

# Перспективы лечения диабетической ретинопатии: воздействие на фактор роста эндотелия

А.Г. Кузьмин, О.М. Смирнова, Д.В. Липатов, М.В. Шестакова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, сосудистый фактор роста эндотелия, диабетический макулярный отек

Kuz'min A.G., Smirnova O.M., Lipatov D.V., Shestakova M.V.

**Prospects for the treatment of diabetic retinopathy: Modulation of endothelial growth factor (Review of the literature)**

**Key words:** diabetes mellitus, diabetic retinopathy, vascular endothelial growth factor, diabetic macular oedema

Диабетическая ретинопатия остается важной проблемой для здравоохранения, поскольку у большинства пациентов, страдающих сахарным диабетом, отмечается ухудшение зрения. Проводимое традиционное лечение (компенсация углеводного обмена и лазерная коагуляция сетчатки) не всегда предотвращает прогрессирующее снижение зрительных функций. С момента выявления участия ростовых факторов в патогенезе ретинопатии начато клиническое применение лекарственных препаратов, блокирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста. Комбинированное лечение с применением средств, направленных на блокирование различных звеньев патогенеза, является более эффективным и имеет лучший отдаленный прогноз. Однако до настоящего времени не проведены крупные многоцентровые исследования с целью изучения не только эффективности, но и безопасности такого длительного лечения.

Несмотря на достижения в развитии современной офтальмологии, диабетическая ретинопатия (ДР) остается ведущей причиной слепоты и прогрессирующего снижения зрения у больных сахарным диабетом (СД) в возрасте менее 40 лет. В мире отмечается постоянный рост заболеваемости СД и увеличивается распространенность ДР: почти у всех больных СД1 и более чем у половины лиц с СД2 развивается ДР [1]. Диабетический макулярный отек (ДМО) – серьезное офтальмологическое осложнение, встречающееся наряду с ДР, но чаще возникающее у лиц с СД2. ДМО редко вызывает слепоту, однако сопровождается значительным снижением центрального зрения и почти всегда присутствует при выявлении пролиферативной ДР у лиц с СД2.

Основными принципами лечения ДР являются компенсация углеводного обмена и лазерная коагуляция (ЛК) сетчатки. Своевременно проведенное лазерное лечение предотвращает дальнейшее развитие патологического процесса в сетчатке [2], однако оно не всегда бывает эффективным. Во-первых, ЛК связана с гибелью ретиноцитов под действием светового и теплового облучений и может привести к ухудшению цветоощущения и сумеречного зрения, что ограничивает проведение повторных сеансов лечения. Во-вторых, сама методика требует наличия прозрачных сред глаза (роговицы, хрусталика и стекловидного тела), в то время как у больных диабетом часто имеются витреальные и ретинальные кровоизлияния, отслойка сетчатки, у них раньше и быстрее развивается помутнение хрусталика [3]. В-третьих, есть случаи тяжелого течения ДР, при которых, несмотря на проведение своевременного и адекватного лечения, прогрессивно снижается зрение.

В связи с этим в последнее время активно разрабатываются и внедряются новые методы консервативного лечения ДР, применение которых в сочетании со стандартным лечением улуч-

шает отдаленный прогноз. В клинической практике стали доступны средства, блокирующие сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), являющийся ключевым звеном в механизме как неоваскуляризации, так и сосудистой гиперфилтрации в сетчатке. Рассмотрение патофизиологического и физиологического действия VEGF может ответить на вопрос о потенциальной эффективности и целесообразности применения, возможных нежелательных осложнениях использования ингибиторов VEGF, которые могут представлять угрозу для пациентов с СД.

## Роль ростовых факторов в патогенезе диабетической ретинопатии

Главным фактором развития и прогрессирования ДР является хроническая гипергликемия. Доказательством этого служит известный факт, что компенсация углеводного обмена приводит к предотвращению прогрессирования ретинопатии, а снижение уровня гликированного гемоглобина на 1% уменьшает риск тяжелого снижения зрения на 25% [4, 5]. Гипергликемия, в свою очередь, запускает целый спектр различных патофизиологических, биохимических и молекулярно-генетических механизмов, которые реализуются в появлении диабетических изменений в сетчатке.

