидуальный план лечения с учетом сопутствующих заболеваний. Такой подход способствует повышению эффективности персонализированной терапии и улучшению качества жизни больных.

Исходя из современных представлений о патофизиологии ДР, можно выделить несколько основных направлений ее терапии, а именно коррекцию факторов риска, консервативное и хирургическое лечение. Коррекция факторов риска включает поддержание баланса углеводного, жирового и белкового обменов, нормализацию АД. К консервативному лечению относится интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза и имплантов глюкокортикоидов при ДМО. Хирургические методы лечения ДР – это ЛКС на препролиферативной и пролиферативной стадиях, а также витрэктомия при пролиферативной

ДР, осложненной организовавшимся гемофтальмом и тракционной отслойкой сетчатки с захватом области макулы.

Коррекция факторов риска

Оптимальная компенсация СД играет ключевую роль в предотвращении развития и прогрессирования ДР. При увеличении уровня HbA1c на 1% (или при повышении систолического АД на каждые 10 мм рт. ст.) вероятность прогрессирования ДР возрастает в 2 раза. И, наоборот, при снижении HbA1c на каждый 1% риск ДР снижается на 45%. В рамках комплексного подхода к лечению ДР и АГ применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Они не только поддерживают целевой уровень АД, но и оказывают ангиопротекторный эффект в отношении сетчатки. По данным метаанализа, применение лизиноприла в 2 раза уменьшало риск прогрессирования ДР и снижало количество новых выявленных ее случаев в течение 2 лет наблюдения [15]. Вышеупомянутое исследование UKPDS продемонстрировало, что у пациентов из группы строгого контроля АД частота развития микроангиопатий была на 37% ниже, чем у пациентов контрольной группы [7]. В крупном исследовании ADVANCE было показано, что относительный риск микровазкулярных осложнений при СД (ретинопатии и нефропатии) уменьшается на 9% при приеме иАПФ в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, например при использовании комбинации периндоприла с индапамидом [16].

Коррекция липидного статуса и достижение целевых уровней холестерина — также немаловажный аспект в терапии ДР. В современных исследованиях подтверждено, что высокий уровень общего холестерина выступает предвестником тяжелого течения ДР и скорого образования твердых экссудатов у лиц с ранним дебютом СД. Для коррекции гиперлипидемии могут применяться препараты, активирующие липопротеинлипазу. Например, фенофибрат, ускоряя липолиз атерогенных липопротеидов, может замедлять прогрессирование ДР при СД2 [17].

Согласно российским клиническим рекомендациям, пациентам с ДР возможно также назначение антиоксидантов, дезагрегантов и ангиопротекторов, несмотря на отсутствие данных доказательной медицины об их эффективности. Эти группы препаратов могут оказывать положительное влияние на течение ДР за счет фибринолитического и ангиопротекторного действия, снижают неоваскуляризацию по данным многих исследований [2].

Таким образом, коррекция факторов риска — фундаментально важная составляющая снижения риска развития ДР. В дополнение к консервативному либо хирургическому лечению необходима нормализация углеводного и липидного обмена, а также поддержание целевых уровней АД.

Консервативное лечение: анти-VEGF-терапия

Особое место в лечении ДР занимают анти-VEGF-препараты. Это антагонисты сосудистого эндотелиального фактора роста, которые вводятся непосредственно в полость стекловидного тела. Они являются стандартом лечения ДМО согласно рекомендациям Европейского общества специалистов по сетчатке глаза (European Society of Retina Specialists, EURETINA), Международного совета по офтальмологии (International Council of Ophthalmology, ICO) и Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) [18–20].

Тактику лечения и прогноз пациентов с ДР существенно улучшило появление таких анти-VEGF-препаратов, как ранибизумаб и афлиберцепт. За последнее десятилетие несколько крупных рандомизированных исследований показали эффективность этих лекарственных средств и их благоприятный прогноз в отношении предотвращения потери зрения [21]. В настоящее время в России интравитреальное введение ранибизумаба, бролуцизумаба или афлиберцепта рассматривается как терапия первой линии при ДМО с вовлечением центра макулы [2].

