Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии

© М.М. Бикбов, Р.Р. Файзрахманов, Р.М. Зайнуллин, А.Ф. Зайнетдинов, Т.Р. Гильманшин, М.Р. Каланов

ГБУ Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ, Уфа

Сахарный диабет (СД) занимает 3-е место в мире после сердечно-сосудистых заболеваний и онкологической патологии среди самых опасных нозологий нашего времени.

По данным Международной Диабетической Федерации, на 1 января 2016 г. в мире около 415 млн людей в возрасте от 20 до 79 лет страдают диабетом.

Наиболее значимыми осложнениями органа зрения при СД являются поражения сетчатки и кровеносных сосудов в виде диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека, ведущие к потере зрения и инвалидизации пациентов трудоспособного возраста.

Многогранность методов диагностики и обширность классификации позволяют говорить о сложности патогенетических взаимосвязей патологического процесса макулярной зоны при СД. Единой общепринятой классификации до сих пор не существует.

Трудности в лечении диабетической макулопатии связаны, прежде всего, с многообразием форм поражения сетчатки и неоднозначностью подходов к выбору лечебной тактики.

Это определяет важность совершенствования методов диагностики для дальнейшей коррекции стандартных схем терапии. Новые направления хирургического лечения позволяют надеяться на получение лучших результатов лечения диабетической макулопатии.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая ретинопатия; диабетический макулярный отек

Macular oedema as manifestation of diabetic retinopathy

© Mukharram M. Bikbov, Rinat R. Fayzrakhmanov, Rinat M. Zainullin, Artur F. Zaynetdinov, Timur R. Gilmanshin, Marat R. Kalanov

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russia

Diabetes mellitus is the third most dangerous disease of our time preceded by cardiovascular diseases and oncologic pathology. According to the International Diabetes Federation (January 1, 2016), worldwide approximately 415 million people aged 20–79 years suffer from diabetes.

The most significant manifestations of diabetes mellitus are lesions of the retina and blood vessels, which manifest as diabetic retinopathy and macular oedema, which lead to the inevitable loss of vision and disability in patients of working age. The existence of multiple diagnostic methods and a broad classification provide an evidence of the complex nature of the pathological process of the macular zone in diabetes mellitus. However, to date, a single, generalised and accepted classification does not exist. Difficulties in the treatment of diabetic maculopathy are attributed to various forms of retinal lesions and ambiguities in the approach used to choose the disease management.

It determines the importance of the development of diagnostic methods for the further correction of the standard treatment approach. New directions of surgical treatment allow relying on the best results of diabetic maculopathy treatment.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic retinopathy; diabetic macular edema

Эпидемиология

Согласно данным эпидемиологического исследования Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), при длительности СД 1 типа (СД1) более 20 лет частота ДР достигает почти 100% [3], с полной потерей зрения у каждого 30-го больного [4]. В целом признаки ДР появляются через 5 лет после начала СД1 у 20% больных, через 10 лет — у 60%, а через 20–30 лет — практически у всех.

При СД 2 типа (СД2) через 20 лет после начала заболевания примерно 2/3 больных имеют ДР, при этом

Диабетическая ретинопатия (ДР) — микрососудистое осложнение сахарного диабета (СД) с первичным поражением прекапиллярных артериол, капилляров и посткапиллярных венул с возможным вовлечением сосудов более крупного калибра и развитием микроаневризм, кровоизлияний, экссудативных изменений, с макулопатией и пролиферацией новообразованных сосудов на глазном дне [1]. В экономически развитых странах одной из ведущих причин слепоты у лиц трудоспособного возраста является ДР, на долю которой приходится 80–90% всей инвалидности по зрению, обусловленной СД [2].

у пятой части пациентов заболевание выявляется в пролиферативной стадии [5].

Патогенез диабетической ретинопатии

Иницирующим фактором в развитии ДР являются дефицит инсулина и хроническая гипергликемия, приводящие к возникновению ряда патофизиологических звеньев биохимического и гемодинамического генеза, представленных ниже:

- неферментативное гликозилирование структурных белков капилляров сетчатки;
- активация полиолового пути окисления глюкозы, накопление внутриклеточного сорбитола и фруктозы;
- повышение осмотического давления, развитие внутриклеточного отека, утолщение эндотелия капилляров и сужение их просвета;
- агрегация форменных элементов крови и снижение фибринолиза, микротромбообразование, гибель перicyтов и эндотелиальных клеток в ретинальных капиллярах;
- нарушение перфузии в парафовеальных сосудах создает условия для развития экссудативной макулопатии;
- повышение проницаемости сосудистой стенки, ломкость перicyтов, нарушение плазморетинального барьера, межклеточный отек тканей сетчатки;
- прогрессирующая облитерация ретинальных капилляров становится причиной ишемии сетчатки, сопровождающейся выработкой фактора роста сосудов, способствующего развитию неоваскуляризации как начала пролиферативных изменений на глазном дне;
- системное воспаление приводит к высвобождению медиаторов воспаления сетчатки [6].

