

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА



© А.В. Дога, П.Л. Володин, Е.В. Иванова, Д.А. Буряков, О.И. Никитин*, Ф.А. Авакян

Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова», Москва

Диабетический макулярный отек (ДМО) на сегодняшний день продолжает оставаться важной проблемой современной офтальмологии и эндокринологии. Риск возникновения отека выше у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Таким образом, это является основной причиной необратимой потери зрения у таких пациентов. ДМО – один из прогностически неблагоприятных и тяжело поддающихся лечению проявлений диабетической ретинопатии. Являясь основной причиной снижения зрения у больных сахарным диабетом, ДМО зачастую диагностируется не сразу, что и служит причиной возникновения трудностей в лечении патологии. Таким образом, именно ранняя диагностика и своевременное лечение данного заболевания являются залогом успешного противодействия неконтролируемому падению зрительных функций пациента. В данной статье коллектив авторов осветил возможности информативных инструментальных методов исследования, имеющихся в арсенале современной офтальмологической службы. На основе анализа современной литературы были указаны основные принципы работы этих диагностических методов, выделены их ключевые возможности и ограничения по сравнению друг с другом. Знание этих характеристик является, на наш взгляд, неотъемлемым и важнейшим инструментом в арсенале практикующего врача-офтальмолога, курирующего пациентов с данной патологией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабетический макулярный отек; диабетическая ретинопатия; оптическая когерентная томография; ангиография

MODERN APPROACHES TO DIABETIC MACULAR EDEMA DIAGNOSTICS

© Alexander V. Doga, Pavel L. Volodin, Elena V. Ivanova, Dmitry A. Buryakov, Oleg I. Nikitin*, Flora A. Avakyan

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, Russia

Diabetic macular edema (DME) continues to be an important problem of modern ophthalmology and endocrinology. The risk of edema is higher in patients with type 2 diabetes. Thus, this is the main cause of irreversible vision loss in these patients. DME is one of the prognostically unfavorable and difficult to treat manifestations of diabetic retinopathy. As the main cause of vision loss in diabetic patients, diabetic macular edema is often not diagnosed immediately, which causes difficulties in the treatment of pathology. Thus, early diagnosis and timely treatment of this disease is the key to successfully counteract the uncontrolled decline in the patient's visual functions.

In this article, the team of authors highlighted the possibilities of informative instrumental research methods available in the Arsenal of modern ophthalmological services. Based on the analysis of modern literature, the main principles of these diagnostic methods were indicated, their key capabilities and limitations compared to each other were highlighted. Knowledge of these characteristics is, in our opinion, an integral and most important tool in the Arsenal of a practicing ophthalmologist who supervises patients with this pathology.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic macular edema; diabetic retinopathy; optical coherence tomography; angiography

Диабетический макулярный отек (ДМО) – одна из основных причин снижения зрения у больных сахарным диабетом (СД), что установлено многочисленными клиническими исследованиями. У пациентов с СД 2 типа (СД2) риск возникновения макулярного отека выше. По мере прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР) частота ДМО увеличивается и достигает до 70% при пролиферативной форме [1]. По международным исследованиям, у 27% больных ДМО возникает в течение 9 лет после манифестации [2]. Примечательно, что у пациентов с СД2 при длительности патологии менее 5 лет риск возникновения ДМО увеличивается с 3% до 28%, а при сроке 20 лет – более 28% [3]. Следует под-

черкнуть, что ДР является следствием одного из ключевых механизмов патогенеза СД – диабетической микроангиопатии. И именно следствием микроангиопатии является макулярная васкулопатия, приводящая к возникновению ДМО. ДМО патогенетически неразрывно связан с ДР, может манифестировать на любой стадии процесса, как в непролиферативную стадию, так и в пролиферативную. Стоит отметить, что ДМО является одним из самых грозных проявлений ДР, приводя к нарушению зрительных функций пациента, с четкой тенденцией к хронизации и возникновению необратимого снижения зрения. Именно поэтому своевременное выявление ДМО представляет важнейшую задачу



в борьбе за зрение пациента с ДР. Стоит отметить, что на сегодняшний день выработаны четкие критерии оценки клинической значимости ДМО.