Глюкозо-опосредованное повреждение эндотелиальных клеток сосудов сетчатки (посредством окислительного стресса, активации полиолового шунта, накопления конечных продуктов гликирования и липидных нарушений) активирует различные механизмы, усиливающие секрецию цитокинов, ростовых факторов и белков экстрацеллюлярной матрикса, приводящих к клеточной дисфункции, гибели или апоптозу. Было установлено, что у больных СД уже на ранних этапах болезни нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация, степень нарушения которой коррелирует с компенсацией углеводного обмена. Повреждение эндотелия микрососудистого русла имеет важное значение не только в развитии ДР, но и диабетической нефропатии, кардио-патии и нейропатии. Эндотелиальная дисфункция проявляется в преобладании вазоконстрикторных влияний, сопровождается повышением секреции эндотелина-1, молекул адгезии и провоспалительных цитокинов (интерлейкинов, фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), снижением выработки NO и усилением адгезии тромбоцитов. Вышеперечисленные патофизиологические изменения приводят к запустеванию сосудов, гибели перicyтов, гиперфилтрации плазмы из сосудистого русла и кровоизлияниям, что в конечном итоге вызывает гипоксию сетчатки.

В ответ на гипоксическое повреждение в клетках сетчатки повышается внутриклеточная концентрация специфического белка, регулирующего транскрипцию генов, HIF-1 (подобная

Таблица 1

Эффективность исследуемых препаратов и риск побочных эффектов								
Препарат	Клиническое исследование	п/длительность	Доза (мг)	Эффективность <sup>а</sup> (%)	Сердечно-сосудистые события <sup>б</sup> (%)	Гипертензия (%)	Протеинурия (%)	Кровотечения (%)
Пегаптаниб	VISION [15]	1186 / 1 год	0,3; 1,3	70 vs 55	6 vs 6	10 vs 10		2 vs 3
Ранибизумаб	MARINA [16]	716 / 2 года	0,3; 0,5	92 vs 53	4,6 vs 3,8	17 vs 16	нет/↑	9 vs 5
Ранибизумаб	ANCHOR [17]	423 / 1 год	0,3; 0,5	96,4 vs 64,3	4,3 vs 2,1	4 vs 8	нет/↑	6 vs 2
Ранибизумаб	FOCUS [18]	162 / 1 год	0,5	90,5 vs 68	8,6 vs 5,4		–	–

<sup>а</sup> первичная конечная точка, доля участников, потерявших менее 15 букв от прежней остроты зрения (пролеченные vs плацебо,  $p < 0,0001$ );

<sup>б</sup> включая инсульт.

защитная физиологическая реакция описана практически для всех клеток) [6]. Повышение концентрации HIF-1 внутри клетки приводит к усилению транскрипции гена VEGF, который, выделяясь в межклеточный матрикс, действует непосредственно на эпителий, обеспечивая регенерацию и стимулируя пролиферацию, образование новых сосудов.

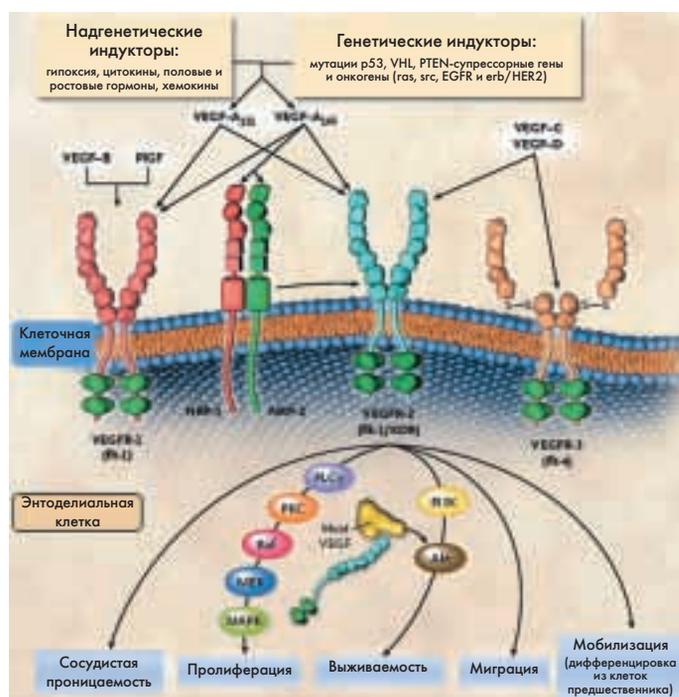
### Сосудистый эндотелиальный фактор роста в норме и патологии

Впервые VEGF был выделен в 1983 году, как фактор способствующий увеличению сосудистой проницаемости в опухолях [7]. VEGF относится к семейству гомодимерных гликопротеинов, сходный по структуре с фактором роста тромбоцитов, и связывается с пятью типами рецепторов с тирозин-киназной активностью. Множество физиологических и патологических процессов, связанных с нарушениями в системе VEGF-VEGF-R, включают эмбриогенез, регулирование репродуктивной функции у женщин, беременность, заживление ран, рост опухолей, развитие ДР и ишемических болезней.

