

Современные аспекты диагностики и лечения диабетического макулярного отека

Дога А.В., Качалина Г.Ф., Педанова Е.К., Буряков Д.А.

ФГБУ Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Москва
(генеральный директор — д.м.н., проф. А.М. Чухраев)

Диабетический макулярный отек (ДМО) является ведущей причиной снижения центрального зрения и инвалидизации лиц трудоспособного возраста, страдающих сахарным диабетом.

Настоящий обзор литературы посвящен рассмотрению современных представлений о патогенезе ДМО, комплекса диагностических методов исследования, а также о возможностях современных лазерных технологий в лечении данного заболевания. В последние годы активно исследуются процессы нейродегенерации сетчатки, роль цитокинов и факторов роста в патогенезе ДМО. Современная диагностика ДМО, помимо традиционных, включает специальные высокоинформативные методы: оптическую когерентную томографию, аутофлюоресценцию, микропериметрию. Данные методы позволяют получить детальную информацию о структурных изменениях сетчатки, а также о ее функциональном состоянии, что дает возможность выявлять заболевание на ранних этапах и определять наиболее эффективную тактику лечения. Развитие лазерных технологий привело к созданию новых подходов к лечению ДМО. Так, субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие (СМЛВ), наряду с традиционной лазеркоагуляцией, обладает выраженным терапевтическим эффектом. В то же время СМЛВ является наиболее селективным в отношении клеток ретинального пигментного эпителия и не приводит к повреждению нейросенсорной сетчатки. С учетом хронического характера течения ДМО и новых знаний о его патогенезе, дальнейшее совершенствование методики СМЛВ представляется весьма перспективной задачей.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек; микропериметрия; субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие

Modern diagnostic and treatment aspects of diabetic macular edema

Doga A.V., Kachalina G.F., Pedanova E.K., Buryakov D.A.

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russian Federation

Diabetic macular oedema (DMO) is the leading cause of vision loss and disability in working-age people with diabetes mellitus. This literature review describes pathogenetic mechanisms, concepts, diagnostic techniques and capabilities of novel laser technologies in the treatment of DMO. In recent years, the role of cytokines and growth factors in retinal neurodegeneration has been actively investigated. Modern diagnostic techniques for the treatment of diabetic macular oedema, in addition to conventional techniques, include optical coherence tomography, autofluorescence and microperimetry. These techniques allow the visualization of retinal structures and its functional condition, and they can be used to detect DMO at early stages and to provide the most effective treatment. The evolution of laser technology resulted in the formation of new approaches to DMO treatment. Subthreshold micropulse laser (SML) treatment, in conjunction with conventional photocoagulation, has pronounced therapeutic effects. SML shows high selectivity towards retinal pigment epithelium while avoiding neurosensory retina injury. Owing to the chronic nature of DMO and pathogenetic mechanisms recently discovered, further elaboration of the SML technique appears to be a very promising treatment.

Keywords: diabetic macular oedema; microperimetry; subthreshold micropulse laser treatment

DOI: 10.14341/DM2014451-59

Эпидемиология

Сахарный диабет (СД) — одна из наиболее значимых медицинских проблем современного мира. В структуре эндокринных заболеваний СД является самой распространенной патологией. Количество больных с каждым годом неуклонно возрастает, что связано как с более ранним выявлением заболевания, так и с общим увеличением средней продолжительности жизни. На сегодняшний день в мире насчитывается почти 400 млн больных СД, а к 2035 г. ожидается увеличение численности до 592 млн чело-

век [1]. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра СД на 2013 год [2], количество больных (зарегистрированных по обращаемости) превышает 3,7 млн человек, а реальная численность превышает 10 млн человек [1, 2].

Наиболее тяжелыми осложнениями СД являются диабетическая ретинопатия и диабетический макулярный отек (ДМО). По данным Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) при длительности заболевания СД более 20 лет ретинопатия выявляется в 80–100% случаев, при этом ДМО развивается в 29% случаев [3].

Патогенез

Патогенетические механизмы ДМО на сегодняшний день до конца не изучены. Главными звеньями патологического процесса принято считать нарушение проницаемости ретинальных сосудов и ретинальную ишемию в результате капиллярной и артериоларной неперфузии [4, 5]. Данные отечественных и зарубежных авторов убедительно доказывают роль некоторых цитокинов и факторов роста в патогенезе ДМО. К ним относятся: интерлейкины (IL-1 β , IL-6, IL-8), матриксные металлопротеиназы (MMP-2, MMP-9), фактор некроза опухоли TNF- α , инсулиноподобный фактор роста IGF-1, моноцитарный хемоаттрактант MCP-1, фактор роста эндотелия сосудов VEGF и др. Нарастание концентрации данных веществ приводит к нарушению межклеточных контактов, потере перicyтов капиллярами, увеличению проницаемости сосудов, нарушению работы гематоретинального барьера, что обуславливает развитие отека и вазопрлиферацию [6–8]. Важную роль в развитии макулярного отека играет нарушение функции ретинального пигментного эпителия (РПЭ), который обеспечивает барьерную функцию, способствует резорбции жидкости из ткани сетчатки, а также является источником естественных антипролиферативных и трофических факторов, таких как пигментный фактор эпителиального происхождения PEDF [9–11].

Дальнейшее изучение патологических процессов, протекающих при ДМО, существенно расширило представления о патогенезе данного заболевания. Так, в исследовании Vujosevic S. и Midena E. (2013) показано уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки у больных СД [12]. Авторы связывают это с прогрессирующей потерей ганглионарных клеток и астроцитов вследствие токсического эффекта гипергликемии и активации клеток Мюллера. Последние, помимо структурной и стабилизирующей, выполняют ряд других важных функций. В частности, клетки Мюллера удаляют про-

дукты метаболизма и жидкость, выделяют трофические факторы, что способствует выживаемости нейронов сетчатки. В то же время глиальные клетки анатомически тесно связаны с ретинальными кровеносными сосудами. Повреждение данных клеток ведет к нарушению работы гематоретинального барьера, усилению просачивания жидкости в ткань сетчатки [13–15].

Клетки Мюллера также играют важную роль в поддержании баланса про- и антиангиогенной активности, поскольку они могут продуцировать как VEGF-, так и PEDF-факторы. Было показано, что в условиях гипергликемии и гипоксии существенно снижается выработка PEDF на фоне значительного усиления экспрессии VEGF мюллеровскими клетками [16, 17].