Термин «клинически значимый макулярный отек» (КЗМО) введен в ходе клинического исследования «Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study» (ETDRS). Причем устанавливается КЗМО на основе трех признаков:

1. отек сетчатки в пределах 500 мкм от анатомического центра макулы;
2. наличие «твердых» экссудатов в макулярной зоне или в пределах 500 мкм от центра макулы;
3. отек сетчатки в пределах 1 диаметра диска зрительного нерва и более [4, 5].

ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Причина прогрессирования ДМО – нарушение внутреннего гематоретинального барьера ввиду повреждения эндотелия капилляров вследствие гипоксии сетчатки, секреции эндотелиального фактора роста VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) [6]. Триггером возникновения отека служит длительная гипергликемия [5, 7].

Роль внутреннего гематоретинального барьера состоит в обеспечении метаболического обмена между кровью и сетчаткой. Диабетическая микроангиопатия разрушает как внутренний гематоретинальный барьер, так и наружный, что влияет на хронизацию отека [8].

Помимо анатомии спектра повреждений, для ДМО характерна также функциональная составляющая: гипоксия приводит к повышению перфузионного давления в капиллярах, жидкость пропотевает через стенку капилляров (закон Старлинга).

Вследствие ауторегулярного расширения артериол увеличивается давление в венах (закон Пуазейля).

Повышение гидростатического давления приводит к расширению артериол и венул (закон Лапласа), увеличению длины и возникновению извитости [9]. Динамическое наблюдение выявило, что диаметр сосудов и их извитость появляются еще до клинически значимых изменений и уменьшаются после лазеркоагуляции сетчатки [10–12]. Источник просачивания – микроаневризмы (выпячивание стенки капилляра) у зон с отсутствием перфузии.

Немаловажную роль в развитии ДМО играет стекловидное тело. В нем скапливаются факторы, которые влияют на проницаемость сосудов и на процесс неоваскуляризации [2, 13].

Анатомически измененная задняя гиалоидная мембрана нарушает витреоретинальный метаболизм, вследствие чего продукты обмена накапливаются и способствуют прогрессированию макулярного отека [14, 15]. Во время задней отслойки стекловидного тела возникает тракционное воздействие на макулярную область. Развивается кистозный макулярный отек, сопровождающийся снижением зрения [15, 16].

Персистирующий ДМО может привести к необратимому снижению зрения из-за атрофии фоторецепторной зоны сетчатки.

Уменьшение количества ганглиозных и биполярных клеток, нарушение нормальных анатомических взаимоотношений в наружной и внутренней сетчатке (DROL и DRIL – дезорганизация наружного и внутреннего слоев

сетчатки) и т.д. [17–20] – причиной данных процессов следует назвать нарастающую ишемию нейросенсорной сетчатки, что приводит к дистрофии и гибели ее клеточных элементов. Кроме того, повышенная проницаемость сосудов сетчатки приводит к формированию кист и отложений твердых экссудатов, что, в свою очередь, вызывает механическое разобщение нормальной структурной организации ткани.

Следует отметить, что существующий набор офтальмологических диагностических инструментальных методов позволяет выявлять весь спектр анатомических изменений в сетчатке, характерных для ДМО. Оптическая когерентная томография (ОКТ) прекрасно визуализирует зоны кистоза, отложения твердых экссудатов, позволяет оценить высоту отека, взаимоотношения слоев сетчатки, целостность внешнего гематоретинального барьера, а также косвенно оценить степень ишемии. Флюоресцентная ангиография (ФАГ) позволяет нам оценить кровеносное русло сетчатой оболочки, выявлять такие изменения, как микроаневризмы, интратретинальные микрососудистые аномалии, неоваскуляризацию, а также показывает степень транссудации сквозь патологически измененные сосуды. Новый метод ОКТ-ангиографии (ОКТА) предоставляет новые интригующие возможности быстрой и неинвазивной оценки сосудов макулярной зоны, обладая как преимуществами, так и недостатками по сравнению с ФАГ. ОКТА визуализирует сосуды в рамках как поверхностного, так и глубокого сплетений, выявляет микроаневризмы, оценивает степень ишемии, но, к сожалению, пока еще лишена возможности оценить транссудацию. Ниже коллектив авторов останавливается на каждом из методов более подробно, описывая их сильные и слабые стороны применительно к диагностике ДМО, перспективы технологии и возможности ее наиболее эффективного использования.