Наиболее изучен в настоящее время VEGF-A, который существует в различных изоформах VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>189</sub>, VEGF<sub>206</sub>, образующихся в результате альтернативного сплайсинга единственного гена VEGF-A, содержащего 8 экзонов. Основной биологический эффект VEGF опосредуется через взаимодействие с рецептором VEGF-R<sub>2</sub>. Рецептор VEGF-R<sub>2</sub> относится к группе трансмембранных тирозиновых киназ, активация которого запускает целый ряд разнообразных механизмов, приводящих к усилению транскрипции генов, участвующих в процессах пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, обеспечивая их выживаемость и сосудистую проницаемость. Так, пострецепторная активация Raf и MAPK киназ посредством димеризации рецептора приводит к усилению синтеза белка, клеточному росту и пролиферации. Активация протеинкиназы C (ПКК), в свою очередь, ассоциирована с повышением клеточной проницаемости и усилением миграции. Через инозитол-фосфат-3-киназный путь под действием VEGF опосредуется выживаемость и клеточная репарация (рис. 1) [8].

Короткая изоформа VEGF<sub>121</sub> легко растворима, длинная форма VEGF<sub>189</sub> и VEGF<sub>206</sub> содержат гепарин-связывающий домен и существуют в виде нерастворимых внеклеточных форм, связанных с компонентами экстрацеллюлярного матрикса. VEGF<sub>165</sub> обладает сочетанием данных свойств и, хотя молекула легко растворима, значительная часть связана с клеточной поверхностью либо внеклеточным матриксом.

VEGF<sub>165</sub>, наиболее часто экспрессируемая изоформа, имеет оптимальные характеристики биодоступности, сочетающиеся с биологическим эффектом. В эксперименте на мышах [9] показано, что абсолютный и относительный уровень VEGF<sub>164</sub> (аналогичный VEGF<sub>165</sub> у людей) повышается в большей степени при патологической неоваскуляризации, чем при физиологической. Интравитреальное введение селективного блокатора VEGF<sub>165</sub> значительно подавляло патологическую



PKC – протеинкиназа C;  
MAPK – MAP-киназа  
MEK – MEK-киназа  
PLC γ – фосфолипаза C-γ

PI3K – фосфоинозитол 3-киназа  
Akt – белок из семейства протеинкиназы B  
Raf – Raf-белок

Рис. 1. VEGF и рецепторы к VEGF (по Robert S., Kerbel Ph.D., 2008)

кую неоваскуляризацию, в то время как либо незначительно, либо вовсе не влияло на физиологическую неоваскуляризацию. В противоположность этому, применение растворимого 1-Fc протеина рецептора VEGF (в дозе 1 нг), который блокирует все типы VEGF, привело к значимому подавлению патологической и физиологической неоваскуляризации. Таким образом, по крайней мере в эксперименте, установлена ведущая роль VEGF<sub>165</sub> в развитии патологической, но не физиологической неоваскуляризации.

VEGF необходим также для процессов эмбриогенеза и раннего постнатального ангиогенеза. У взрослых VEGF в сосудистой стенке действует на разных уровнях: как фактор, обеспечивающий выживание эндотелиальных клеток, усиливает сосудистую проницаемость и действует как мощный вазодилататор [10]. В почках гломерулогенез и функционирование почечного гломерулярного фильтра находится под строгим (ген-зависимым) контролем VEGF. VEGF также участвует в регенерации мышечных клеток, ремоделировании миокарда и эндохондральном костеобразовании; он действует как хемоаттрактант, мобилизующий эндотелиальные клетки костного мозга.



Рис. 2. Возможные системные последствия подавления VEGF

Помимо физиологического действия VEGF имеет и другие эффекты, которые, хотя и запускаются определенными патогенетическими механизмами, являются полезными. Они способны индуцировать образование коллатерального кровообращения, которое необходимо для выживания клеток под действием гипоксии, и улучшать трофику в процессе заживления ран. В последние годы, помимо сосудистых эффектов VEGF, выявлены дополнительные, нейротрофические и нейропротективные эффекты. Были обнаружены соответствующие рецепторы на нейронах как центральной, так и периферической нервной системы, и астроцитах.