Таким образом, в свете новых представлений, процессы нейродегенерации и активации микроглии, в частности, клеток Мюллера, сопровождающиеся экспрессией цитокинов и факторов роста, являются важным звеном в развитии микроваскулярных и гемодинамических нарушений при ДМО [18, 19].

Факторы риска

К основным факторам риска, обуславливающим развитие и прогрессирование ДМО, относятся: длительность течения СД, отсутствие контроля уровня гликемии и артериального давления, нарушение липидного профиля крови. К другим неблагоприятным факторам относят наличие у пациента почечной или сердечной недостаточности. Также было показано, что в период беременности тяжесть диабетической ретинопатии и ДМО усиливается.

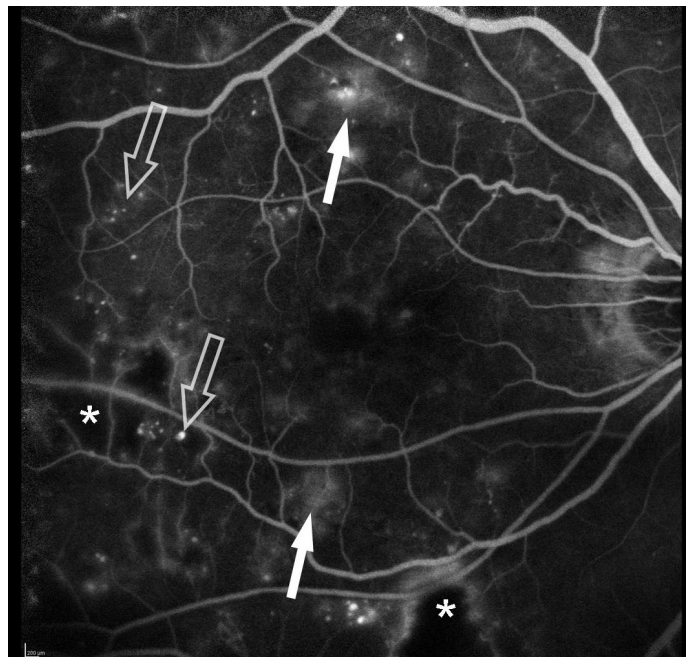


Рис. 2. Флюоресцеиновая ангиография при ДМО. Белыми стрелками обозначены участки патологической проницаемости («ликеджа») сосудов, прозрачными стрелками обозначены микроаневризмы, звездочками — очаги ишемии сетчатки.

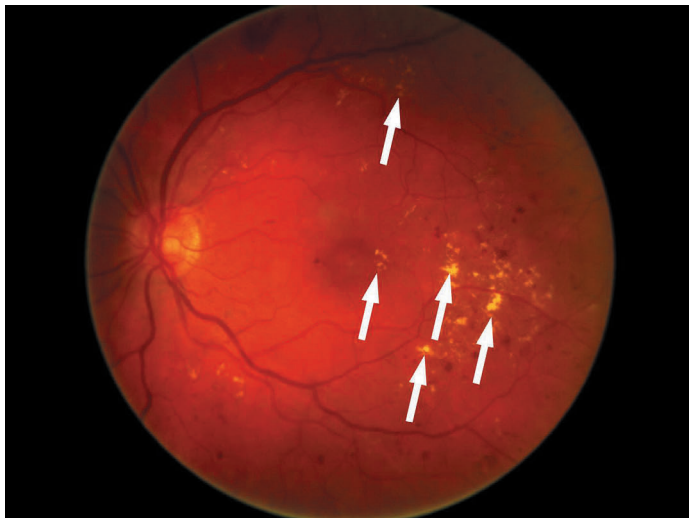


Рис. 1. Офтальмоскопическая картина ДМО. Стрелками указаны участки утолщения сетчатки с отложением твердых экссудатов.

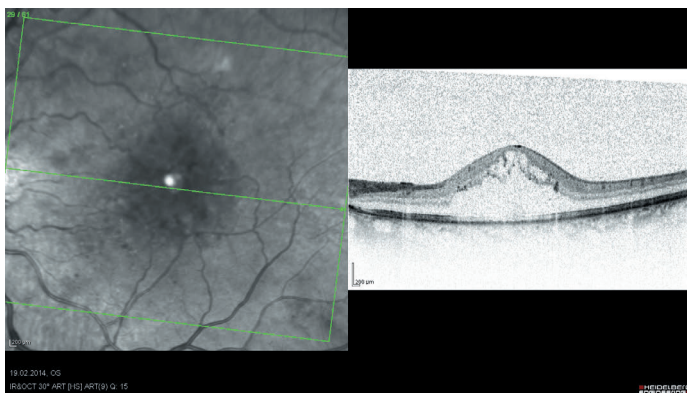


Рис. 3. Картина ДМО при проведении ОКТ. В центральной зоне имеется значительное утолщение сетчатки, наличие кист.

Методы диагностики

Современная диагностика диабетического макулярного отека включает в себя как традиционные (определение остроты зрения, офтальмоскопию), так и специальные методы исследования. К последним относятся флюоресцеиновая ангиография (ФАГ), аутофлюоресценция (АФ), оптическая когерентная томография (ОКТ), а также сравнительно недавно вошедший в клиническую практику метод компьютерной микропериметрии (МП).

Офтальмоскопическая картина ДМО (рис. 1) включает в себя утолщение сетчатки, наличие микроанев-

ризм, отложение твердых экссудатов (ультрафильтра крови), образование кист (скопление жидкости) в толще сетчатки.

Стоит упомянуть также о методе цифрового фотографирования глазного дна с помощью немидриатических фундус-камер. Данный метод позволяет получить объективную картину состояния макулярной зоны без предварительного расширения зрачка, что представляется весьма удобным при проведении скрининга ДМО и оценки эффективности лечения.

ФАГ с успехом применяется в диагностике ДМО в течение многих лет. Метод дает возможность оценить степень проницаемости сосудов сетчатки, распространенность отека, локализацию «текущих» микроаневризм (рис. 2).

Проведение ФАГ является инвазивной процедурой, связанной с внутривенным введением контрастного вещества, поэтому имеет ряд ограничений. Главными из них являются наличие у пациента бронхиальной астмы, мочекаменной болезни, отягощенного аллергоанамнеза.