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Обследование пациентов с ДМО включает визиометрию, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию. Основным стандартным методом выявления ДМО является офтальмоскопия с контактными и бесконтактными линзами. Современный арсенал линз различной диоптрийности позволяет эффективно оценивать макулярную область, варьируя степень увеличения и разрешающую способность. Помимо стандартного обследования, проводят ряд дополнительных исследований [21]. Для диагностики ДМО, кроме стандартного офтальмологического обследования, на сегодняшний день применяют и ряд специальных методов исследования. К ним относятся такие диагностические методы, как ФАГ, цифровая фундусфоторегистрация, ОКТ, ОКТА.

ФЛЮОРЕСЦЕИНОВАЯ АНГИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Ангиография сосудов сетчатки с флюоресцеином до настоящего времени широко применялась и была стандартом диагностики ДР в течение десятилетий, позволяя не только оценить тяжесть патологического процесса, но и обнаружить ключевые зоны поражения

сосудистого русла сетчатки для более точного и патогенетически обоснованного лечения [22]. По-прежнему ФАГ остается важным методом, снижавшим всеобщее признание, способным выявлять зоны повышенной сосудистой проницаемости (экстравазальный выход красителя), отека, очаги неоваскуляризации как в центральных зонах (диск зрительного нерва и макула), так и на периферии, что важно при оценке тяжести ДР, а также отличать микроаневризмы с просачиванием от «непропотевающих», определять наличие интратетинальных микрососудистых аномалий, зон капиллярной неперфузии и ширину фовеальной аваскулярной зоны. Таким образом, применительно к ДМО, ФАГ дает развернутую визуализацию участков, требующих целенаправленного лазерного лечения. Тем не менее в настоящее время развернулась дискуссия о роли ФАГ в диагностике ДР. Некоторые специалисты проводят лечение ДР, полагаясь только на ОКТ [23]. Это связано с широким распространением в развитых странах анти-VEGF-терапии и, соответственно, некоторой редукцией использования лазерной коагуляции в клинической практике, увеличением разрешающей способности классического Spectral Domain (SD) ОКТ и внедрением нового режима ОКТ – ОКТА. Однако в большинстве работ, посвященных сравнению обоих методов, исследователи отмечают уникальные преимущества ФАГ при выявлении трансудации, микроаневризм и общей оценке состояния внутреннего гематоретинального барьера.

ЦИФРОВАЯ ФУНДУСФОТОРЕГИСТРАЦИЯ

Цифровая фундусфоторегистрация на сегодняшний день стала одной из основных скрининговых методик для выявления ДРП и клинически значимого макулярного отека. Быстрая и простая в освоении фундусфоторегистрация позволяет получать широкоформатные цифровые снимки высокого разрешения с отличной передачей всех основных патологических элементов, видимых на глазном дне. Современная фундусфоторегистрация, в отличие от офтальмоскопии контактными и бесконтактными линзами, позволяет получить целостное цифровое изображение глазного дна, включая регистрацию периферических зон (Ultra Wide Field-системы), что важно при градации тяжести ДР. Стоит отметить и возрастающее значение портативных систем фундусфоторегистрации, чье появление и внедрение способны произвести настоящую революцию в экспресс-скрининге. Возможность сохранения визуальной информации является также важным и удобным преимуществом данной технологии, позволяя оценить результаты лечения пациента, степень стабилизации диабетического процесса, а также сформировать цифровой архив для проведения научных изысканий в данной области.

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ

С момента появления ОКТ стала самым часто используемым диагностическим методом в офтальмологии, произведя настоящую революцию в подходе к визуализации и ведению большинства заболеваний сетчатки, включая ДМО. ОКТ – быстрая и неинвазивная технология прижизненной диагностики. Самым совре-