VEGF-A является одним из наиболее важных патогенетических факторов ДР и активно стимулирует неоангиогенез. Ранибизумаб реализует свою терапевтическую активность, связываясь именно с этой изоформой VEGF. Несколько клинических испытаний подтвердили высокую безопасность и эффективность этого препарата при лечении ДМО. В исследованиях READ-2, RESOLVE, RESTORE было доказано, что монотерапия ранибизумабом или его применение в сочетании с ЛКС помогают достичь лучшей остроты зрения у пациентов с ДМО в сравнении с ЛКС в отдельности. Кроме того, через 2 года после лечения исследователи отмечали значительное уменьшение остаточного отека при контрольном обследовании сетчатки, а также снижение частоты последующих необходимых инъекций [22–24]. В исследовании RISE AND RIDE выявлены значительные улучшения показателей ОКТ у пациентов с ДМО после лечения ранибизумабом. Кроме того, пациентам, получавшим этот препарат, было проведено значительно меньше процедур ЛКС, чем больным из группы контроля [25].

При лечении ранибизумабом изначально может потребоваться 3 или более последовательные ежемесячные инъекции до достижения максимальной остроты зрения или до стабилизации заболевания. Оптимальная частота инъекций и продолжительность курса лечения устанавливаются индивидуально в зависимости от стадии и распространенности отека процесса в макулярной области. Большинству пациентов могут потребоваться более частые инъекции анти-VEGF-препаратов в течение первого года лечения, чем в последующие годы для поддержания ремиссии.

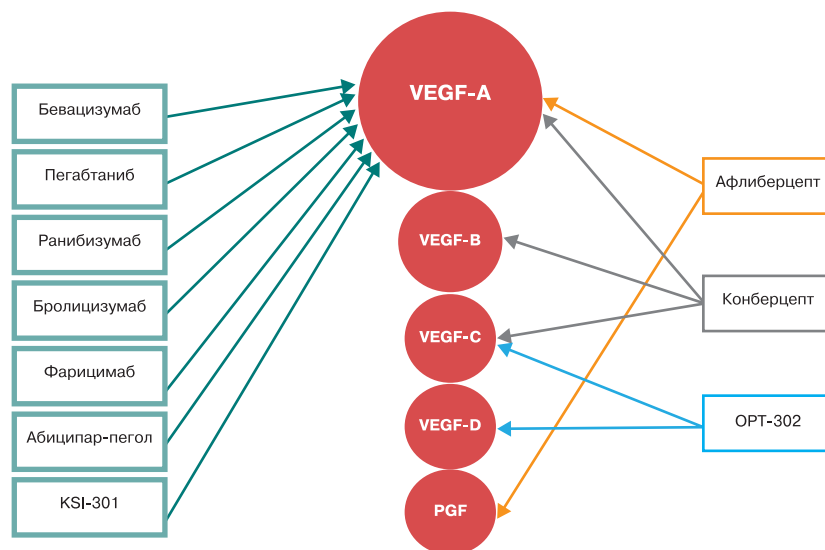


Рисунок 2. Основные анти-VEGF-препараты и их средство к изоформам VEGF [29]

Афлиберцепт, в отличие от ранибизумаба и других анти-VEGF препаратов, обладает высокой аффинностью не только к VEGF-A, но и к PGF, а также слабо связывает VEGF-B. Основные исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности афлиберцепта при ДР и ДМО – VIVID-VISTA и ENDURANCE. Эти исследования продемонстрировали преимущество интравитреальных инъекций афлиберцепта в профилактике угрожающих зрению осложнений ДР. Также было установлено, что через 2 года после лечения пациентов с умеренной или тяжелой формой НПДР частота развития пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) или ДМО с потерей зрения, была ниже в группе афлиберцепта, чем в контрольной группе [26, 27].

Терапию афлиберцептом начинают с 5 последовательных ежемесячных инъекций, затем выполняют по одной инъекции каждые 2 мес. Через 12–24 мес. лечения временной интервал между контрольными осмотрами и инъекциями может быть увеличен на основании оценки изменения остроты зрения и анатомических показателей.

Бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный фрагмент гуманизированного антитела. Благодаря небольшой молекулярной массой 26 кДа возможно введение бролуцизумаба в одной дозе – в большей концентрации, чем при использовании других анти-VEGF-препаратов, с потенциальной возможностью более длительного действия и более высокой пенетрации лекарственного средства в ткани. Бролуцизумаб – новейший препарат, который был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ДМО. KESTREL и KITE были первыми клиническими исследованиями 3-й фазы, в которых оценивалась эффективность бролуцизумаба в сравнении с афлиберцептом у па-

циентов с ДМО. В конце 52-й недели исследования сообщалось об общем благоприятном профиле безопасности бролуцизумаба. Анатомические показатели сетчатки у пациентов, получавших этот препарат в дозе 6 мг, были лучше, чем у пациентов на терапии афлиберцептом, при этом наблюдалось выраженное снижение толщины центрального подполя и отека. Примечательно, что улучшение и сохранение остроты зрения отмечались на протяжении 16 нед. уже после однократной инъекции бролуцизумаба [28].