Факторы риска

Наиболее значимыми факторами риска развития и прогрессирования ДР считаются: недостаточный контроль уровня гликемии, артериальная гипертензия, длительное течение СД, нефропатия, гипертриглицеридемия, беременность, гиперхолестеринемия, генетические факторы. Кроме того, в различных исследованиях отмечено влияние таких факторов, как возраст, тип СД, состояние свертывающей системы крови, курение, ожирение, низкая физическая активность [7].

Классификация диабетической ретинопатии

Существует множество классификаций ДР. В зарубежной литературе наиболее распространена классификация, предложенная E. Kohner и M. Porta (1991). В то же время, говоря о пролиферативной ДР, удобно использовать классификацию ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) [8, 9, 10].

Диабетический макулярный отек

Диабетический макулярный отек (ДМО) — одна из основных причин снижения зрения у больных СД, что установлено многочисленными клиническими исследованиями. У пациентов с СД2 риск возникновения отека макулы выше. Частота ДМО возрастает с увеличением тяжести ДР, достигая 70% при пролиферативной стадии данного осложнения [11]. По результатам исследования контроля СД и его осложнений (DCCT-международные исследования), у 27% больных СД1 развивается ДМО в течение 9 лет после начала заболевания [12]. У пациентов с СД2 его распространенность увеличивается с 3% случаев при длительности заболевания менее 5 лет до 28% — при длительности заболевания 20 лет и более [13].

Патогенез диабетического макулярного отека

Основную роль в развитии ДМО играет прорыв внутреннего гематоретинального барьера, который возникает вследствие анатомического повреждения на уровне клеток эндотелия капилляров (нарушения функционирования систем межклеточных контактов или повреждения эндотелия), вызванного локальной гипоксией сетчатки, осмотическим стрессом, повышенной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста — VEGF (vascular endothelial growth factor) и провоспалительных цитокинов [14]. Именно внутренний гематоретинальный барьер, регулирующий метаболический обмен между кровью и сетчаткой, поддерживает ее в дегидратированном, а следовательно, прозрачном состоянии. При длительном существовании ДМО страдает и наружный гематоретинальный барьер (пигментный эпителий) сетчатки [15]. К этим анатомическим поражениям может присоединяться функциональный фактор (нарушение ауторегуляции кровотока): локальное усиление кровотока в макулярных капиллярах сетчатки, обусловленное местной гипоксией, приводит к увеличению перфузионного давления в капиллярах и способствует диффузии из них.

Повышенное внутрисосудистое гидростатическое давление стремится направить жидкость через стенку сосуда (закон Старлинга). Ауторегуляторное расширение артериол вызывает снижение в них внутрисосудистого давления и его повышение в венах (закон Пуазейля). Возрастание гидростатического давления вызывает увеличение диаметра артериол и венул (закон Лапласа), а также приводит к увеличению их длины и извитости [16]. Серийные наблюдения за пациентами с СД показали, что диаметр сосудов сетчатки и их длина (извитость) увеличиваются еще до появления клинически значимых изменений, а также уменьшаются после выполнения лазеркоагуляции сетчатки по поводу макулярного отека и пролиферативной ретинопатии [17, 18].

Часто источником просачивания являются микроаневризмы, расположенные рядом с зонами отсутствия перфузии. Гистологически микроаневризмы являются

локальным выпячиванием капиллярной стенки с фокальной пролиферацией эндотелиальных клеток и потерей перicyтов. Факторы, способствующие формированию микроаневризм, вероятно, приводят к потере перicyтов, гемодинамическим нарушениям (повышенное давление в капиллярах) и местной продукции вазопротрофативных факторов (VEGF) [19].

Клиническое описание и классификация

ДМО характеризуется как утолщение сетчатки или наличие твердых экссудатов в пределах 1 диаметра ДЗН от центра макулы.

«Твердые» экссудаты возникают в результате диффузии через стенки микроаневризм и расширенных сегментов капилляров компонентов плазмы и их отложения в толще сетчатки.