менным является вид данной технологии, базирующийся на частотной модуляции Swept-Source (SS). SS-ОКТ позволяет получать максимально быстро растровые изображения микроструктуры сетчатки высокого разрешения (около 100 000 А-сканов/с) [24-32]. Однако на настоящий момент все еще наиболее распространенной является предшествующая генерация данной технологии – Spectral Domain (SD) ОКТ. При этом подходе генерируется несколько сотен растровых В-сканов, создающих при сложении изображения высокого разрешения. Ключевым отличием от SS-технологии является более медленная скорость обработки сигнала и создания изображений. Тем не менее, SD-ОКТ значительно превосходит по своим качествам первую генерацию – Time Domain (TD) ОКТ, которая при визуализации может использовать только несколько десятков В-сканов. Все три генерации могут измерять центральную толщину сетчатки (ЦТС), но TD-ОКТ делает это с большей погрешностью по причине более часто встречающегося смещения от фовеальной зоны и меньшего количества В-сканов. Стоит отметить, что ЦТС является важным показателем оценки активности болезни, ее прогрессии или ответа на терапию, хотя и показывает довольно слабую корреляцию с максимально скорректированной остротой зрения пациента ($r=0,34-0,41$) [33]. SS- и SD-генерации позволяют получать более детальные изображения характерных проявлений ДМО, таких как серозная отслойка нейроэпителия, кистозный интратетинальный отек, разрушение или изменение толщины слоев сетчатки, дезорганизация внутренних слоев сетчатки и состояние витреомакулярного интерфейса. Также на данных приборах можно получить визуализацию ответа сетчатки на локальную деструкцию, вызванную лазерной коагуляцией [34]. Как бы то ни было, именно TD-ОКТ была использована в III фазе самых больших клинических исследований по оценке эффективности анти-VEGF-терапии, таких как RIDE/RISE [35], RESTORE [36–39], DRCR.net protocol I [40]. Только небольшое количество клинических исследований использовало SD-ОКТ (VIVID DME/VISTA DME [41], DRCR.net protocol T [42], RETAIN [43]). Новые режимы ОКТ, такие как ОКТ-А и ОКТ-Допплер позволяют визуализировать сосудистые структуры и выявлять зоны неперфузии, однако им по-прежнему не хватает возможности выявлять точки ликеджа [44].

Таким образом, классическое ОКТ является оптимальным методом для скрининга, классификации, мониторинга и оценки эффективности лечения при ДМО. ОКТ отлично визуализирует характерные признаки ДМО, включая те, что определяются у впервые выявленных пациентов, пациентов с персистирующим ДМО и разрешившимся ДМО. Это – субретинальная жидкость («пустое» пространство между пигментным эпителием и нейросетчаткой), интратетинальные кисты (минимально рефлективные круглые или овальные пространства в нейросенсорной сетчатке), дезорганизация внутренних слоев сетчатки [45], изменения в линиях внутренних и наружных сегментов фоторецепторов, изменения внутренней пограничной мембраны [46], микроаневризмы, твердые эксудаты [47], эпиретинальный фиброз, изменения толщины хориоидеи [48], витреомакулярные тракции [49].

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ – АНГИОГРАФИЯ

Классическая ОКТ произвела настоящую революцию в офтальмологии за последние 10–20 лет. Развитие ОКТ-технологии привело к появлению нескольких новых перспективных методов. Одним из таких методов стала ОКТА, которая быстро завоевала клиническое признание с момента одобрения FDA (Food & Drug Administration) во второй половине 2016 г. [50]. ОКТА демонстрирует многообещающие возможности, поскольку стандартное ОКТ не может оценивать некоторые сосудистые параметры, имеющие важное прогностическое значение. Это и ширина фовеальной аваскулярной зоны, и степень фовеальной ишемии. Однако ОКТА позволяет выполнять подобные измерения [24–30].

ОКТА базируется на интерпретации изменений в сигнале по причине неравномерного отражения от движущихся клеток крови внутри сосуда.

Сигналы, исходящие от неподвижных тканей, остаются постоянными, а отраженные от движущихся частиц крови – переменными. Разница при наложении данных сигналов и является ключевым моментом работы данной технологии [51].