ОКТ является высокоинформативным неинвазивным методом прижизненного исследования структуры сетчатки и позволяет получить объективную информацию о состоянии макулярной зоны (площади и высоты отека, характера витреомакулярных взаимоотношений), а также проследить динамику изменений (рис. 3).

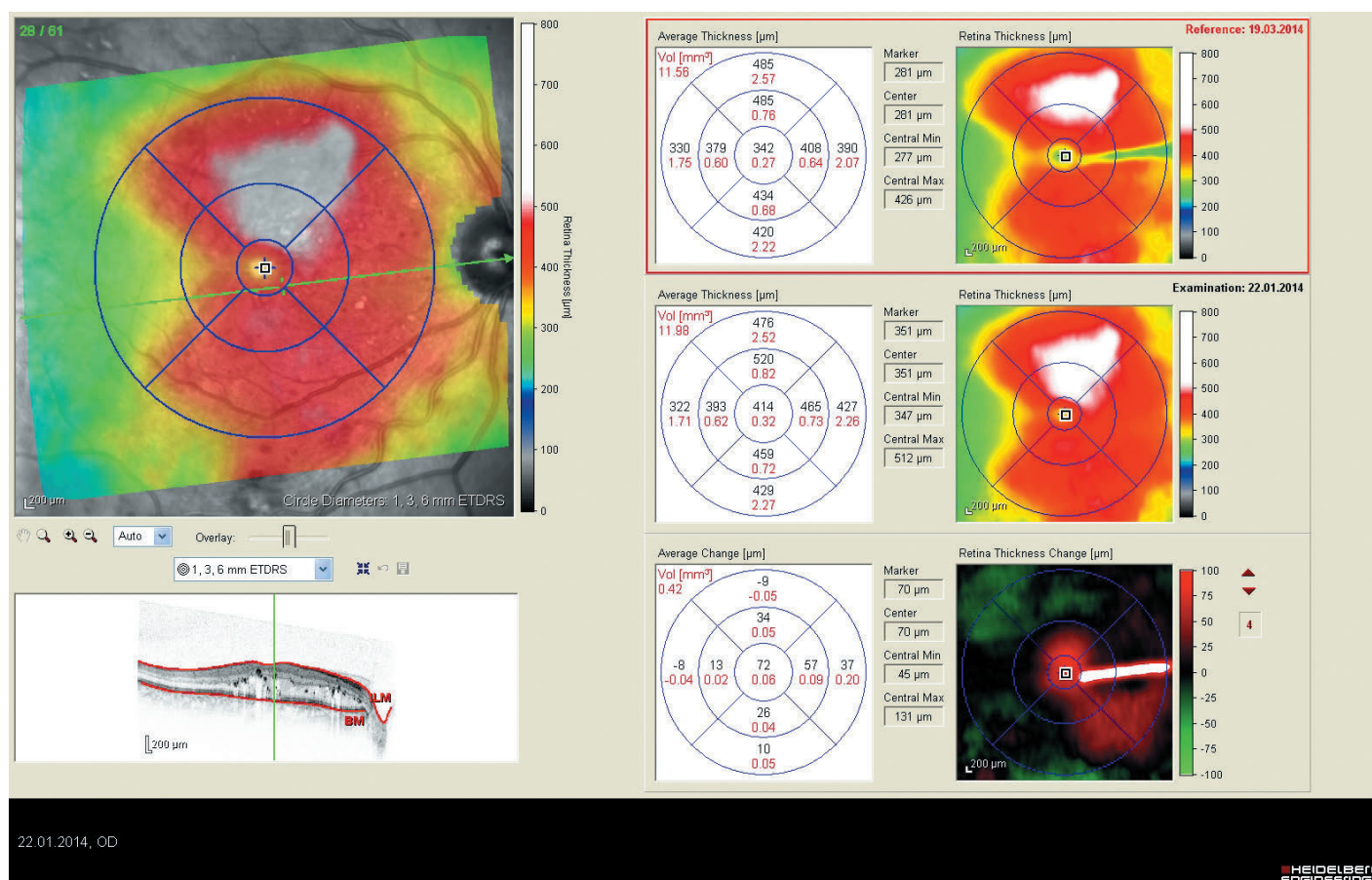


Рис. 4. Цветовое картирование толщины сетчатки. Справа представлены данные повторного исследования после лазерного воздействия, отмечается уменьшение высоты и площади ДМО.

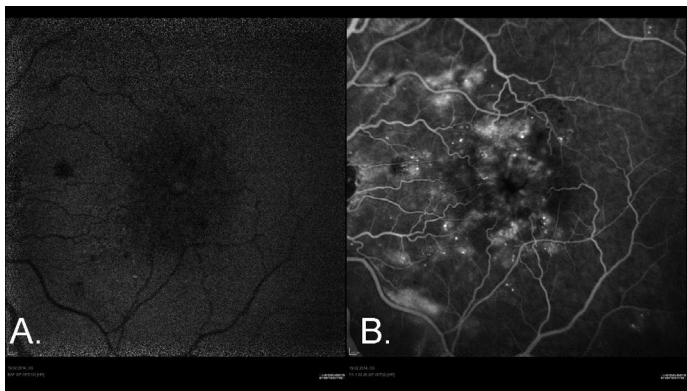


Рис. 5. На снимке А показана аутофлюоресцентная картина кистозной формы ДМО (патологическая гипофлюоресценция в центральной зоне сетчатки), что согласуется с данными ФАГ (снимок В).

Современные оптические томографы обладают высокой разрешающей способностью, что дает возможность визуализировать слои сетчатки и регистрировать минимальные изменения ее строения (рис. 4).

Аутофлюоресценция — весьма «молодой» метод исследования в диагностике ДМО. АФ является неинвазивным способом изучения слоя ретинального пигментного эпителия (РПЭ) *in vivo*. Суть аутофлюоресценции заключается в регистрации свечения содержащихся в клетках РПЭ липофусцина и меланина под действием лазерного излучения с длиной волны 488 нм и 787 нм соответственно. Таким образом, становится возможным оценить целостность и метаболическую активность клеток РПЭ и, по мнению некоторых авторов, косвенно судить о состоянии слоя наружных сегментов фоторецепторов. К настоящему времени исследована АФ-картина при кистозной форме макулярного отека (рис. 5), доказана связь выявляемых изменений с остротой зрения и величиной светочувствительности. Изучение показателей АФ при других формах ДМО является предметом дальнейшего научного поиска.