Исследовательской группой по изучению раннего лечения ДР ETDRS был предложен термин «клинически значимый макулярный отек» (КЗМО) [20]. Макулярный отек является клинически значимым, если присутствует одно из следующих условий: 1) отек сетчатки в пределах 500 мкм от центра макулы; 2) твердые экссудаты в пределах 500 мкм от центра макулы, если они сопровождаются утолщением сетчатки (которое может выходить за пределы 500 мкм); 3) отек сетчатки в пределах 1 диаметра диска и более, то есть любая зона отека должна попадать в пределы 1 диаметра диска от центра макулы [21].

Макулярный отек может быть фокальным и диффузным. Фокальный отек развивается вследствие локальной диффузии из микроаневризм или измененных сосудов, а диффузный отек — в результате гиперпроницаемости всей перимакулярной капиллярной сети [22, 23]. M.L. Laursen и соавт. считают отек макулы диффузным, если утолщение сетчатки достигает площади 2 или более диаметров диска и распространяется на центр макулы, и фокальным, если он не захватывает центр макулы и не превышает 2 диаметров диска [24]. Фокальный отек часто сопровождается кольцевидным отложением «твердых» липидных экссудатов.

Кистозный ДМО — результат скопления жидкости в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях сетчатки в центре возле фовеа с образованием заполненных жидкостью кистовидных образований [25]. Кистозный макулярный отек часто сопровождается значительным снижением остроты зрения и может приводить к таким осложнениям, как дистрофия пигментного эпителия сетчатки, ламеллярное макулярное отверстие, эпиретинальная мембрана [22].

Диагностика

Стандартное офтальмологическое обследование включает в себя: визометрию, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию с помощью асферической линзы высокой диоптрийности или контактной линзы Гольдмана. Помимо стандартного обследования, проводят ряд дополнительных исследований.

Флюоресцентная ангиография (ФАГ) позволяет выявить самые ранние признаки ДМО. Этот метод чувствителен к качественному определению утечки жидкости. ФАГ позволяет нам оценить отек макулы, определяя просачивание флюоресцеина и ишемические участки [26].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) дает возможность оценить толщину сетчатки в микрометрах, объем — в кубических миллиметрах и ее структуру. При наличии ДМО могут наблюдаться следующие морфологические изменения: утолщение сетчатки, кистозные изменения, субфовеолярная отслойка нейроретина, витреоретинальные тракции, эпиретинальный фиброз, макулярные разрывы [27–30].

На основании данных ОКТ проводятся попытки разработать новую классификацию диабетической макулопатии, которая учитывала бы интересы витреоретинальной хирургии [31, 32].

Лечение

При лечении пациентов с СД основные усилия должны быть направлены на контроль уровня гликемии и артериального давления (АД) в пределах допустимых значений. Клинические исследования убедительно показали, что снижение уровня АД у больных СД значительно уменьшает скорость развития и прогрессирования ДР [33, 34].

Появляются новые доказательства в пользу того, что активация ренин-ангиотензиновой системы играет важную роль в патогенезе ДР. Основные компоненты этой системы были обнаружены и в тканях глаза. Так, стимуляция ангиотензиновых рецепторов ангиотензином II, вырабатываемым сетчаткой, оказывает влияние на следующие патогенетические звенья ДР: воспаление, окислительный стресс, пролиферацию клеток, миграцию перicyтов, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса за счет увеличения в нем металлопротеиназ, ангиогенез и фиброз [35]. В последнее время появляются свидетельства нейропротекторного действия блокаторов рецепторов ангиотензина II при ДР [20, 36, 37].

По данным исследования Ю.Е. Баутиной с соавт., 2012, внутриглазные показатели уровня ангиотензина II и сосудистого эндотелиального фактора роста прямо пропорциональны стадии развития ДР [38].

Лечение методом лазерной коагуляции

Лазерная коагуляция является одним из основных методов лечения ДМО с начала 1980-х гг. Наиболее крупным исследованием в офтальмологии, подтвердившим эффективность лазерной коагуляции в качестве метода лечения диабетической макулопатии, стало исследование ETDRS.

В исследовании было определено, что при отсутствии КЗМО лечение методом лазерной коагуляции неэффективно, а наиболее подходящее время для проведения фокальной лазерной терапии — это момент появления клинически значимого ДМО [39].

Лазеркоагуляция предотвращает дальнейшую потерю зрения, но не улучшает его при КЗМО [40].

Интравитреальные инъекции кортикостероидов

Эффективность стероидов доказана как в качестве монотерапии, так и в виде комбинированной терапии при лечении ДМО [41]. Интравитреальное введение стероидов эффективно воздействует на макулярный отек и улучшает остроту зрения, особенно в случае резистентности к лазерному лечению [42, 43]. В некоторых исследованиях показано, что введение стероидов до или после лазерной фотокоагуляции в стекловидное тело было более эффективным, чем отдельные интравитреальные инъекции [38, 44, 45].