В настоящий момент уже показано, что ОКТА-изображения отлично помогают при диагностике различной макулярной сосудистой патологии, включая ДРП, окклюзию центральной вены сетчатки, возрастную макулярную дегенерацию [52–55], а также макулярные телеангиоэктазии [56]. ОКТА способна визуализировать как поверхностное сосудистое сплетение сетчатки, так и глубокое [57], в отличие от ФАГ, визуализирующей только поверхностное. Таким образом, ОКТА дает всеобъемлющее представление о тяжести ишемии, отлично показывая неперфузируемые участки сетчатки [58]. ОКТА способна выявлять интратретинальные микрососудистые аномалии, а также экстратретинальную неоваскуляризацию (диска и других областей глазного дна) [60]. Стоит отметить, что по сравнению с ФАГ, именно способность четко разграничивать зоны неперфузии является важным преимуществом данной технологии в рамках мультимодальной диагностики при диабетической ретинопатии. Как отмечает Spraidе и соавт., ОКТА выявляет зоны кистоза, которые коррелируют с зонами запустевшего кровотока. Авторами было замечено, что зоны снижения кровотока, соответствующие кистам, выявляемые на ОКТА, больше, чем размер кист, выявляемых при помощи ОКТ [59]. Способность ОКТА анализировать внутреннее ретинальное сплетение уже задала тон ряду исследований. Например, Hasegawa и соавт. с помощью метода ОКТА провели исследование пациентов с ДМО, выявившее связь между распределением микроаневризм и макулярным отеком [32]. Было установлено, что в зонах отека микроаневризм статистически значимо ($91,3 \pm 9,1\%$) располагались преимущественно во внутреннем сплетении. Плотность расположения микроаневризм по результатам исследования составила $1,71/\text{мм}^2$ и $0,17/\text{мм}^2$ во внутреннем и наружном сплетениях соответственно. Была также выявлена статистически значимая корреляция ($r=0,63$; $P<0,001$) между плотностью распределения микроаневризм во внутреннем сплетении и объемными характеристиками самого отека [59]. Еще одним интерес-

ным выводом явилось изучение изменений плотности капиллярного русла в глубоком сосудистом сплетении у пациентов с разными стадиями ДР. У пациентов с легкой формой непролиферативной ДР уменьшение сосудистой плотности наблюдалось именно во внутреннем сосудистом сплетении и лишь затем, по мере прогресса заболевания, обнаруживалось в поверхностном сосудистом сплетении [52]. Плотность сосудов статистически значимо снижалась в обоих сплетениях при продвинутой стадии непролиферативной ДР (НПДР) [55, 58]. Прогрессирующее снижение плотности капилляров внутреннего сосудистого сплетения было обнаружено у 25–23% пациентов с легкой формой НПДР, 20,16% с умеренной НПДР и у 11,16% пациентов с тяжелой НПДР [55]. У пациентов с НПДР в отсутствие ДМО острота зрения коррелировала с количеством зон сниженной перфузии в глубоком сосудистом сплетении [59]. Зоны капиллярной неперфузии были значительно увеличены в обоих сплетениях у пациентов с ДР по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов [50].

В исследовании, изучавшем пациентов с ДМО, во всех случаях была зафиксирована потеря регулярного сосудистого паттерна в глубоком сосудистом сплетении [57]. Зоны сниженной плотности были зафиксированы вокруг интратретинальных кистозных полостей в 71% случаев в наружном сосудистом сплетении и в 96% случаев во внутреннем сосудистом сплетении. Зафиксированные у пациентов с ДМО микроаневризмы были более плотными в глубоком сосудистом сплетении по сравнению с микроаневризмами в поверхностном [51]. Плотность микроаневризм значительно коррелировала с высотой и диффузностью отека у пациентов, участвовавших в данном исследовании. Значительное увеличение фовеолярной аваскулярной зоны и снижение плотности капилляров также было обнаружено у пациентов с ДМО по сравнению с пациентами без отека. Зоны неперфузии значительно коррелировали топографически с зонами кистозного отека у пациентов с ДМО в данном исследовании [30].

Сравнивая возможности ОКТА и ФАГ, следует отметить, что основным преимуществом ОКТА является возможность оценивать сосудистое ложе сетчатки в ее различных слоях, фокусируясь на разной глубине. Это позволяет оценить диабетическое поражение послойно. И все же, на сегодняшний день ФАГ является более употребимым методом, позволяющим оценить морфологическое поражение микрососудистого русла перед началом лечения, контролировать его успешность и ответ на терапию. Это может измениться в ближайшем будущем, поскольку проведено и проводятся множество исследований, направленных на более глубокую интерпретацию ОКТА, а сама технология продолжает активно развиваться. Основным недостатком технологии является недостаточная способность визуализировать морфологические повреждения и медленную перфузию. Кроме того, ФАГ позволяет визуализировать и оценивать периферические зоны сетчатки, используя преимущества широкопольной технологии визуализации. Широкопольная ангиография показывает зоны периферической ишемии, а также дает возможность оценки сосудистых изменений сетчатки в этих отдаленных зонах. Периферическая сетчатка является мощным продуцентом VEGF-фактора