Микропериметрия — субъективный метод исследования — дает возможность оценить функциональное состояние центральной зоны сетчатки: светочувствительность, локализацию и стабильность точки фиксации. Светочувствительность оценивается по минимальной интенсивности различаемых глазом световых стимулов. Благодаря функции автотрекинга (слежения за движениями глаза) стимулы проецируются на одни и те же участки сетчатки, согласно программе исследования (рис. 6). Таким образом становится возможной более детальная оценка функционального состояния сетчатки в динамике. Okada K. с соавт. (2006) была показана взаимосвязь данных МП с остротой зрения и толщиной сетчатки по данным ОКТ [20], впоследствии полученные данные были подтверждены Yang X.L. с соавт. (2013) [21]. В работе Vujosevic S. с соавт. (2006) также подчеркивается важное значение МП в прогнозировании функциональных исходов ДМО [22].

Таким образом, проведение комплексной инструментальной диагностики ДМО позволяет выявлять заболевание на самых ранних стадиях, когда отсутствуют

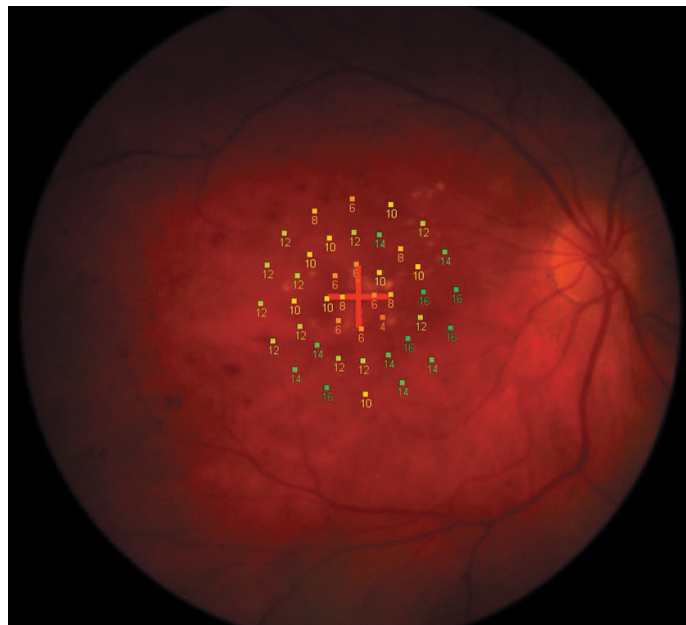


Рис. 6. Компьютерная микропериметрия. Представлены данные светочувствительности сетчатки макулярной зоны в 45 точках, числовое значение в каждой точке указано в децибелах (диапазон от 0 до 20 дБ).

офтальмоскопические признаки, определять наиболее эффективную тактику лечения, а также оценивать изменения функционального и структурного состояния сетчатки в динамике.

К ограничениям упомянутых выше методов диагностики следует отнести состояния глаза, сопровождающиеся существенным снижением прозрачности его преломляющих сред (дистрофии роговицы, зрачковые мембраны, ядерная катаракта, гемофтальм и др.).

Консервативное лечение

Консервативное лечение ДМО направлено на коррекцию соматического статуса и устранение факторов риска. Целым рядом крупных многоцентровых рандомизированных исследований (DCCT, UKPDS, FIELD, ACCORD-EYE и др.) было доказано, что нормализация уровня гликемии и липидного профиля крови, строгий контроль артериального давления позволяют значительно снизить риск возникновения и прогрессирования диабетической ретинопатии и ДМО [23–26].

В 2011 году М.В. Сизовой была предложена технология коррекции системных метаболических нарушений при помощи плазмафереза при лечении ДМО [27]. В работе проводилось сравнение группы лазерного лечения и комбинированного лечения (лазеркоагуляция+плазмаферез). Автором отмечены улучшение показателей липидного профиля, снижение уровня глюкозы в крови. В то же время достоверных отличий в резорбции макулярного отека в группах сравнения не наблюдалось, что автором объяснялось временным эффектом плазмафереза.

Таким образом, консервативное лечение ДМО должно рассматриваться как неотъемлемый метод тера-

пии заболевания, и залогом успешного контроля течения заболевания следует считать тесное взаимодействие эндокринолога, терапевта и офтальмолога.

Лазерное лечение

«Золотым стандартом» лечения ДМО на сегодняшний день остается лазеркоагуляция макулярной зоны сетчатки. С тех пор, как в 1968 г. Meyer-Schwickerath G. и Schott K. впервые представили положительные результаты лазеркоагуляции при ДМО [28], было предложено большое количество методик лазерного воздействия. К ним относятся коагуляция микроаневризм, прямая и непрямая лазеркоагуляция твердых экссудатов, способ нанесения коагулятов в виде «решетки» [29]. Разнообразие подходов к лечению ДМО явилось предпосылкой для проведения крупного многоцентрового рандомизированного исследования Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), в котором была доказана эффективность лазеркоагуляции, а также определены показания к ее проведению — наличие клинически значимого макулярного отека (КЗМО). Клинически значимым считается: отек (утолщение) или наличие твердых экссудатов в зоне 500 мкм от центра макулы; утолщение сетчатки площадью, равной площади диска зрительного нерва, в зоне от 500 до 1500 мкм от центра макулы [30, 31].

На сегодняшний день вопрос о механизме лечебного эффекта лазеркоагуляции при ДМО изучен не до конца. Одни авторы объясняли уменьшение отека устранением просачивания жидкости из микроаневризм, другие — снижением потребности сетчатки в кислороде в результате разрушения фоторецепторов [5]. Существует гипотеза, что в очагах коагуляции происходит регенерация фоторецепторов и клеток ретинального пигментного эпителия [32]. При этом одним из наиболее важных эффектов лазеркоагуляции при ДМО, по мнению большинства исследователей, является формирование хориоретинального сращения, которое, по-видимому, выполняет структурную функцию [33].