Возможные осложнения от данных манипуляций могут быть обусловлены действием самих стероидов (образование катаракты, повышение внутриглазного давления) или возникать вследствие проведения инъекций (отслойка сетчатки, гемофтальм, эндофтальмит).

Уменьшить частоту и выраженность побочных эффектов глюкокортикостероидных препаратов помогла разработка имплантов, которые при их интравитреальном введении обеспечивают пролонгированное высвобождение небольших доз препаратов в течение нескольких месяцев.

В настоящее время три вида подобных имплантатов изучаются в клинических исследованиях: биодеградируемый имплантат Ozurdex (Allergan Inc., США), созданный на основе полигликолевой кислоты и использующийся для введения дексаметазона, небиодеградируемые импланты Retisert (Bausch and Lomb, США) и Iluvien (AlimeraSciences, США), которые используются для введения флуоцинолона. Из трех упомянутых выше имплантов только Ozurdex является официально разрешенным в нашей стране с 2016 г.

После введения в витреальную полость имплант Ozurdex обеспечивает постепенное выделение дексаметазона на протяжении 6 мес. Терапевтический эффект от воздействия препарата наблюдается на 30-й день после имплантации, максимальный — на 60-й день и сохраняется на протяжении еще 30 сут [46].

В рандомизированном исследовании, включившем 171 пациента с ДМО, к 3-му месяцу прибавка остроты зрения на 2 строки и более наблюдалась чаще при использовании Ozurdex, чем в контрольной группе. Применение Ozurdex сопровождалось значимым уменьшением толщины сетчатки. Эпизоды повышения внутриглазного давления (ВГД) на 10 мм рт.ст. и более были отмечены в 15% случаев в группе Ozurdex и в 2% случаев в группе контроля [47].

Результаты проспективного многоцентрового исследования эффективности Ozurdex 700 мкг при рефрактерном ДМО на глазах, перенесших ранее витрэктомию, показали, что после однократного введения импланта толщина макулярной сетчатки достоверно снизилась. При этом острота зрения в среднем повысилась на 6 букв на 8-й неделе и на 3 буквы на 26-й неделе исследования [48].

По данным компании Allergan Inc., при использовании импланта Ozurdex наблюдается субконъюнктивальное кровоизлияние (30,3%), повышение ВГД (25%)

и катаракта (11,8%) (инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ozurdex).

Имплант Retisert обеспечивает поступление действующего вещества около 30 мес. Исследование его эффективности при ДМО определило, что через три года наблюдения в основной группе отек сетчатки не выявлялся в 58% случаев, повышение остроты зрения на 3 строки и более отмечалось в 28% глаз. В контрольной группе эти показатели составили 30% и 15% соответственно [49].

Имплант Iluvien ежедневно выпускает в витреальную полость 0,2 мкг активного вещества на протяжении 36 мес [50]. У пациентов с хроническим ДМО после имплантации Iluvien улучшение зрительных функций наблюдается в 29% случаев через 24 мес наблюдения и в 34% — через 36 мес, одновременно происходит значительное уменьшение отека сетчатки на протяжении всего периода наблюдения [51].

Необходимо проводить дальнейшую оценку эффективности и безопасности этого способа, потому что вероятность осложнений сохраняется. Назначение этих препаратов в большей степени оправдано в тех случаях, когда другие методы лечения ДМО оказываются неэффективными, а также при артериальной гипертензии.

Интравитреальное применение ингибиторов VEGF

Одним из ключевых факторов в прогрессировании ДР признан фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [52].

Полученные за последнее время данные об участии VEGF в поражении гематоретинального барьера позволили предложить применение ингибиторов ангиогенеза в том числе в качестве эффективного способа патогенетического и симптоматического лечения ретинального отека и интраокулярной неоваскуляризации. В настоящее время для лечения ДМО наиболее часто применяют препараты ранибизумаб (луцентис, NovartisPharma) и афлиберцепт (Bayer, Германия) группы ингибиторов VEGF.

Эффективность и безопасность локальной антиангиогенной терапии при ДР была доказана крупными базовыми международными многоцентровыми исследованиями, проведенными в соответствии со всеми правилами доказательной медицины (табл. 1).

Интравитреальное введение ингибиторов VEGF позволяет доставлять препарат к месту его непосредственного воздействия и тем самым минимизировать число системных побочных реакций. Однако этот способ является инвазивным и требует проведения достаточно регулярных повторных инъекций, что увеличивает риск развития местных осложнений: эндофтальмита, гемофтальма, катаракты, отслойки сетчатки [53].