и провоспалительных цитокинов, которые могут стать инициаторами возникновения экссудативного процесса в макулярной зоне. Топографически ориентированная коагуляция этих зон позволяет зачастую повернуть вспять патологический процесс высвобождения этих факторов ангиогенеза и значительно улучшить морфологическое и/или функциональное состояние центральной сетчатки [31, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современная мультимодальная диагностика дает широкий спектр возможностей для качественного и максимально эффективного ведения пациента с диабетическим поражением органа зрения, позволяет оценить тяжесть состояния, прогноз, а главное – подобрать наиболее правильную и подходящую тактику лечения. Внедрение новых перспективных методов неинвазивных исследований, таких как ОКТА, открывает новые горизонты в диагностических возможностях врача-офтальмолога. Следует отметить, что ОКТА является стремительно развивающейся технологией, быстро устраняющей свои слабые места и недостатки. Быстрота и простота выполнения данного исследования делает этот метод удобным для врача-клинициста, что, наряду с его высокой информативностью, позволяет говорить, что этот метод становится одним из ключевых в офтальмологической практике при ведении пациента с ДМО. Однако не следует умалять достоинства и сильные стороны других методов исследований, от классической офтальмоскопии до проверенной временем ФАГ. Каждое из этих исследований позволяет выявить наличие ДМО, но именно правильное сочетание диагностического

алгоритма в рамках мультимодальной диагностики позволяет получить развернутую, полноценную и исчерпывающую картину патологического процесса у пациента. Широкие цифровые возможности диагностических методов, возможность архивирования и формирования структурированных баз больших данных открывает и новые возможности в компьютерном моделировании. На сегодняшний день стремительно набирают ход и методы построения самообучающихся алгоритмов («Искусственный интеллект»), которые позволяют на основе сформированной репрезентативной базы данных решать задачи помощи клиницисту в диагностической и лечебной работе. Офтальмологическая практика не является исключением. Например, в 2016 г. FDA выдало разрешение на использование в практике программного обеспечения автоматически градирующего ДР на основе цифровой фундусфоторегистрации. Данные методики в перспективе могут значительно уменьшить количество врачебных ошибок, повысить эффективность и скорость скрининга, а также улучшить общепринятые методы лечения пациентов, в том числе с ДМО.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Дога А.В. – научное редактирование; Володин П.Л. – научное редактирование; Иванова Е.В. – научное редактирование; Никитин О.И. – написание текста; Буряков Д.А. – научное редактирование; Авакян Ф.А. – написание текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Трахтенберг Ю.А., Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Воробьева И.В. Антиоксидантная терапия непролиферативной диабетической ретинопатии // *Врач*. — 2006. — №11. — С. 36–39. [Trakhtenberg YuA, Ametov AS, Demidova TYu, Vorob'eva IV. Antioxidantnaya terapiya neproliferativnoy diabeticeskoy retinopatii. *Vrach*. 2006;(11):36-39. (In Russ.)]
2. White NH, Sun W, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes*. 2010;59(5):1244-1253. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1216>
3. Bhagat N, Grigorian R, Tutela A, Zarbin M. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):1-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.10.001>
4. Балашевич Л.И. Глазные проявления диабета. — СПб.: МАПО, 2004. — 382 с. [Balashevich LI. Glaznye proyavleniya diabeta. Saint Petersburg: Medical Academy of Post-Graduate Education; 2004. 382 p. (In Russ.)]
5. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия. — СПб.: Человек, 2012. — 336 с. [Balashevich LI, Izmaylov AS. Diabeticeskaya oftal'mopatiya. Saint Petersburg: Chelovek; 2012. 336 p. (In Russ.)]
6. Haller JA, Schachat AP. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema. *Advanced studies in ophthalmology*. 2007;4(7):178-190.
7. Романенко И.А., Черкасова В.В., Егоров Е.А. Диабетический макулярный отек. Классификация, клиника, лечение // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. — 2010. — Т. 11. — №1. — С. 30–32. [Romanenko IA, Cherkasova VV, Egorov EA. Diabetic macular edema. Classification, clinic, treatment. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2010;11(1):30-32. (In Russ.)]
8. Bernardes R, Dias J, Cunha-Vaz J. Mapping the human blood-retinal barrier function. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2005;52(1):106-116. doi: <https://doi.org/10.1109/TBME.2004.839801>
9. Gardner TW, Aiello LP. Pathogenesis of diabetic retinopathy. In: Flynn HW, Smiddy WE. Diabetes and ocular disease: past, present and future therapies. Ophthalmology monographs. N-Y; 2000. P. 49-70.
10. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1142-1150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.01.011>
11. Stefánsson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(4):364-380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.04.005>
12. Bhagat N, Grigorian R, Tutela A, Zarbin N. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1):1-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.10.001>
13. Vujosevic S, Casciano M, Pilotto E, et al. Diabetic macular edema: fundus autofluorescence and functional correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(1):442-448. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5588>
14. Vujosevic S, Pilotto E, Bottega E, et al. Retinal fixation impairment in diabetic macular edema. *Retina*. 2008;28(10):1443-1450. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318183571e>
15. Wiroszko B, Wong TY, Simo R. Vascular endothelial growth factor and diabetic complications. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(6):608-621. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.09.002>
16. Virgili G, Menchini F, Murro V, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;6(7):CD008081. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008081.pub2>