Пороговая лазеркоагуляция приводит к термическому необратимому повреждению всех слоев сетчатки с образованием рубца, поэтому данная методика имеет ряд очевидных недостатков: снижение контрастной чувствительности, ухудшение цветового зрения, появление скотом в центральном поле зрения и т.д. [34, 35]. Также было показано, что проведение пороговой лазеркоагуляции сетчатки сопровождается увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, что, несомненно, снижает эффективность лазерного воздействия [36–39]. Стоит отметить, что вышеперечисленные побочные эффекты пороговой лазеркоагуляции накладывают определенные ограничения в применении данного метода (при небольшом утолщении сетчатки вмешательство будет излишне грубым, а при высоком отеке — малоэффективным), а также не позволяют многократно осуществлять повторные сеансы лазерного лечения.

Так, доказанная эффективность лазерного излучения в лечении ДМО и, в известной мере, несовершенство

пороговой лазеркоагуляции послужили предпосылками к поиску новых, более щадящих методик лазерного лечения. Roider J. с соавт. (2000), Lanzetta P. с соавт. (2001) пришли к выводу, что для достижения необходимого лечебного эффекта лазерного излучения нет необходимости в повреждении всей толщи сетчатки [40, 41]. Субпороговая лазеркоагуляция, за счет уменьшения интенсивности излучения, позволяет осуществить более избирательное воздействие на ткани хориоретинального комплекса (включающего сетчатку, слой клеток РПЭ, сосудистую оболочку). Такое воздействие позволяет достичь существенного снижения степени повреждения фоторецепторов сетчатки. В 2005 г. Bandello F. с соавт. было проведено сравнительное исследование классической лазеркоагуляции и так называемой «легкой» лазеркоагуляции (отличающейся более низкой энергией лазерного излучения с получением едва заметных лазеркоагулятов) при лечении КЗМО [42]. Результаты работы свидетельствовали о сходном лечебном эффекте обеих методик. В 2004 г. Е.С. Павловой с соавт. в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова разработана технология субпороговой лазеркоагуляции сетчатки при очаговом и диффузном ДМО [43]. Рядом исследований было показано, что при субпороговой лазеркоагуляции с течением времени происходит восстановление архитектоники сетчатки в ее наружных слоях, а также слоя РПЭ благодаря процессам клеточной миграции и пролиферации [44–46].

Дальнейшим развитием субпороговых методик стала разработка технологии микроимпульсного лазерного воздействия. Впервые теоретическое обоснование работы лазера в микроимпульсном режиме было предложено М.М. Панкратовым в 1990 г. и впоследствии дополнено работами Lanzetta P. и Dorin G. [40]. За счет доставки лазерной энергии серией («пакетом») ультракоротких микросекундных импульсов периоды повышения температуры внутри клетки РПЭ (являющейся клеткой-мишенью для лазерного излучения) чередуются с периодами температурной релаксации, вследствие чего не происходит их нагревания до летального уровня. Таким образом, субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие (СМЛВ) является крайне селективным по отношению к клеткам РПЭ. При таком режиме излучения не происходит коллатерального распространения тепловой энергии ни на соседние клетки РПЭ, ни на вышележащий слой фоторецепторов. При этом многими авторами отмечается прямая зависимость между степенью структурных изменений хориоретинального комплекса и скважностью СМЛВ (соотношением периодов включения/выключения работы лазера в течение одного пакета) [47]. Отсутствие повреждения слоя фоторецепторов, помимо офтальмоскопии, подтверждается данными ФАГ, ОКТ и АФ, а также рядом гистологических исследований [48–50]. Стоит отметить, что такое щадящее воздействие позволяет осуществлять лечение в зоне фовеа (обеспечивающей максимальную остроту зрения), что исключено при пороговой лазеркоагуляции сетчатки [51].

Терапевтическим эффектом СМЛВ является стимулирующее действие на выработку клетками РПЭ собственных факторов, наиболее важным из которых является PEDF [46].

Описанные выше эффекты СМЛВ, несомненно, являются преимуществом данной методики перед традиционной лазеркоагуляцией сетчатки, и потому весьма актуальным представляется сравнение эффективности двух методов при лечении ДМО.

Так, многими авторами показаны сравнимые результаты лечения ДМО, что выражается в стабилизации, а в некотором проценте случаев и в повышении остроты зрения, достоверном уменьшении толщины сетчатки по данным ОКТ, повышении светочувствительности сетчатки при проведении МП [48, 49, 52–55]. S. Sivaprasad и соавт. сообщают о сохранении положительного терапевтического эффекта в сроки наблюдения до 3 лет [53].

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе описаны различные методики СМЛВ при лечении ДМО. Так, И.Ю. Мазунин исследовал эффективность воздействия длиной волны 810 нм в микроимпульсном режиме широким пятном [56], М.В. Гацу и А.С. Измайлов предложили методику панмакулярной микроимпульсной лазеркоагуляции (с воздействием на всю зону макулы) [57], Lavinsky D. описал способ микроимпульсного воздействия с плотным нанесением лазерных аппликаторов на сетчатку [54], Roider J. применял излучение с высокой энергией и малой скважностью [58].

В 2013 г. Yu A. и соавт. было проведено сравнительное исследование двух методик СМЛВ с длинами волн 532 и 810 нм на сетчатку кроликов [59]. Оценку изменений осуществляли при помощи гистологического и иммуногистохимического методов. Авторами было показано, что при использовании эквивалентных параметров излучения обоих лазеров в сетчатке происходят сходные изменения ее структуры. В иммуногистохимическом исследовании оценивали наличие следующих факторов: SDF-1 (стромальный клеточный фактор), b-actin (белок цитоскелета клеток), VEGF, GFAP (глиальный фибриллярный протеин), IGF-1. При этом наблюдали усиление экспрессии SDF-1, b-actin и VEGF в равной степени как при использовании длины волны 532 нм, так и 810 нм. Однако данное исследование имеет ряд недочетов. В частности, зону микроимпульсного воздействия размечали с помощью пороговых лазеркоагулятов, что могло скомпromетировать результаты иммуногистохимического исследования, поскольку, как указывалось выше, пороговая лазеркоагуляция приводит к усиленной экспрессии цитокинов и факторов роста [36–39]. Также авторами не проводилось иммуногистохимическое исследование экспрессии PEDF, что с учетом современных знаний о его биологических эффектах представляется весьма важным в понимании механизмов СМЛВ. Стоит отметить, что на сегодняшний день в литературе не встречается других, более убедительных иммуногистохимических исследований СМЛВ.

