



ЛЕЧЕНИЕ АФЛИБЕРЦЕПТОМ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКИМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ

© Ю.С. Астахов, П.А. Нечипоренко

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10. – № 2. – С. 94–109

Дата поступления: 03.04.2017

Статья принята к печати: 05.05.2017

✧ В статье представлено краткое описание патогенеза диабетического макулярного отека с акцентом на роли воспаления и приведён краткий обзор основных исследований афлиберцепта у пациентов с диабетическим макулярным отеком, а также описаны три клинических случая первичного лечения диабетического макулярного отека с помощью интравитреальных инъекций афлиберцепта (Эйлеа), выполнявшихся согласно инструкции по применению лекарственного средства в течение 1 года.

✧ **Ключевые слова:** сахарный диабет; диабетический макулярный отёк; диабетическая ретинопатия; сосудистый эндотелиальный фактор роста; воспаление; антиангиогенная терапия; афлиберцепт; Эйлеа; интравитреальные инъекции.

AFLIBERCEPT TREATMENT IN PATIENTS WITH DIABETIC MACULAR EDEMA

© Yu.S. Astakhov, P.A. Nechiporenko

Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ophthalmology Journal, 2017;10(2):94-109

Received: 03.04.2017

Accepted: 05.05.2017

✧ The article provides a brief description of diabetic macular edema pathogenesis highlighting the role of inflammation, along with a short review of aflibercept trials in diabetic macular edema patients. Three clinical cases of diabetic macular edema treatment with aflibercept (Eylea) intravitreal injections in treatment-naïve patients are described; therapy was performed for 1 year according to the scheme provided in the Summary of Product Characteristics.

✧ **Keywords:** diabetes mellitus; diabetic macular edema; diabetic retinopathy; vascular endothelial growth factor; inflammation; antiangiogenic therapy; aflibercept; Eylea; intravitreal injections.

КРАТКИЙ ОБЗОР ПРОБЛЕМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Распространённость сахарного диабета в настоящее время приобрела во всём мире масштабы эпидемии. Предполагают, что к 2025 году им будут поражены около 300 миллионов человек [24]. Было установлено, что распространённость сахарного диабета среди всех возрастных групп составила 2,8 % в 2000 году, и прогнозируется, что к 2030 году она возрастёт до 4,4 % [56]. Вследствие этого общее число лиц, страдающих диабетом, по прогнозам, увеличится со 171 миллиона в 2000 году до 366 миллионов в 2030 году [56].

В результате этого можно ожидать неизбежный рост распространённости всех осложнений сахарного диабета.

Диабетический макулярный отёк (ДМО) и диабетическая ретинопатия (ДР) являются часто встречающимися осложнениями сахарного диабета, которые нередко приводят к значительному ухудшению зрительных функций и снижению связанного со зрением качества жизни пациентов. При наличии у пациента сахарного диабета в течение более 20 лет ДР выявляется практически у всех пациентов с диабетом 1-го типа и примерно у 80 % больных диабетом 2-го типа [24]. Имен-

но ДР является ведущей причиной инвалидности по зрению среди взрослых людей молодого и трудоспособного возраста в развитых странах [24, 41]. Тяжёлая потеря зрения может происходить вследствие пролиферативной ДР, но наиболее распространённой причиной снижения зрения у этих больных является ДМО, который развивается почти у 12 % пациентов с ДР и ежегодно приводит к развитию слепоты у более чем 10 000 новых пациентов [27, 36, 40]. Распространённость ДМО напрямую зависит от типа диабета и продолжительности заболевания. У пациентов с диабетом 1-го типа ДМО может развиваться в течение первых 5 лет с момента постановки диагноза, а в течение 30 лет этот показатель постепенно достигает 40 % [55]. У пациентов с диабетом 2-го типа ДМО уже имеет место на момент постановки диагноза примерно в 5 % случаев [60].

ДМО может развиваться на любой стадии ДР. Системными факторами риска развития ДМО являются длительность сахарного диабета, протеинурия, пол, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, высокий уровень HbA_{1c}, а также использование мочегонных средств [55]. Эпидемиологические исследования показали, что заболеваемость ДМО в течение 10-летнего периода составила: 20,1 % — в группе пациентов, у которых диабет был выявлен в относительно более молодом возрасте, 25,4 % — в группе получавших инсулинотерапию пациентов с диабетом, выявленным в более старшем возрасте, и 13,9 % — в группе таких же пациентов, но без инсулинотерапии [26]. Развитие как ДМО, так и ДР можно предотвратить с помощью жёсткого контроля гипергликемии на близких к норме значениях, чего бывает трудно добиться у многих пациентов. В связи с предполагаемым увеличением числа пациентов, страдающих диабетом, потребность таких больных в офтальмологической помощи будет, вероятно, также экспоненциально расти. В наше время доказательной медицины офтальмологическое лечение пациентов с диабетом должно основываться на результатах хорошо спланированных эпидемиологических и клинических исследований.