При диабете действие VEGF, секретируемого клетками ретинального пигментного эпителия, проявляется в росте новообразованных сосудов и усилении отека сетчатки. Для СД 1 более характерно развитие ПДР с появлением неоваскуляризации, в то время как при СД 2 чаще отмечается отек сетчатки с потерей центрального зрения при вовлечении в патологический процесс субмакулярной области.

### Ингибиторы VEGF

История разработки и использования этих препаратов начинается с их применения в онкологии. В настоящее время анти-VEGF с успехом применяются в качестве адъювантного лечения при метастазах опухолей. Ингибиторы VEGF – это моноклональные антитела, которые селективно связываются с VEGF, блокируя его действие. Они подавляют неоангиогенез в опухолях, лишая их возможности к дальнейшему росту. Полученные за последнее время данные об участии VEGF в развитии ДР позволили предложить анти-VEGF в качестве консервативного лечения ДР. В клинической практике доступно несколько лекарственных препаратов, блокирующих биологическое действие VEGF: пегаптаниб (селективный ингибитор VEGF<sub>165</sub>), ранибизумаб и бевацизумаб (блокаторы всех изоформ VEGF).

**Пегаптаниб** (макуген, Eyetech Pharmaceuticals/Pfiser) – это связанный с полиэтиленгликолем нейтрализующий РНК-аптамер<sup>1</sup>, обладающий максимально высоким аффинитетом к VEGF<sub>165</sub>. Как было показано в эксперименте на грызунах, интравитреальное применение пегаптаниба значительно подавляет лейкостаз, патологическую ретинальную неоваскуляризацию и VEGF-опосредованную клеточную гиперфильтрацию [11]. FDA (Food and Drug Administration) США одобрил применение пегаптаниба в лечении отечной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в декабре 2004 г.

**Ранибизумаб** (люцентис, Genentech/Roche) был специально разработан для предотвращения неоваскуляризации при ВМД путем изменения структуры крысиных длинноцепочечных моноклональных антител mAb A.4.6.1, направленных против VEGF-A. Ранибизумаб в отличие от пегаптаниба связывает и подавляет биологический эффект всех изоформ VEGF человека. В экспериментальной модели лазер-индуцированной

хориоидальной неоваскуляризации у нечеловекообразных обезьян интравитреальное введение ранибизумаба подавляло возникновение новых сосудов и уменьшало сосудистую проницаемость существующих сосудов [12]. FDA одобрил применение ранибизумаба при отечной ВМД в июне 2006 г.

**Бевацизумаб** (авастин, Genentech/Roshe) был создан из мышиных антител к VEGF mAb A.4.6.1. Подобно ранибизумабу, он связывает все изоформы VEGF. Однако в то время, как ранибизумаб является фрагментом иммуноглобулина с молекулярной массой 48 кДа, бевацизумаб – это целая молекула антитела с массой 149 кДа, обладающая соответственно двумя сайтами связывания антигена [13]. Бевацизумаб изначально был создан для системного применения при колоректальном раке и был разрешен FDA к применению для лечения метастатического поражения колоректального рака в феврале 2004 г. Несмотря на недостаточное количество проведенных рандомизированных исследований, интравитреальное введение бевацизумаба используется для лечения неоваскуляризации при ВМД, но оно пока не одобрено официальными органами.

### Результаты клинических исследований применения анти-VEGF препаратов

**Системное внутривенное применение.** Внутривенные инфузии бевацизумаба используют в качестве дополнительного лечения у пациентов с раком молочной железы, почки и колоректальным раком.

Имеется лишь одно исследование внутривенного применения бевацизумаба при офтальмологической патологии, а именно, для лечения 18 пациентов с неоваскулярной ВМД [14]. В этом неконтролируемом исследовании применялась доза препарата в 5 мг/кг в 1, 2 или 3 инъекции, выполнявшиеся с интервалом 2 недели. В ходе исследования острота зрения повышалась уже через 2 недели от начала лечения и сохранялась на таком уровне спустя 24 недели наблюдения. В конце исследования было выявлено значительное уменьшение толщины сетчатки. И только 6 пролеченным пациентам в период наблюдения проводилось дополнительное лечение. Несмотря на впечатляющие результаты проведенного исследования, оно не было спланировано с целью выявления потенциальных побочных эффектов. Кроме того, из исследования исключались пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, протеинурией и получающие антикоагулянтную терапию. Поэтому низкий риск побочных эффектов не мог быть применен к общей популяции, в том числе и к пациентам с СД. Однако благодаря эффективности и практической значимости, системное применение ингибиторов VEGF, используя селективные блокаторы VEGF<sub>165</sub> (пегаптаниб в частности), заслуживает дальнейшего изучения в ходе крупного клинического исследования.