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что СМЛВ является безопасным для клеток РПЭ и ней-

росенсорной сетчатки — это позволяет проводить повторные сеансы лечения. Однако в то же время, данное воздействие не лишено недостатков. Так, СМЛВ имеет временное терапевтическое действие, связанное с изменением экспрессии цитокинов и факторов роста с течением времени. Отсутствие видимых аппликаторов при проведении лазерного воздействия затрудняет проведение самой процедуры. Разнообразие предложенных методик СМЛВ свидетельствует об отсутствии стандартизации в подходах к лечению ДМО. На сегодняшний день остается неясным, какие энергетические параметры микроимпульсного излучения являются оптимальными для достижения наилучшего клинического результата; в литературе не описаны методики подбора параметров излучения в зависимости от формы ДМО. Также нет единого мнения о продолжительности эффекта данного воздействия, критериях и сроках повторных сеансов лечения.

Альтернативный метод лазерного лечения ДМО вошел в клиническую практику с появлением новой лазерной технологии Retinal Rejuvenation Therapy (2RT, Ellex, Australia). Ее отличиями являются использование экспозиции лазерного излучения в 3 нс и распределение пиков энергии внутри луча. Таким образом, сверхкороткой длительностью излучения достигается селективное нетермическое воздействие на клетки РПЭ, а благодаря распределению энергии в пучке, повреждению подвергается только часть клеток. Pelosini L. с соавт. на небольшой группе пациентов продемонстрировали обнадеживающие результаты лечения ДМО [60]. Однако на сегодняшний день исследованию эффективности новой технологии посвящено слишком мало работ.

Интравитреальное введение лекарственных препаратов

Еще одним направлением в лечении ДМО является интравитреальное введение глюкокортикостероидов и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста (анти-VEGF). Данные препараты позволяют в короткие сроки добиться уменьшения проницаемости сосудов и, как следствие, величины макулярного отека. Повышение остроты зрения, по данным ряда авторов, достигается примерно у 50% пациентов. Однако стоит отметить, что клинический эффект интравитреальных инъекций является временным, и по мере ослабления терапевтического эффекта возникает вопрос о повторном введении лекарства. Многократное введение глюкокортикостероидов приводит к прогрессированию помутнения хрусталика и повышению внутриглазного давления, а повторные инъекции анти-VEGF препаратов могут способствовать усилению атрофических процессов в макулярной области. При этом также присутствует риск интраоперационных и воспалительных послеоперационных осложнений.

В рамках Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) проводилось сравнительное исследование эффективности и безопасности лазеркоагуляции и интравитреального введения «Кеналога»

(ИБВК) при ДМО [61]. Было показано, что в первые 4 месяца после проведенного лечения результат был выше в группе ИБВК, однако в сроки наблюдения 2 года острота зрения была выше, а толщина сетчатки меньше в группе лазерного лечения. В другом исследовании в рамках DRCR.net было показано, что терапия ДМО инъекцией анти-VEGF препарата в комбинации с лазеркоагуляцией является более эффективной, чем монотерапия [62].

На сегодняшний день в Российской Федерации единственным зарегистрированным препаратом, разрешенным к интравитреальному введению при ДМО, является ранибизумаб (Lucentis). Применение остальных препаратов является «off-label», что существенно тормозит дальнейшее развитие терапии ДМО в этом направлении в нашей стране.

Заключение

В свете вышеизложенного становится ясным, что на сегодняшний день в лечении ДМО не существует

единственного абсолютно эффективного метода. Каждый из предложенных способов лечения имеет свои преимущества, недостатки и ограничения в применении. Одной из основных проблем в лечении ДМО является хронический характер течения патологического процесса. Это означает, что однократно проведенное лечение не может являться гарантией стабилизации состояния, и поэтому требуются неоднократные повторные сеансы лечения. Следовательно, разработка технологии эффективного комбинированного лечения ДМО, сочетающая в себе положительные стороны разных методик, возможность неоднократного и (что наиболее важно) безопасного повторения курсов лечения, несомненно, представляется перспективной задачей.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией рукописи.

Список литературы

1. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Липатов ДВ, Александрова ВК, Атаршиков ДС, Бессмертная ЕГ, Кон ИЛ, Кузьмин АГ, и соав. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2014;(1):4–7. [Lipatov DV, Aleksandrova VK, Atarshchikov DS, Bessmertnaya EG, Kon IL, Kuz'min AG, et al. Current report from Russian Diabetic Retinopathy Register. Diabetes mellitus. 2014;(1):4–7.] doi: 10.14341/DM201414-7
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984;91(12):1464–1474. doi: 10.1016/S0161-6420(84)34102-1
4. Bresnick GH. Diabetic Maculopathy. Ophthalmology 1983;90(11):1301–1317. doi: 10.1016/S0161-6420(83)34388-8
5. Балашевич ЛИ, Измайлов АС. Диабетическая офтальмопатия. Санкт-Петербург: Человек; 2012. [Balashevich LI, Izmaylov AS. Diabeticheskaja oftal'mopatiya. Saint-Peterburg: Human; 2012.]
6. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: Novel therapeutic targets. Middle East Afr J Ophthalmol 2012;19(1):52–4103. doi: 10.4103/0974-9233.92116
7. Simo R, Carrasco E, Garcia-Ramirez M, Hernandez C. Angiogenic and Antiangiogenic Factors in Proliferative Diabetic Retinopathy. Curr Diabetes Rev 2006;2(1):71–98. doi: 10.2174/157339906775473671
8. Joussen AM, Smyth N, Niessen C. Pathophysiology of diabetic macular edema. Dev Ophthalmol 2007;39:1–12. doi: 10.1159/000098495
9. Hamann S. Molecular mechanisms of water transport in the eye. International Review of Cytology 2002;215:395–431. doi: 10.1016/S0074-7696(02)15016-9
10. Bok D. The retinal pigment epithelium: a versatile partner in vision. Journal of Cell Science 1993;17:189–195. doi: 10.1242/jcs.1993.Supplement_17.27
11. Strauss O. The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function. Physiological Reviews 2005;85(3):845–881. doi: 10.1152/physrev.00021.2004
12. Vujosevic S, Midena E. Retinal Layers Changes in Human Preclinical and Early Clinical Diabetic Retinopathy Support Early Retinal Neuronal and Müller Cells Alterations. Journal of Diabetes Research 2013;2013:905058. doi: 10.1155/2013/905058
13. Newman E, Reichenbach A. The Müller cell: a functional element of the retina. Trends in Neurosciences 1996;19(8):307–312. doi: 10.1016/0166-2236(96)10040-0
14. Bringmann A, Reichenbach A, Wiedemann P. Pathomechanisms of Cystoid Macular Edema. Ophthalmic Res 2004;36(5):241–249. doi: 10.1159/000081203
15. Tout S, Chan-Ling T, Holländer H, Stone J. The role of müller cells in the formation of the blood-retinal barrier. Neuroscience 1993;55(1):291–301. doi: 10.1016/0306-4522(93)90473-S
16. Ola M, Nawaz M, Khan H, Alhomida A. Neurodegeneration and Neuroprotection in Diabetic Retinopathy. IJMS 2013;14(2):2559–2572. doi: 10.3390/ijms14022559
17. Jain A, Varshney N, Smith C. The Evolving Treatment Options for Diabetic Macular Edema. Int J Inflam 2013;2013:689276. doi: 10.1155/2013/689276
18. Villarroel M, Ciudin A, Hernández C, Simó R. Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy. WJD 2010;1(2):57–64. doi: 10.4239/wjd.v1.i2.57
19. Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The Significance of Vascular and Neural Apoptosis to the Pathology of Diabetic Retinopathy. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2011;52(2):1156–1163. doi: 10.1167/iov.10-6293
20. Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, Hoshino A, Arai M, Takatsuna Y. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related microperimetry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. Eye 2005;20(7):805–809. doi: 10.1038/sj.eye.6702014
21. Yang X, Zou H, Xu X. [Correlation of retinal sensitivity, visual acuity and central macular thickness in different types