Кроме упомянутых выше препаратов, за пределами России зарегистрированы и применяются другие молекулы анти-VEGF-группы: бевацизумаб, пегаптаниб, фарицимаб, абиципар-пегол и конберцепт. Также в настоящее время проходят клинические исследования две новые молекулы – KSI-301 и OPT-302. KSI-301 – антитело нового поколения, биополимерный конъюгат, полученный путем комбинации гуманизированного моноклонального анти-VEGF-антитела и полимера на основе фосфорилхолина. KSI-301 специально разработан для продления активности анти-VEGF. OPT-302 является ингибитором VEGF-C/D изоформ, который в дальнейшем планируется применять в терапии экссудативной возрастной макулярной дегенерации. Основные анти-VEGF-препараты и их средство к изоформам VEGF представлены на *рисунке 2*.

Глюкокортикостероиды при диабетическом макулярном отеке

В качестве альтернативы анти-VEGF-препаратам возможно интравитреальное введение глюкокортикостероида в виде импланта дексаметазона пациентам с ДМО, резистентным к ингибиторам ангиогенеза и ЛКС, а также больным с высоким кардиоваскулярным риском. В одном из исследований интравитреальных имплантатов дексаметазона (DEX-I)

и триамцинолона ацетонида показатели остроты зрения, толщины и площади макулярного отека при использовании этих препаратов были лучше, чем при проведении ЛКС [30].

Хирургическое лечение диабетической ретинопатии

До появления метода интравитреальных инъекций ЛКС долгое время была «золотым стандартом» лечения ДМО, с тех пор как впервые были опубликованы результаты международного многоцентрового исследования ETDRS [31]. Для лечения диабетического поражения сетчатки в настоящее время применяются два основных метода ЛКС: панретинальная ЛКС на препролиферативной и пролиферативной стадиях ДР с целью регрессии неоваскуляризации и ЛКС по типу «решетки» при ДМО. В настоящее время наиболее эффективным комбинированным методом лечения ДМО считается сочетание интравитреального введения анти-VEGF-препаратов и проведения ЛКС («модифицированная решетка»).

При HbA1c >10% и наличии препролиферативной или пролиферативной ДР ЛКС служит методом выбора и выполняется до существенного улучшения контроля гликемии, особенно при угрозе потери зрения [2]. После фотокоагуляции ишемизированных участков сетчатки уменьшается зона гипоксии и, следовательно, снижается секреция вазопротрофирующих факторов, которые провоцируют рост новообразованных сосудов. Кроме того, ЛКС способствует образованию хориоретинальных сращений, снижающих риск тракционной отслойки сетчатки.

В течение последних лет проводятся исследования, предлагающие применение анти-VEGF-препаратов как альтернативу ЛКС на пролиферативной стадии ДР. Так, в исследовании CLARITY на основа-

нии показателей остроты зрения было показано, что эффективность анти-VEGF-терапии афлиберцептом превосходила ЛКС через 1 год после лечения [32]. Согласно исследованию Gross J. G. et al., острота зрения в группе ранибизумаба не уступала показателям в группе ЛКС даже через 5 лет после лечения [33]. В исследовании LUCIDATE на фоне терапии ранибизумабом наблюдались более выраженные структурные улучшения сетчатки на ОКТ по сравнению с ЛКС [34]. Тем не менее на сегодняшний момент ЛКС остается методом выбора при лечении ПДР, а вопрос применения анти-VEGF-терапии на этой стадии требует дальнейших исследований.

Заключение

Таким образом, ДР характеризуется повышенной выработкой VEGF как основного фактора патогенеза. Анти-VEGF-препараты занимают особое положение в лечении ДР и ДМО в дополнение к традиционным методам — контролю гликемии, холестерина, триглицеридов, АД. Наиболее эффективно в настоящее время применение ЛКС как в монотерапии для лечения препролиферативной и пролиферативной стадий ДР, так и в сочетании с интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаба, бролуцизумаба, афлиберцепта) для лечения ДМО. Эти препараты доказали свою безопасность и эффективность в ряде исследований и в настоящее время служат терапией выбора ДМО. Угрожающая потерей зрения ДР может не проявляться никакими симптомами до стадии значительного прогрессирования заболевания. Поэтому крайне важно проводить вторичную профилактику уже имеющейся ДР, которая заключается в лечении больных с непролиферативной и препролиферативной стадиями ДР с помощью метода ЛКС для предупреждения неоваскуляризации сетчатки и предотвращения потери зрения.