**Интравитреальное введение.** Крупные клинические исследования были выполнены среди лиц с ВМД с применением пегаптаниба и ранибизумаба. В табл. 1 представлены данные об эффективности исследуемых препаратов и рисках побочных эффектов, выявленных в ходе данных исследований.

Установлено, что пегаптаниб менее эффективен, чем ранибизумаб, но его применение связано с меньшим риском нежелательных последствий. Три центральных исследования применения ранибизумаба сообщают об увеличении частоты сердечно-сосудистых событий, включая инсульт, и кровотечения по сравнению с группой плацебо, хотя данное повышение было статистически незначимо.

Вопреки положительным моментам, есть два аспекта, требующие уточнения. Во-первых, эти исследования изначально не имели цели выявить минимальные различия в сте-

<sup>1</sup> Аптамеры – химически синтезированные и измененные олигонуклеотиды, содержащие одиночную цепь нуклеиновых кислот, принимая трехмерную конфигурацию, связываются с высокой специфичностью и аффинитетом к молекуле-мишени. Важная особенность аптамеров состоит в том, что в отличие от многочисленных рекомбинантных белков, они в большей степени не иммуногенны.

### А. Диабетический макулярный отек (ДМО)

#### лечение:

локальный или диффузный ДМО – фокальная или решетчатая ЛК сетчатки;  
диффузный выраженный ДМО – интравитреальные препараты ± ЛК сетчатки;  
рецидивирующий ДМО – повторные курсы ЛК сетчатки + интравитреальное введение триамцинолона или ингибиторов VEGF;  
рефрактерный ДМО, резистентный к ЛК сетчатки и интравитреальному введению препаратов, pars-plana витрэктомией с удалением задней гиалоидной мембраны

### В. Прлиферативная диабетическая ретинопатия

#### лечение:

панретинальная ЛК сетчатки при прозрачных средах;  
витреальные кровоизлияния при отсутствии отслойки сетчатки – ингибиторы VEGF с последующей pars-plana витрэктомией;  
отслойка сетчатки – ингибиторы VEGF перед pars-plana витрэктомией с интравитреальным введением триамцинолона

### С. Сочетание пролиферативной ДР и ДМО

#### лечение:

интравитреальное введение ингибиторов VEGF и гиалуронидазы при кровоизлиянии в стекловидное тело;  
стандартная фокальная или решетчатая ЛК сетчатки

#### показания к хирургии:

не рассасывающиеся в течение 3–4 месяцев и/или рецидивирующие кровоизлияния;  
тракционная отслойка сетчатки

### Возможные нежелательные эффекты введения ингибиторов VEGF

#### Системные побочные эффекты.

АнтиVEGF вводятся непосредственно внутрь стекловидного тела через прокол склеры, но проникновение их в системный кровоток возможно. Это, в свою очередь, потенциально может привести к нежелательным системным проявлениям (рис. 2).

Лечение ингибиторами VEGF при ПДР и ДМО проводится длительно и требует зачастую повторных инъекций, продолжительное подавление VEGF в системном кровотоке; в связи с блокадой циркулирующего VEGF может привести к нежелательным реакциям, которые проявятся не сразу. Учитывая участие VEGF в контроле сосудистого тонуса и функционировании почечного фильтра, наиболее частые системные эффекты антиVEGF – это гипертензия и протеинурия. Повышение артериального давления является следствием повышения периферического сосудистого сопротивления в результате подавления выработки оксида азота (NO) эндотелиальными клетками, образование которого стимулируется VEGF через активацию NO-синтазы. Повышение артериального давления может быть также опосредовано повреждением почечной функции в результате длительного лечения антиVEGF. Протеинурия развивается в результате повреждения почечного фильтра. В эксперименте на мышцах было установлено, что фармакологическое блокирование VEGF приводит к потере фенестрации гломерулярных клеток, а гетерозиготная делеция гена VEGF в подоцитах проявляется повреждением клеточных связей подоцитов и эндотелия, потерей фенестрации, гибелью подоцитов, усилением пролиферации эндотелиальных клеток (эндотелиоз) и протеинурией [20]. Следовательно, и гипертензия, и протеинурия могут рассматриваться как маркеры, свидетельствующие о системном влиянии антиVEGF, которые чаще выявляются при применении последних для лечения онкологических заболеваний [21]. Другие потенциальные осложнения, наблюдаемые при применении антиVEGF, включают бесплодие, подавление регенерации мышечной ткани и ремоделирования миокарда, нарушение процесса заживления ран и формирования коллатерального кровообращения, желудочно-кишечные кровотечения.