РОЛЬ VEGF И ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

Считается, что ДМО развивается в результате нарушения гематоретинального барьера, при котором из сосудов в макулярной области происходит просачивание плазмы крови с образованием твёрдых экссудатов и увеличением толщи-

ны сетчатки, но этот процесс является настолько многофакторным, что патогенез ДМО всё ещё остаётся не до конца ясным [60]. Проведённые исследования патогенеза ДМО говорят в пользу того, что ключевое место в развитии данного заболевания занимают сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и воспалительные цитокины [17, 18, 20]. Известно, что при этом свою роль также играют хроническая гипергликемия, гиперхолестеринемия, активные формы кислорода, конечные продукты усиленного гликозилирования и протеиназа С, оксид азота и др. [5].

Существует множество доказательств тому, что на микроскопическом уровне ДР и ДМО представляют собой субклиническое воспаление. Микроскопические признаки воспаления, имеющие место при ДР и ДМО, например, включают: расширение сосудов сетчатки и изменение кровотока в них, экссудацию белков плазмы крови, а также адгезию, скопление и миграцию лейкоцитов [1, 22, 25, 32, 42]. При этом также наблюдается повышение образования фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), VEGF и PlGF, простагландинов, усиление экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1) на стенке сосудов и β 2-интегринов на лейкоцитах, активация молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (VCAM-1) и окислительного стресса [1, 8, 22, 25, 32, 42–44, 47]. Все эти провоспалительные факторы приводят к усилению адгезии лейкоцитов и макрофагов и их накоплению в сосудах сетчатки, что предшествует возникновению ДР и ДМО [34]. Адгезия и миграция лейкоцитов и макрофагов может быть пусковым толчком сосудистой дисфункции в результате повышенной продукции активных форм кислорода и перекисного окисления липидов, что способствует локальному нарушению гематоретинального барьера, преждевременной гибели эндотелиальных клеток и капиллярной ишемии/реперфузии [22]. Хемотаксис лейкоцитов усугубляет дисфункцию эндотелия и может приводить к нарушению перфузии капилляров путём повреждения плотных межклеточных соединений и образования активных форм кислорода. При ДР происходит повышение экспрессии молекул межклеточной адгезии, которые усиливают хемотаксис воспалительных клеток; считается, что этот процесс активизируется при повышении образования VEGF [33]. Увеличение концентрации VEGF и хемотаксис лейкоцитов к эндотелию сосудов вызывают повреждение гематоретинального барьера, что при-

водит к повышению проницаемости сосудистой стенки и накоплению интра- и субретинальной жидкости, которая, в свою очередь, является непосредственной причиной нарушения структуры и функций сетчатки в макулярной зоне [30, 59]. Также отмечалось, что VEGF может вызывать апоптоз нейронов [39].

VEGF является мощным эндотелий-специфичным митогеном и включает в себя семейство белков, играющих важную роль в регуляции ангиогенеза. Существует пять типов VEGF, которые были выделены в организме человека: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста (PlGF), причём именно VEGF-A является основной причиной неоваскуляризации при заболеваниях глаз [31]. Белки семейства VEGF связываются в основном с двумя тирозинкиназными рецепторами и приводят к их активации: VEGF-рецептором 1-го типа (VEGFR-1), который играет ключевую роль в развитии воспаления, ишемии и рака, и рецептором 2-го типа (VEGFR-2), регулирующим сигнальные системы эндотелиальных клеток [15]. VEGF ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток, что приводит к образованию незрелых сосудистых структур, которые являются хрупкими и, следовательно, легко кровоточат, что способствует образованию отслоек нейро- и пигментного эпителия и последующему нарушению зрения [3, 21]. Образование VEGF индуцируется гипоксией [19, 51]. Гипергликемия также является мощным стимулятором секреции VEGF [2, 49]. Была обнаружена прямая корреляция между концентрацией VEGF в стекловидном теле и выраженностью макулярной отёка макулы и ретинопатии [4, 45].

Исследования *in vitro* продемонстрировали повышение проницаемости сосудов сетчатки, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток вследствие воздействия VEGF-A [57, 61]. Исследования, проведённые на животных моделях, свидетельствуют в пользу того, что PlGF также может играть важную роль в развитии ДР [37]. Генетическое прерывание синтеза PlGF у мышей с диабетом обеспечило предотвращение вызываемой диабетом гибели клеток сетчатки, дегенерации капилляров, потери перицитов и повреждения гематоэнцефалического барьера, что говорит о достижении защитного эффекта в отношении сетчатки при блокировании действия данного белка [37]. По данным многих исследований, считается, что PlGF может играть важную роль в запуске процесса неоваскуляризации в глазу человека [29, 35, 46, 48]. При этом учитывается как

его прямое проангиогенное действие за счёт связывания с VEGFR-1 на эндотелиальных клетках и усиления эффекта VEGF путём перекрёстного действия на рецепторы VEGFR-1 и VEGFR-2, так и не прямое действие за счёт стимуляции пролиферации воспалительных клеток (моноцитов, макрофагов) и увеличения выброса VEGF и других цитокинов.