Ранибизумаб представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела к VEGF, полученный методом генной инженерии (рекомбинантный препарат). Клиническое исследование RESOLVE, а также презентация первых результатов исследования RESTORE показали, что безопасность использования ранибизумаба при ДМО сопоставима с его применением у больных

Таблица 1

Исследования, посвященные анти-VEGF терапии при
диабетической ретинопатии

Исследование	Количество пациентов (глаз), участвующих в исследовании	анти-VEGF препарат	Период исследования (мес)
RISE, RIDE	377	Ranibizumab	24
DRCRnet	854	Ranibizumab	24
READ-2	126	Ranibizumab	24
RESOLVE	151	Ranibizumab	12
RESTORE	345	Ranibizumab	12
BOLT	80	Bevacizumab	24
Macugen 1013	207	Pegaptanib	24
daVinci	176	Aflibercept	12
VISTA (DME)	461	Aflibercept	37
VIVID (DME)	404	Aflibercept	37

с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. У пациентов с различными дозировками ранибизумаба к 12-му месяцу отмечалось улучшение остроты зрения, уменьшение толщины сетчатки в центральной зоне в сравнении с группой, получавшей плацебо [54].

Афлиберцепт («VEGF-ловушка») — рекомбинантный химерный белок. Он является мощным блокатором ангиогенеза, который блокирует все изоформы VEGF и обладает большим сродством, чем моноклональные антитела. Он имеет относительно длинный период полувыведения.

Мощная связывающая способность афлиберцепта обеспечивает высокую активность при более низких концентрациях по сравнению с другими ингибиторами VEGF. В ходе клинических исследований VIVID-DME и VISTA-DME афлиберцепт продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с ДМО. Основной целью исследований была оценка влияния терапии афлиберцептом на остроту зрения у пациентов с ДМО; в качестве контроля использовали группу, в которой выполнялась лазерная фотокоагуляция сетчатки. За год наблюдения показатели остроты зрения значительно улучшились в группах, где проводилась терапия афлиберцептом по сравнению с группой контроля [55].

Витрэктомия

Существуют данные об эффективности витрэктомии с удалением внутренней пограничной мембраны (ВПМ), которая способствует значительному регрессу отека сетчатки в макуле, стабилизации, а в некоторых случаях — и улучшению зрительных функций [56]. Такое хирургическое вмешательство активно использу-

ется при макулярных отеках, связанных с нарушением витреоретинального контакта, или отеках, резистентных к лазерному лечению [57]. Витрэктомия с удалением ВПМ воздействует только на одно из звеньев патогенеза ДМО, поэтому целесообразным является его применение в сочетании с другими видами лечения ДМО [58].

Заключение

Поражение органа зрения при СД занимает особое место, так как существенно влияет на качество жизни больных.

Своевременное лечение ДМО позволяет длительно сохранять зрительные функции. Однако это требует не только знаний и умений эндокринологов и офтальмологов, но и активного участия самого пациента в процессе лечения. Именно тогда появляется возможность достижения более стойкого эффекта от терапии.

Появление неинвазивных методов исследования и внедрение в медицинскую практику новых фармакологических агентов изменили взгляд на диабетическую макулопатию и подходы к лечению данной патологии. Тем не менее, проблема лечения ДМО остается пока далекой от своего окончательного решения.

Изучение факторов, приводящих к снижению зрительных функций, а также поиск новых медикаментозных и хирургических методов лечения, способных в еще более короткие сроки и на более длительное время купировать ДМО, является весьма актуальной задачей на сегодняшний день.

Дополнительная информация

Финансирование работы

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы при поддержке ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан».

Конфликт интересов

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

Участие авторов

М.М. Бикбов — концепция и дизайн обзора; Р.Р. Файзрахманов — написание и редактирование текста рукописи; Р.М. Зайнуллин — сбор и анализ материала, написание текста рукописи; А.Ф. Зайнетдинов — сбор и анализ материала, написание текста рукописи; Т.Р. Гильманшин — написание и редактирование текста рукописи; М.Р. Каланов — написание и редактирование текста рукописи.