- of diabetic macular edema]. Zhonghua Yan Ke Za Zhi 2013;49(12):1081–1088. PMID: 24499694
22. Vujosevic S. Diabetic Macular Edema: Correlation between Microperimetry and Optical Coherence Tomography Findings. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2006;47(7):3044–3051. doi: 10.1167/iovs.05-1141
23. Control D. 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):977–986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
24. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. Diabetes 1995;44(8):968–983. doi: 10.2337/diabetes.44.8.968
25. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia 2001;44(2):156–163. doi: 10.1007/s001250051594
26. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. The Lancet 2005;366(9500):1849–1861. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2
27. Сизова МВ. Плазмаферез в комплексном лечении диабетического макулярного отека. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2011. [Sizova MV. Plasmapheresis in treatment of diabetic macular edema. [dissertation] Moscow; 2011.]
28. Meyer-Schwickerath GRE, Schott K. Diabetic Retinopathy and Photocoagulation. American Journal of Ophthalmology 1968;66(4):597–603. doi: 10.1016/0002-9394(68)91279-8
29. Schatz H, Patz A. Cystoid Maculopathy in Diabetics. Archives of Ophthalmology 1976;94(5):761–768. doi: 10.1001/archophth.1976.03910030369004
30. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report No 1. Arch. Ophthalmol 1985;103(12):1796–1806. doi: 10.1001/archophth.1985.01050120030015
31. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment Techniques and Clinical Guidelines for Photocoagulation of Diabetic Macular Edema. Ophthalmology 1987;94(7):761–774. doi: 10.1016/S0161-6420(87)33527-4
32. Краснов ММ, Сапрыкин ПИ, Доронин ПП, Никольская ГМ, Акопян ВС. Электронно-микроскопическое изучение тканей глазного дна при лазерной коагуляции. Вестник офтальмологии. 1973; 89(2):13–15. [Krasnov MM, Saprykin PI, Doronin PP, Nikol'skaja GM, Akopyan VS. Electron microscopic study of tissues of the fundus with laser photocoagulation. Vestnik oftal'mologii. 1973; 89(2):13–15.]
33. Деуфраинс А, Дитце У, Ютте А, Брандт ХП, Витвер В. Световая коагуляция в лечении диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 1980;96(2):28–31. [Deufrains A, Ditce U, Jutte A, Brandt HP, Vitver V. Light coagulation in the treatment of diabetic retinopathy. Vestnik oftal'mologii. 1980;96(2):28–31.]
34. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive Enlargement of Laser Scars Following Grid Laser Photocoagulation for Diffuse Diabetic Macular Edema. Arch Ophthalmol 1991;109(11):1549–1001. doi: 10.1001/archophth.1991.01080110085041
35. Lovestam-Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic macular oedema; complications and visual outcome. Acta Ophthalmol Scand 2000;78(6):667–671. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078006667.x
36. Ходжаев НС, Черных ВВ, Роменская ИВ, Кунтышева КЕ, Трунов АН. Влияние лазерокоагуляции сетчатки на клинико-лабораторные показатели у пациентов диабетическим макулярным отеком. Вестник НГУ. 2011;9(4):48–53. [Khodzhaev NS, Chernykh VV, Romenskaya IV, Kuntysheva KE, Trunov AN. Influence lazerokoagulyatsii retinal clinical and laboratory parameters in patients diabetic macular edema. Vestnik NGU. 2011;9(4):48–53.]
37. Itaya M, Sakurai E, Nozaki M, Yamada K, Yamasaki S, Asai K, et al. Upregulation of VEGF in Murine Retina via Monocyte Recruitment after Retinal Scatter Laser Photocoagulation. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2007;48(12):5677–5683. doi: 10.1167/iovs.07-0156
38. Er H, Doganay S, Turkoz Y, Cekmen M, Daglioglu MC, Gunduz A, et al. The levels of cytokines and nitric oxide in rabbit vitreous humor after retinal laser photocoagulation. Ophthalmic Surg Lasers 2000;31(6):479–483. PMID: 11095125
39. Ogata N, Ando A, Uyama M, Matsumura M. Expression of cytokines and transcription factors in photocoagulated human retinal pigment epithelial cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001;239(2):87–95. doi: 10.1007/s004170000235
40. Lanzetta P, Dorin G, Pirracchio A, Bandello F. Theoretical bases of non-ophthalmoscopically visible endpoint photocoagulation. Semin Ophthalmol 2001;16(1):8–11. doi: 10.1076/soph.16.1.8.4216
41. Roeder J, Brinkmann R, Wirbelauer C, Laqua H, Birngruber R. Subthreshold (retinal pigment epithelium) photocoagulation in macular diseases: a pilot study. British Journal of Ophthalmology 2000;84(1):40–47. doi: 10.1136/bjo.84.1.40
42. Bandello F, Polito A, Del Borrello M, Zemella N, Isola M. "Light" versus "classic" laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema. British Journal of Ophthalmology 2005;89(7):864–870. doi: 10.1136/bjo.2004.051060
43. Качалина ГФ, Павлова ЕС. Субпороговая аргоновая коагуляция сетчатки в лечении очаговой диабетической макулопатии. Офтальмохирургия. 2004;(3):43–46. [Kachalina GF, Pavlova ES. Subthreshold Argon Coagulation of the Retina in the Treatment of Focal Diabetic Maculopathy. Ophthalmosurgery. 2004;(3):43–46.]
44. Roeder J, Michaud NA, Flotte TJ, Birngruber R. Response of the Retinal Pigment Epithelium to Selective Photocoagulation. Arch Ophthalmol 1992;110(12):1786–1792. doi: 10.1001/archophth.1992.01080240126045
45. Lavinsky D, Sramek C, Wang J, Huie P, Dalal R, Mandel Y, et al. Subvisible retinal laser therapy: titration algorithm and tissue response. Retina 2014;34(1):87–97. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182993edc
46. Gao X, Xing D. Molecular mechanisms of cell proliferation induced by low power laser irradiation. J Biomed Sci 2009;16:4. doi: 10.1186/1423-0127-16-4
47. Федорук НА, Федоров АА, Большунов АВ. Патоморфологические и гистохимические проявления взаимодействия лазерного излучения с тканями хориоретинального комплекса (обзор литературы). Вестник офтальмологии. 2009;(3):61–64. [Fedoruk NA, Fedorov AA, Bolshunov AV. Pathomorphological and histochemical manifestations of interaction of laser irradiation with tissues of a chorioretinal complex. Vestnik oftal'mologii. 2009;(3):61–64.]

48. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, Pilotto E, Convento E, Midena E. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. *Retina* 2010;30(6):908–916. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181c96986
49. Nakamura Y, Mitamura Y, Ogata K, Arai M, Takatsuna Y, Yamamoto S. Functional and morphological changes of macula after subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Eye* 2009;24(5):784–788. doi: 10.1038/eye.2009.207
50. Inagaki K, Ohkoshi K, Ohde S. Spectral-domain optical coherence tomography imaging of retinal changes after conventional multicolor laser, subthreshold micropulse diode laser, or pattern scanning laser therapy in Japanese with macular edema. *Retina* 2012;32(8):1592–1600. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182445386
51. Luttrull JK, Sinclair SH. Safety of transfoveal subthreshold diode micropulse laser for fovea-involving diabetic macular edema in eyes with good visual acuity. *Retina* 2014;34(10):2010–2020. doi: 10.1097/IAE.000000000000177
52. Коцур ТВ, Измайлов АС. Анализ эффективности лазерной коагуляции в макуле и микрофотокоагуляции высокой плотности в лечении диабетической макулопатии. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2013;(4):150–152. [Kotsur TV, Izmaylov AS. Analysis of laser coagulation efficiency in macula and microphotocoagulation of high density in diabetic maculopathy treatment. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013;(4):150–152.]
53. Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, Sayed-Ahmed K, McHugh DA. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema: a three-year follow up. *Clin Exp Ophthalmol* 2007;35(7):640–644. doi: 10.1111/j.1442-9071.2007.01566.x
54. Lavinsky D, Cardillo JA, Melo LAS, Dare A, Farah ME, Belfort R. Randomized Clinical Trial Evaluating mETDRS versus Normal or High-Density Micropulse Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2011;52(7):4314–4323. doi: 10.1167/iovs.10-6828
55. Figueira J, Khan J, Nunes S, Sivaprasad S, Rosa A, de Abreu JF, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *British Journal of Ophthalmology* 2008;93(10):1341–1344. doi: 10.1136/bjo.2008.146712
56. Мазунин ИЮ, Нероев ВВ. Субпороговое микроимпульсное инфракрасное воздействие широким пятном при лечении диабетического макулярного отека. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2010;(5):41–43. [Neroev VV, Mazunin IYu. Wide-range subthreshold micropulse infrared exposure in the treatment of diabetic macular edema. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2010;(5):41–43.]
57. Балашевич ЛИ, Чиж ЛВ, Гацу МВ. Способ модифицированной субпороговой панмакулярной микрофотокоагуляции сетчатки при диабетическом макулярном отеке. Патент РФ № 2308920, приоритет от 04.10.2005. [Balashevich LI, Chizh LV, Gatsu MV. Sposob modifitsirovannoy subporogovoy panmakulyarnoy mikrofotoagulyatsii setchatki pri diabeticom makulyarnom oteke. Patent RF № 2308920 on 04.10.2005.]
58. Roider J, Liew SHM, Klatt C, Elsner H, Poerksen E, Hillenkamp J, et al. Selective retina therapy (SRT) for clinically significant diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(9):1263–1272. doi: 10.1007/s00417-010-1356-3
59. Yu AK, Merrill KD, Truong SN, Forward KM, Morse LS, Telander DG. The Comparative Histologic Effects of Subthreshold 532- and 810-nm Diode Micropulse Laser on the Retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013;54(3):2216–2224. doi: 10.1167/iovs.12-11382
60. Pelosini L, Hamilton R, Mohamed M, Hamilton AMP, Marshall J. Retina rejuvenation therapy for diabetic macular edema: a pilot study. *Retina* 2013;33(3):548–558. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182670fea
61. Scott AW, Bressler NM. Update on the diabetic retinopathy clinical research network. *Retina today* 2008;3(5):49–52. Available from: http://bmctoday.net/retinatoday/pdfs/0908_10.pdf
62. Elman MJ, Qin H, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Ferris FL, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment. *Ophthalmology* 2012;119(11):2312–2318. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.08.022

Дога Александр Викторович

д.м.н., проф., заместитель генерального директора по научно-клинической работе, ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Москва, Российская Федерация

E-mail: info@mntk.ru

Качалина Галина Федоровна

к.м.н., зав. отделом лазерной хирургии сетчатки, ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Москва, Российская Федерация

Педанова Елена Константиновна

к.м.н., н.с. отдела лазерной хирургии сетчатки, ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Москва, Российская Федерация

Буряков Дмитрий Анатольевич

аспирант отдела лазерной хирургии сетчатки, ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Москва, Российская Федерация