17. Luo X, Frishman LJ. Retinal Pathway Origins of the Pattern Electroretinogram (PERG). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):8571-8584. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8376>
18. Park HY, Kim IT, Park CK. Early diabetic changes in the nerve fibre layer at the macula detected by spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(9):1223-1228. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.191841>
19. Peng PH, Lin HS, Lin S. Nerve fibre layer thinning in patients with preclinical retinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2009;44(4):417-422. doi: <https://doi.org/10.3129/i09-112>
20. Sakata K, Funatsu H, Harino S, et al. Relationship of macular microcirculation and retinal thickness with visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(11):2061-2069. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.003>
21. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., и др. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №4. — С. 263–269. [Bikbov MM, Fayzrahmanov RR, Zaynullin RM. Macular oedema as manifestation of diabetic retinopathy. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):263–269. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM8328>
22. Kylstra JA, Brown JC, Jaffe GJ, et al. The importance of fluorescein angiography in planning laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1999;106(11):2068-2073. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(99\)90485-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90485-2)
23. Bresnick GH. Diabetic macular edema: A review. *Ophthalmology*. 1986;93:989-997. doi: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(86\)33650-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(86)33650-9)
24. Carpineto P, Mastropasqua R, Marchini G, et al. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(5):671-676. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307330>
25. Hwang TS, Jia Y, Gao SS, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina*. 2015;35(11):2371-2376. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000716>
26. Hwang TS, Gao SS, Liu L, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(4):367-373. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5658>
27. Shahlaee A, Pefkianaki M, Hsu J, Ho AC. Measurement of foveal avascular zone dimensions and its reliability in healthy eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016;161:50-55.e51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.09.026>
28. Takase N, Nozaki M, Kato A, et al. Enlargement of foveal avascular zone in diabetic eyes evaluated by en face optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2377-2383. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000849>
29. Bradley PD, Sim DA, Keane PA, et al. The evaluation of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(2):626-631. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18034>
30. Couturier A, Mane V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2384-2391. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000859>
31. 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):185-122. doi: <https://doi.org/10.1159/000458539>
32. Kozak I, El-Emam SY, Cheng L, et al. Fluorescein angiography versus optical coherence tomography-guided planning for macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Retina*. 2014;34(8):1600-1605. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000120>
33. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144-1167. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305702>
34. Gerendas B, Simader C, Deak G, et al. Morphological parameters relevant for visual and anatomic outcomes during anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in the RESTORE trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:1791-1791.
35. Bolz M, Kriechbaum K, Simader C, et al. In vivo retinal morphology after grid laser treatment in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(3):538-544. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.035>
36. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.039>
37. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The restore study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.031>
38. Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0.5 mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2004-2012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.02.019>
39. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1045-1053. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.11.041>
40. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077.e1035. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.031>
41. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-2254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.006>
42. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1193-1203. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414264>
43. Prunte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):787-795. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307249>
44. Pecen PE, Smith AG, Ehlers JP. Optical Coherence Tomography Angiography of Acute Macular Neuroretinopathy/Paracentral Acute Middle Maculopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Dec; 133(12): 1478–1480. doi: [10.1001/jamaophthalmol.2015.4100](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.4100)
45. Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1309-1316. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2350>
46. Shin HJ, Lee SH, Chung H, Kim HC. Association between photoreceptor integrity and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(1):61-70. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1774-x>
47. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(5):914-920. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.039>
48. Gerendas BS, Waldstein SM, Simader C, et al. Three-dimensional automated choroidal volume assessment on standard spectral-domain optical coherence tomography and correlation with the level of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):1039-1048. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.08.001>
49. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-1806
50. Kashani AH, Chen C-L, Gahm JK, et al. Optical coherence tomography angiography: a comprehensive review of current methods and clinical applications. *Prog Retin Eye Res*. 2017;60:66-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.07.002>
51. Chen CL, Gahm JK, Zheng F. Optical Coherence Tomography Angiography: A Comprehensive Review of Current Methods and Clinical Applications.
52. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography in a diabetic retinopathy: A prospective study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):35-44.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.04.021>
53. Chen CL, Wang RK. Optical coherence tomography based angiography [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2017;8(2):1056-1082. doi: <https://doi.org/10.1364/BOE.8.001056>