Список литературы | References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006. [Dedov II, Shestakova MV. *Sakharnyi diabet i arterial'naya gipertenziya*. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2006. (in Russ.)]
2. Демидова Т. Ю., Трахтенберг Ю.А. Современные возможности терапии диабетической ретинопатии // Сахарный диабет. — 2014. — Т. 17. — №3 — С. 122-128. [Demidova TY, Trakhtenberg YA. Current approaches to the management of diabetic retinopathy. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):122-128. (in Russ.)]. doi: 10.14341/DM20143122-128

3. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-Year Incidence of Visual Impairment in Type 1 Diabetes. *Ophthalmology*. 2010;117:63-70. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.051
4. Кирилук М.Л. Медикаментозное лечение и профилактика диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 1 Обзор литературы и клинических исследований // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – Т. 8. – №5 – С. 70-75. [Kirilyuk ML. Medication and Prevention of Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes Mellitus Review of the Literature and Clinical Trials. *International journal of endocrinology*. 2012;8(5):70-75. (in Russ.)]
5. Щуко А.Г., Волкова Н.В., Самсонова Ю.С. Глазные проявления сахарного диабета: учебное пособие. – Иркутск: ИГМУ; 2015. [Shchuko AG, Volkova NV, Samsonova YuS. *Glaznye proyavleniya sakharnogo diabeta: uchebnoe posobie*. Irkutsk: IGMU; 2015. (in Russ.)]
6. Wilkinson-Berka JL, Tan G, Jaworski K, Miller AG. Identification of a retina aldosterone system and the protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology. *Circ. Res*. 2009;104:124-133. doi: 10.1161/circresaha.108.176008
7. ACCORD Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(3):233-244. doi: 10.1056/NEJMoa1001288
8. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. 2010;304(6):649-656. doi:10.1001/jama.2010.1111
9. Шадричев Ф.Е. Практические аспекты офтальмологического ведения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией // Офтальмологические ведомости. – 2008. – Т.1. – №. 1. – С. 58-64. [Shadrichiev FE. Practical Aspects of Ophthalmologic Care for Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmologic vedomosti*. 2008;1(1):58-64. (in Russ.)]
10. Измайлов А.С. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек: Дис. д-ра мед. наук. – СПб.; 2004. [Izmailov AS. *Diabeticheskaya retinopatiya i makulyarnyy otek*. [dissertation] SPb; 2004. (in Russ.)]
11. Трахтенберг Ю.А., Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Воробьева И.В. Антиоксидантная терапия непролиферативной диабетической ретинопатии // Врач. – 2006. – №11. – С. 15-18. [Trakhtenberg YA, Ametov AS, Demidova TY, Vorob'eva IV. Antioksidantnaya terapiya neproliferativnoi diabeticheskoi retinopatii. *Vrach*. 2006;(11):15-18. (in Russ.)]
12. 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: 10.2337/db09-1216
13. Bhagat N, Grigorian R, Tutela A, Zarbin M. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of ophthalmology*. 2009;54(1):1-32. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001
14. Haller JA, Schachat AP. Update on the pathophysiology, molecular biology, and treatment of macular edema. *Advanced studies in ophthalmology*. 2007;4(7):178-190.
15. Bernardes R, Dias J, Cunha-Yaz J. Mapping the human blood-retinal barrier function. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2005;52(1):106-116. doi: 10.1109/TBME.2004.839801
16. 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; 2000:49-70.
17. 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: 10.1016/j.ophtha.2009.01.011
18. Stefánsson E. Ocular oxygenation and the treatment of diabetic retinopathy. *Survey of ophthalmology*. 2006;51(4):364-380. doi: 10.1016/j.survophthal.2006.04.005
19. Bhagat N, Grigorian R, Tutela A, Zarbin N. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of ophthalmology*. 2009;54(1):1-32. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001
20. Yun JS, Ko S, Kim J, et al. Diabetic retinopathy and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2013;37(4):262-269. doi: 10.4093/dmj.2013.37.4.262
21. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(8):902-916. doi: 10.1001/jama.298.8.902
22. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия (тактика ведения пациентов) // Клиническая офтальмология. 2004. – Т. 5. – №2. – С. 85-88. [Astakhov YS, Shadrichiev FE, Lisochkina AB. *Diabeticheskaya retinopatiya (taktika vedeniya patsientov)*. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2004;5(2):85-88. (in Russ.)]
23. Rotsos TG, Moschos MM. Cystoid macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(4):919-930. doi: 10.2147/OPTH.S4033
24. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(10):1341-1344. doi: 10.1136/bjo.2008.146712
25. Girach A, Lund-Andersen H. Diabetic macular oedema: a clinical overview. *Int J Clin Pract*. 2007;61(1):88-97. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.01211.x
26. Peyman GA, Lad EM, Moshfeghi DM. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina*. 2009;29(7):875-912. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181a94f01
27. Шадричев Ф.Е., Астахов Ю.С., Григорьева Н.Н., Шкляров Е.Б. Сравнительная оценка различных методов диагностики диабетического макулярного отека // Вестник офтальмологии. – 2008. – №4. – С. 25-27. [Shadrichiev FE, Astakhov YS, Grigor'eva NN, Shklyarov EB. *Sravnitel'naya otsenka razlichnykh metodov diagnostiki diabeticheskogo makulyarnogo oteka*. *Vestnik oftal'mologii*. 2008;(4):25-27. (In Russ.)]
28. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Зайнуллин Р.М. Структурно-функциональный анализ центральной зоны сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №4. – С. 99-104. [Bikbov MM, Fayzrakhmanov RR, Yarmukhametova AL, Zainullin RM. Analysis of the central zone of the retina in patients with diabetic macular edema. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):99-104. (in Russ.)] doi: 10.14341/DM7624
29. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Зайнуллин Р.М. Анатомическое картирование диабетического макулярного отека по данным оптической когерентной томографии при проведении антивазопролиферативной терапии // Современные технологии в офтальмологии. – 2015. – №1. – С. 31-33. [Bikbov MM, Fayzrakhmanov RR, Yarmukhametova AL, Zainullin RM. Anatomicheskoe kartirovanie diabeticheskogo makulyarnogo oteka po dannym opticheskoi kogerentnoi tomografii pri provedenii antivazoproliferativnoi terapii. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii*. 2015;(1):31-33. (In Russ.)]
30. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М. Синдром витреомакулярной тракции. Обзор // Катарактальная и рефракционная хирургия. – 2014. – Т. 14. – №2. – С. 15-17. [Bikbov MM, Fayzrakhmanov RR, Zainullin RM. *Sindrom vitreomakulyarnoi traktitsii*. *Obzor. Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2014;14(2):15-17. (in Russ.)]
31. Zysk AM, Nguyen FT, Oldenburg AL, et al. Optical coherence tomography: a review of clinical development from bench to bedside. *J Biomed Opt*. 2007;12(5):051403. doi:10.1117/1.2793736
32. Гацу М.В., Байбородов Я.В. Клинико-топографическая классификация диабетических макулопатий // Офтальмология. – 2008 – Т. 5. – №3. – С. 20-22. [Gatsu MV, Baiborodov YV. *Kliniko-topograficheskaya klassifikatsiya diabeticheskikh makulopatii*. *Oftal'mologiya*. 2008;5(3):20-22. (in Russ.)]
33. Diabetes Control and Complications Trial, Lacin JM, Genuth S, et al. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):381-389. doi: 10.1056/NEJM200002103420603
34. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092
35. Sjoelie AK, Dodson P, Hobbs FRR. Does renin-angiotensin system blockade have a role in preventing diabetic retinopathy? A clinical review. *Int J Clin Pract*. 2011;65(2):148-153. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02552.x
36. Kurihara T, Ozawa Y, Nagai N, et al. Angiotensin II type 1 receptor signaling contributes to synaptophysin degradation and neuronal dysfunction in the diabetic retina. *Diabetes*. 2008;57(8):2191-2198. doi: 10.2337/db07-1281
37. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13. – №3. – С. 14-19. [Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):14-19. (in Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-5481
38. Баутина Ю.Е., Липатов Д.В., Чистяков Т.А., и др. Внутриглазное и системное содержание ангиотензина II и сосудистого эндотелиального фактора роста при диабетической ретинопатии / VI Всероссийский конгресс эндокринологов. Сборник тезисов. 2012. – С. 66. [Bautina YE, Lipatov DV, Chistyakov TA et al. *Vnutriglaznoe i sistemnoe sodержanie angiotenzina II i sosudistogo endotelial'nogo faktora rosta pri diabeticheskoy retinopatii*. In: *Proceedings of VI Vserossiyskiy kongress endokrinologov*.