Ангиогенез является важнейшим звеном в процессе заживления ран. Системное применение антиVEGF нарушает процесс заживления ран в результате нарушения образования новых сосудов и, возможно, нарушения реэпителизации [22]. Было установлено увеличение секреции VEGF при развитии ДР и диабетической нефропатии, в то время, как в миокарде у больных диабетом отмечается низкий уровень содержания VEGF и подавление экспрессии его рецептора. Возможно это приводит к недостаточному формированию коллатерального кровотока [23] и проявляется в повышении частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. Эти находки явно свидетельствуют о том, что больные диабетом могут быть более склонны к развитию миокардиальной ишемии при блокировании циркулирующего VEGF.

Желудочно-кишечные кровотечения – достаточно редкое, но жизнеугрожающее осложнение системного применения ингибиторов VEGF [24]. Описаны случаи перфорации, кровотечения,

пени риска побочных эффектов, поэтому большая выборка позволит оценить риск развития побочных системных эффектов. Например, одновременный анализ двух исследований MARINA и ANCHOR выявил значимое повышение риска кровотечений в группе леченных пациентов. Во-вторых, общая смертность по данным исследований была низкой (для среднего возраста участников, около 80 лет) в основном благодаря исключению из выборки пациентов с диагностированными ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В нескольких исследованиях сообщается о положительных результатах лечения пациентов с СД. В проспективном, двойном слепом, многоцентровом, дозо-зависимом, контролируемом исследовании, включающем 172 пациента с ДМО, участники, получавшие пегаптанитб, имели лучший зрительный прогноз к концу исследования (спустя 36 недель). Была установлена меньшая толщина центральной сетчатки и в меньшем проценте случаев потребовалось проведение дополнительного лазерного лечения [19]. Помимо этого, у большинства участников, имевших ретиальную неоваскуляризацию в начале исследования и получавших пегаптанитб, выявлена редукция неоваскуляризации в конце 36 недели. Неконтролируемые исследования с использованием ранибизумаба и бевацизумаба также выявили быструю редукцию ретиальной неоваскуляризации, улучшение зрительной функции и уменьшение отека сетчатки, даже в группе лиц, не ответивших на стандартное лечение.

Бевацизумаб в настоящий момент используется многими офтальмологами в качестве предоперационного лечения перед витрэктомией по поводу тяжелой ПДР. Между тем, необходимо проведение исследований, направленных не только на выявление положительного действия, но и на изучение возможных побочных системных эффектов, особенно среди лиц с СД.

Исходя из патогенеза ДР, для консервативного лечения предложены также и другие лекарственные средства, которые в настоящий момент проходят стадию клинических испытаний.

формирование абсцессов и дивертикулов желудочно-кишечного тракта в результате применения бевацизумаба. Механизмы появления кровотечения пока остаются нераскрытыми. У ряда больных возникали кровотечения другой локализации, включающие кровохарканье, кровавую рвоту, маточные и вагинальные кровотечения и кровоизлияния в головной мозг. Также был отмечен повышенный риск артериальных тромбо-эмболических осложнений, включающих инсульт, переходящие нарушения мозгового кровообращения, субарахноидальные кровоизлияния, инфаркт миокарда и стенокардию, особенно в группе больных старше 65 лет. Предрасположенность к тромбозу и кровотечениям при блокировании действия VEGF свидетельствует о множественном действии VEGF на сосудистую стенку и, возможно, систему свертывания крови. VEGF не только стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток, но и обеспечивает их выживание и межклеточную интеграцию, стимулируя выработку эндотелиальными клетками NO и простаглицлина и подавляя патологические изменения в клетках, апоптоз, нарушения свертывания и пролиферацию гладкомышечных клеток. Блокирование VEGF, таким образом, может уменьшить регенеративные способности клеток и привести к нарушению фосфолипидного состава мембран клеток и межклеточного матрикса, ведущих к тромбозу и кровотечениям [25].

Таким образом, возможные системные последствия применения ингибиторов VEGF (т.е. гипертензия, протеинурия, нарушения заживления ран и коллатерального кровообращения) могут быть особенно опасны у лиц с СД.