54. Campbell JP, Zhang M, Hwang TS, et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* 2017;7:42201. doi: <https://doi.org/10.1038/srep42201>
55. Chalam KV, Sambhav K. Optical coherence tomography angiography in retinal diseases. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016;11(1):84-92. doi: <https://doi.org/10.4103/2008-322X.180709>
56. Thorell M, Zhang Q, Huang Y, et al. «Swept-source OCT angiography of macular telangiectasia type 2. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45(5):369-380. doi: <https://doi.org/10.3928/23258160-20140909-06>
57. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ, et al. Volume-rendering optical coherence tomography angiography of macular telangiectasia type 2. *Ophthalmology.* 2015;122(11):2261-2269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.07.025>
58. Nemiroff M, Kuehlewein, Rahimy E, et al. Assessing deep retinal capillary ischemia in paracentral acute middle maculopathy by optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016;162:121-132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.10.026>
59. Moysidis SN, Koullis N, Ameri H, et al. Multimodal imaging of geographic areas of retinal darkening. *Retin Cases Brief Rep.* 2015;9(4):347-351. doi: <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000231>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Никитин Олег Игоревич**, аспирант [**Oleg I. Nikitin**, PhD student]; адрес: Россия, 127486 Москва, Бескудниковский бульвар, д. 59а [address: 59A, Beskudnikovsky Blvd, Moscow 127486, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-415>; elibrary SPIN: 5831-5981; e-mail: olegnikitin@mail.ru

Дога Александр Викторович, д.м.н., проф. [Alexander V. Doga, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2519-8941>; eLibrary SPIN: 6460-1726; e-mail: alexander_doga@hotmail.com

Володин Павел Львович, д.м.н. [Pavel L. Volodin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1460-9960>; eLibrary SPIN: 9296-0976; e-mail: plvmd@yandex.ru

Иванова Елена Владимировна, к.м.н. [Elena V. Ivanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9044-3400>; eLibrary SPIN: 5002-2460; e-mail: elena-mntk@yandex.ru

Буряков Дмитрий Анатольевич, к.м.н. [Dmitry A. Buryakov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4528-1446>; eLibrary SPIN: 9061-8183; e-mail: buryakov.da@gmail.com

Авакян Флора Артуровна, ординатор [Flora A. Avakyan, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-3684>; elibrary SPIN: 8125-9026; e-mail: avakyan.flora@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дога А.В., Володин П.Л., Иванова Е.В., Буряков Д.А., Никитин О.И., Авакян Ф.А. Современные подходы к диагностике диабетического макулярного отека // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №3. — С. 260-266. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12115>

TO CITE THIS ARTICLE:

Doga AV, Volodin PL, Ivanova EV, Buryakov DA, Nikitin OI, Avakyan FA. Modern approaches to diabetic macular edema diagnostics. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(3):260-266. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12115>