- Sbornik tezisov. 2012;66. [in Russ.]]
39. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860-1867. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.05.062
40. Ford JA, Lois N, Royle P, et al. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3:e002269. doi: 10.1136/bmjopen-2012-002269
41. Schwartz SG, Flynn HW Jr, Scott IU. Intravitreal corticosteroids in the management of diabetic macular edema. *Curr Ophthalmol Rep*. 2013;1(3):144-149. doi: 10.1007/s40135-013-0015-3
42. Jonas JB, Libondi T, Golubkina L, et al. Combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone in exudative age-related macular degeneration. *Acta ophthalmol*. 2010;88(6):630-634. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01502.x
43. Mirshahi A, Shenazandi H, Lashay A, et al. Intravitreal triamcinolone as an adjunct to standard laser therapy in coexisting high-risk proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema. *Retina*. 2010;30(2):254-259. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181b4f125
44. Kang SW, Sa HS, Cho HY, Kim JI. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:653-658. doi: 10.1001/archophth.124.5.653
45. Aydin E, Demir HD, Yardim H, Erkokmaz U. Efficacy of intravitreal triamcinolone after or concomitant with laser photocoagulation in nonproliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:630-637.
46. Казайкин В.Н. Диабетическая ретинопатия: клиника, диагностика и лечение. — М.: ООО «НПЦ Мединформ», 2016. [Kazaykin VN. *Diabeticheskaya retinopatiya: klinika, diagnostika i lechenie*. Moscow: ООО «NPTs Medinform»; 2016. (in Russ.)]
47. Haller JA, Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(3):289-296. doi: 10.1001/archophth.128.3.289
48. Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;31(5):915-923. doi: 10.1097/IAE.0b013e318206d18c
49. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, et al. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113(6):1020-1027. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.02.021
50. Kane FE, Burdan J, Cutino A, Green KE. Iluvien: a new sustained delivery technology for posterior eye disease. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008;5(9):1039-1046. doi:10.1517/17425247.5.9.1039
51. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2125-2132. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.04.030
52. Nakamura S, Iwasaki N, Funatsu H, et al. Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(1):21-26. doi: 10.1007/s00417-008-0915-3
53. Simo R, Hernandez C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 2008;51(9):1574-1580. doi: 10.1007/s00125-008-0989-9
54. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study) A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes care*. 2010;33(11):2399-2405. doi: 10.2337/dc10-0493
55. Do DV. Intravitreal aflibercept injection (IAI) for diabetic macular edema (DME): 12-month results of VISTA-DME and VIVID-DME. Proceedings of the Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology; 2013 November 16-19; New Orleans, USA.
56. Щуко А.Г., Бурий В.В., Новолодский А.И., Зайцева Н.В. Пилинг внутренней пограничной мембраны в лечении диабетического макулярного отека // Клиническая офтальмология. — 2012. — №1 — С. 1-2. [Shchuko AG, Buriy VV, Novolodskiy AI, Zaytseva NV. Piling vnutrenney pogrannichnoy membrany v lechenii diabeticheskogo makulyarnogo отека. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2012;1(1):1-2. (in Russ.)]
57. Шадринцев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек. Алгоритмы диагностики и лечения клинически значимых форм // Фарматека. — 2012. — № 16 — С. 34-41. [Shadrincev FE. *Diabeticheskaya retinopatiya i makulyarnyy otek. Algoritmy diagnostiki i lecheniya klinicheski znachimykh form*. Farmateka. 2012;16:34-41. (in Russ.)]
58. Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р., Зайнуллин Р.М. Витрэктомия в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны при диабетическом макулярном отеке (обзор литературы) // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2015. — №. 12 — С. 257-259. [Fayzrakhmanov RR, Kalanov MR, Zaynullin RM. Vitrectomy combined with peeling of the internal limiting membrane in diabetic macular edema (literature review). *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;12:257-259. (in Russ.)]