**Офтальмологические проявления.** Эндофталмит, повреждение хрусталика и отслойка сетчатки – наиболее частые офтальмологические осложнения антиVEGF-терапии, но их распространенность менее, чем 1,5% случаев на 1 человек-год. Серьезные осложнения, развивающиеся в результате интраокулярного введения препаратов, встречаются достаточно редко, кумулятивный риск может быть большим для лиц с диабетом, которые требуют повторного лечения в течение многих лет.

Помимо побочных эффектов самой интравитреальной инъекции, существуют другие потенциальные нежелательные эффекты, появление которых объясняется подавлением действия VEGF. Образованный ретинальными пигментными клетками VEGF обеспечивает жизнедеятельность хориокапилляров [26] (мелких сосудов хореоидеи) и обладает нейропротективным эффектом при ишемии сетчатки. Было установлено, что дозозависимое снижение количества ганглиозных клеток сопровождается применением антител, блокирующих все изоформы VEGF у крыс [27]. Более того, гибель клеток происходит раньше, чем появятся сосудистые изменения. Интересно, что если в качестве ингибитора VEGF применялся пегаптаниб, который не связывается с VEGF<sub>120</sub> (соответствует VEGF<sub>121</sub> у человека), не происходило уменьшения числа ретинальных ганглиозных клеток. Другие авторы не обнаружили у интравитреального применения бевацизумаба (блокирующего все известные формы VEGF) какого-либо токсического действия на ретинальные ганглиозные клетки [28]. Однако необходимо отметить, что хотя до настоящего времени не получено доказательств повреждающего действия на сетчатку, выявляемого при световой микроскопии, митохондриальное разрушение во внутреннем сегменте фоторецепторов (выявленное при электронной микроскопии) и усиление апоптоза было выявлено в эксперименте на кроличьих глазах после интравитреального введения бевацизумаба [29]. Введение бевацизумаба интравитреально значительно умень-

шало фенестрирование хориокапиллярных эндотелиальных клеток у приматов. Эти данные могут иметь клиническое значение, т.к. длительная нейтрализация ретинального VEGF может иметь неожиданные последствия, включающие потерю нейрональных ретинальных клеток и повышение риска нарушения хориокапилляров [30]. Разработка ингибиторов VEGF, которые блокируют патологические эффекты VEGF и одновременно сохраняют нейропротективное действие, продолжают, и это может стать значимым прорывом в обеспечении безопасности новых лекарств. По этой причине является необходимым изучение безопасности при длительном применении антиVEGF.

## Заключение

Интравитреальный способ введения антиVEGF препаратов используется как эффективный способ доставки лекарства непосредственно к сетчатке. Предварительные результаты лечения пациентов с ВМД, ДМО и пролиферативной ДР убедительные и обнадеживающие. Однако интравитреальная инъекция – инвазивная процедура, связанная с потенциальным риском кровотечения, эндофталмита и отслойки сетчатки. Возможно поступление антиVEGF в системный кровоток. Гипертензия, протеинурия и увеличение риска возникновения сердечно-сосудистых событий и частоты кровотечений, ассоциированных с нарушением процесса регенерации тканей и свертывания крови, представляют собой последствия системного блокирования циркулирующего VEGF, которые потенциально более опасны для лиц с СД. Между тем, среди пациентов с ВМД интравитреальное применение антиVEGF не вызывает значимого повышения риска серьезных побочных эффектов, по сравнению с группой принимавших плацебо. Однако данные, полученные в ходе завершённых исследований, вряд ли могут быть экстраполированы на общую популяцию и менее всего на лиц с СД, т.к. не проведены исследования, специально нацеленные на выявление побочных эффектов при длительном применении антиVEGF терапии.

Пегаптаниб, ранибизумаб и бевацизумаб в настоящее время доступны в качестве антиVEGF препаратов. Пока применение данных препаратов занимает место дополнительного к традиционному лечению (рис. 3). Их использование позволяет улучшить отдаленный прогноз, уменьшить потребность в проведении ЛК сетчатки и провести предоперационную подготовку (перед витрэктомией или антиглаукоматозной операцией) и снизить риск послеоперационных осложнений.

Бевацизумаб пока не разрешен к интравитреальному введению, однако, все чаще используется многими офтальмологами, т.к., по имеющимся результатам отдельных небольших исследований, обладает большей эффективностью по сравнению с пегаптанибом и ранибизумабом и более дешев. Учитывая то, что VEGF<sub>165</sub> играет ключевую роль в развитии патологической, но не физиологической неоваскуляризации, пегаптаниб, возможно, более предпочтителен у лиц с СД для устранения системных нежелательных реакций. Однако эти теоретические преимущества остаются неподтвержденными в ходе крупных клинических исследований.