Литература/References

- GBD 2019 Blindness and Visual Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. 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.
- Клинические рекомендации: Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отёк диабетический / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. — 2023. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/115_2 (дата обращения: [12.02.2025]).
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б. с соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(S2):1–157. doi: 10.14341/DM13042.
- Wu MY, Yang GT, Lai TT, Li CJ. The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:3420187. doi: 10.1155/2018/3420187.
- 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.
- Mesquita J, Castro-de-Sousa JP, Vaz-Pereira S, Neves A, Passarinha LA, Tomaz CT. Vascular endothelial growth factors and placenta growth factor in retinal vasculopathies: Current research and future perspectives. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;39:102–15. doi: 10.1016/j.cytogfr.2017.11.005.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;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.
- Do DV, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, Frank RN. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD006127. doi: 10.1002/14651858.CD006127.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD006127. doi: 10.1002/14651858.CD006127.pub3.
- Rao H, Jalali JA, Johnston TP, Koulen P. Emerging roles of dyslipidemia and hyperglycemia in diabetic retinopathy: Molecular mechanisms and clinical perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:620045. doi: 10.3389/fendo.2021.620045.
- ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233–44. doi: 10.1056/NEJMoa1001288.
- Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd, Remaley NA, Murphy RP, Chantry K et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22*. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(9):1079–84. doi: 10.1001/archoph.1996.01100140281004.
- Liu L, Yue S, Wu J, Zhang J, Lian J, Teng W et al. Prevalence and risk factors of retinopathy in patients with or without metabolic syndrome: A population-based study in Shenyang. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008855. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008855.
- Spaide RF, Kianciuk JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(1):45–50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3616.

15. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, Wang YG. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(4):263–74. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70256-6.
16. Patel A; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829–40. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
17. Kataoka SY, Lois N, Kawano S, Kataoka Y, Inoue K, Watanabe N. Fenofibrate for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;6(6):CD013318. doi: 10.1002/14651858.CD013318.pub2.
18. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS 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.
19. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC et al. Guidelines on diabetic eye care: The International Council of Ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology.* 2018;125(10):1608–22. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007.
20. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL et al. Diabetic retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(3):412–18. doi: 10.2337/dc16-2641.
21. Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig.* 2021;12(8):1322–25. doi: 10.1111/jdi.13480.
22. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatem E, Do DV et al; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2010;117(11):2146–51. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.016.
23. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M 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/dc10-0493.
24. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO 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.
25. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L et al.; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012;119(4):789–801. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
26. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology.* 2015;122(10):2044–52. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017.
27. Wykoff CC, Le RT, Khurana RN, Brown DM, Ou WC, Wang R et al.; ENDURANCE Study Group. Outcomes with as-needed aflibercept and macular laser following the phase III VISTA DME Trial: ENDURANCE 12-month extension study. *Am J Ophthalmol.* 2017;173:56–63. doi: 10.1016/j.ajo.2016.09.029.
28. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, Barranco JJE, Figueira J, Souied E 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.
29. Arrigo A, Aragona E, Bandello F. VEGF-targeting drugs for the treatment of retinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ann Med.* 2022;54(1):1089–111. doi:10.1080/07853890.2022.2064541.
30. Rittiphairoj T, Mir TA, Li T, Virgili G. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD005656. doi: 10.1002/14651858.CD005656.pub3.
31. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1987;94(7):761–74. doi: 10.1016/s0161-6420(87)33527-4.
32. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J et al.; CLARITY Study Group. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): A multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389(10085):2193–203. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31193-5.
33. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(10):1138–48. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.3255.
34. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol.* 2014;157(5):960–70. doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.019.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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

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

Измайлова Марьям Ярагиевна — ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку: mita0098@gmail.com

Рукопись получена 07.08.2025. Рецензия получена 21.09.2025. Принята к публикации 30.09.2025.

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

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

Tatiana Yu. Demidova — D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

***Margarita N. Nadybina** — postgraduate student of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-6891-1711; e-mail: mita0098@gmail.com

Maryam Ya. Izmailova — assistant at the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1385-0245; e-mail: maremizm@gmail.com

*Corresponding author: mita0098@gmail.com

Received: 07.08.2025. Revision Received: 21.09.2025. Accepted: 30.09.2025.