Информация об авторах [Authors Info]

Зайнетдинов Артур Фанилевич, м.н.с. [Artur F. Zainetdinov, junior research associate]; адрес: 450008, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Пушкина, д. 90 [address: 90, Pushkin St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008 Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1841-2233>; eLibrary SPIN: 6643-7849; e-mail: zainetdinov25@yandex.ru.

Бикбов Мухаррам Мухтарович, д.м.н., профессор [Mukharram M. Bikbov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9476-8883>; eLibrary SPIN: 4951-4615; e-mail: eye@anrb.ru. **Файзрахманов Ринат Рустамович**, д.м.н. [Rinat R. Faizrakhmanov, MD, PhD]; e-mail: rinatr@gmail.com. **Зайнуллин Ринат Мухаметович**, научный сотрудник [Rinat M. Zainullin, research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2357-0968>; eLibrary SPIN: 9451-7369; e-mail: rinatmedical@mail.ru. **Гильманшин Тимур Риксович**, к.м.н., старший научный сотрудник [Timur R. Gilmanshin, PhD, senior research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3896-2630>; eLibrary SPIN: 6084-4261; e-mail: timdoct@bk.ru. **Каланов Марат Римович**, научный сотрудник [Marat R. Kalanov, research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8480-7949>; eLibrary SPIN: 2841-9226; e-mail: kalanov_marat@mail.ru.

Цитировать:

Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Зайнетдинов А.Ф., Гильманшин Т.Р., Каланов М.Р. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии // Сахарный диабет. — 2017. — Т.20. — №4. — С. 263-269. doi: 10.14341/DM8328

To cite this article:

Bikbov MM, Fayzrakhmanov RR, Zainullin RM, Zaynetdinov AF, Gilmanshin TR, Kalanov MR. Macular oedema as manifestation of diabetic retinopathy. *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):263-269. doi: 10.14341/DM8328