Любое длительное лечение, которое может повысить прогрессирование ССЗ, требует проведения дополнительных клинических исследований, направленных на выявление не только положительных эффектов, но и на уточнение риска системных осложнений, особенно среди больных СД.

## Литература

1. Fong DS, Aiello L, Gardner TW et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2003;26:226–229.
2. Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris F. Detection of macula edema. Ophthalmoscopy versus photography - Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology*. 1989;96:746–750.
3. Leske MC, Chylack LT, Wu SY. The lens opacities case – control study. Risk factors for cataract. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:244–251.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Group UKPDRS. *Lancet*. 1998;352:837–853.
5. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med*. 1993;329:977–986.
6. Flamme I, Fröhlich T, von Reutern M. HRF, a putative basic helix-loop-helix-PAS-domain transcription factor is closely related to hypoxia-inducible factor-1 alpha and developmentally expressed in blood vessels. *Mech Dev*. 1997;63:51–60.
7. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*. 1983;219:983–985.
8. Robert S, Kerbel PhD. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008;358:2039–2049.
9. Ishida S, Usui T, Yamashiro K et al. VEGF165-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med*. 2003;198:483–489.
10. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280:C1358–1366.
11. Ishida S, Usui T, Yamashiro K et al. VEGF164(165) as the pathophysiological isoform: differential leukocyte and endothelial responses through VEGFR1 and VEGFR2. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:368–374.
12. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP et al. Prevention of experimental chorooidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:338–346.
13. Kaiser PK. Antivascular endothelial growth factor agents and their development: therapeutic implications in ocular diseases. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:660–668.
14. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113:2002–2011.
15. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805–2816.
16. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419–1431.
17. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432–1444.
18. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1532–1542.
19. Cunningham ET, Adamis AP, Altaweel M et al. A Phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112:1747–1757.
20. Eremina V, Sood m, Haigh J et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003;111:707–716.
21. Zhu X, Wu S, Dabut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:186–193.
22. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788–1795.
23. Chou E, Suruma I, Kerrie LW et al. Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic states: possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation*. 2002;105:373–379.
24. Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in treatment of metastatic colorectal cancer: safety and management of adverse events. *Semin Oncol*. 2006;33:S26–34.
25. Zachary I. Signaling mechanisms mediating vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280:C1375–C1386.
26. Marneros AG, Fan J, Yokoyama Y et al. Vascular endothelial growth factor expression in retinal pigment epithelium is essential for choriocapillaris development and vision function. *Am J Pathol*. 2005;167:1451–1459.
27. Nishijima K, Yin-Shan N, Zhog L et al. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neuros and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol*. 2007;171:53–67.
28. Iriyama A, Chen YX, Tamaki Y, Yanagi Y. Effect of anti-VEGF antibody on the retinal ganglion cell of rat. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1230–1233.
29. Inan UU, Avei B, Kusbeci T, Kaderli B et al. Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rat eyes. *Invest Ophthalmol*. 2007;48:1773–1781.
30. D'Amore PA. Vascular endothelial cell growth factor-antibody just for endothelial cells anymore. *Am J Pathol*. 2007;171:14–18.

Кузьмин А.Г.	аспирант Института диабета ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва E-mail: akuzmin2002@yandex.ru
Смирнова О.М.	д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения обучения и психосоциальной реабилитации больных сахарным диабетом ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
Липатов Д.В.	д.м.н., заведующий отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
Шестакова М.В.	д.м.н., профессор, директор Института диабета ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

# МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТА 2 ТИПА

Всего 1 таблетка в сутки  
В любое удобное время

**ТРАЙКОР 145 мг**  
ФЕНОФИБРАТ

## **В**идимые эффекты терапии

- На **79%** замедляет прогрессирование диабетической ретинопатии<sup>1</sup>
- На 47% снижает ампутации по причине диабета<sup>1</sup>
- На 42% снижает прогрессирование коронарного атеросклероза<sup>2</sup>



**SOLVAY  
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
Тел.: (495) 411-69-11; факс: (495) 411-69-10  
E-mail: info@solvay-pharma.ru  
<http://www.solvay-pharma.ru>

1. FIELD Study substudy, 2008  
2. DAIS Study, 2001