Современное понимание патогенеза ДМО и обширный мировой опыт его лечения привели к тому, что интравитреальные инъекции ингибиторов VEGF стали терапией первой линии для лечения этого состояния, отодвинув на второй план лазеркоагуляцию сетчатки, терапию стероидами и витреоретинальную хирургию [55]. Однако опыт применения анти-VEGF-препаратов у пациентов с ДМО показал, что около 30 % больных могут быть недостаточно восприимчивы к такой интравитреальной терапии [54]. Такая распространённая резистентность позволяет предположить, что патогенез ДМО может зависеть и от иных физиологических механизмов, в большей или меньшей степени связанных с VEGF. Выше уже было сказано, что хроническое субклиническое воспаление наряду с факторами ангиогенеза является одной из возможных причин ДМО, но при этом остаётся неясным, является вызванный чрезмерной продукцией VEGF ангиогенез причиной или следствием воспаления.

Афлиберцепт (Эйлеа) представляет собой гибридный рекомбинантный белок с молекулярной массой 115 кДа, состоящий из частей человеческих VEGFR-1 и VEGFR-2 и Fc-домена человеческого иммуноглобулина G1 [10]. Афлиберцепт связывает все изоформы VEGF-A, VEGF-B и плацентарный фактор роста (PlGF) [10, 38]. Благодаря этому, и в особенности подавлению PlGF, от афлиберцепта потенциально можно ожидать более выраженного подавляющего эффекта на процессы субклинического воспаления, чем от только анти-VEGF-A-препаратов. В настоящее время афлиберцепт одобрен для лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации, макулярной отёка вследствие окклюзий вен сетчатки и ДМО.

КРАТКИЙ ОБЗОР ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ АФЛИБЕРЦЕПТА

Значимым событием в изучении эффективности и безопасности интравитреальных инъекций афлиберцепта при ДМО было рандомизированное контролируемое исследование II фазы DA VINCI, включавшее 221 пациента [14]. В рамках этого

исследования проводилась оценка четырёх различных дозировок и режимов введения афлиберцепта по сравнению с лазеркоагуляцией сетчатки (фокальной или по типу решётки) в глазах с ДМО, затрагивающим центр макулы. После 12 месяцев лечения улучшение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) в группах, получавших терапию афлиберцептом, составило от 9,7 до 13,1 буквы, в то время как в группе лазера МКОЗ уменьшилась на 1,3 буквы ($p < 0,0001$). Исследование DA VINCI показало, что по сравнению с лазерной терапией (которая в то время являлась стандартом лечения первой линии при ДМО), интравитреальная терапия афлиберцептом гораздо более эффективна в плане повышения МКОЗ и уменьшения центральной толщины сетчатки (ЦТС) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Также было отмечено, что афлиберцепт хорошо переносится пациентами, а наиболее частые нежелательные явления, которые у них встречались, были связаны с процедурой выполнения интравитреальных инъекций и являлись характерными для них. При оценке через 12 месяцев после начала лечения было установлено, что доля глаз, в которых удалось добиться улучшения МКОЗ на 15 и более букв (три строки таблицы ETDRS и более), в группах афлиберцепта была значительно большей, чем в группе лазерного лечения ($p < 0,0031$), за исключением группы, получавшей афлиберцепт в дозе 2 мг через каждые 8 недель (следует отметить, что данное исследование не было достаточно мощным, чтобы достоверно выявить возможные различия в эффективности разных дозировок препарата) [13]. Данные об эффективности разных дозировок и режимов введения афлиберцепта были уточнены в последующих исследованиях, краткое резюме которых представлено ниже.

Афлиберцепт был одобрен FDA (в США) для лечения ДМО по результатам двух однотипных параллельных двойных слепых, активно контролируемых рандомизированных клинических исследований III фазы (исследования VIVID-DME и VISTA-DME, проведённые соответственно в Европе и США), включавших 872 пациента [28]. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие интравитреальную терапию афлиберцептом в дозе 2 мг через каждые 4 недели или 2 мг через каждые 8 недель (после 5 начальных ежемесячных инъекций загрузочной фазы) либо лазеркоагуляцию сетчатки (фокальную или по типу решётки). После 12 месяцев лечения среднее улучшение МКОЗ (+12,5 про-

тив +0,2 буквы; $p < 0,0001$) и среднее уменьшение ЦТС (-185,9 против -73,3 мкм; $p < 0,0001$) были значительно более выражены у пациентов, получавших афлиберцепт (по сравнению с группой лазерного лечения). Статистически значимых различий между показателями эффективности в группах, получавших афлиберцепт ежемесячно или раз в два месяца (после загрузочной фазы), выявлено не было. Кроме того, среди получавших афлиберцепт пациентов было отмечено значительно больше случаев уменьшения степени тяжести ретинопатии по шкале DRSS (Diabetic Retinopathy Severity Scale, которая использовалась и в исследовании ETDRS) на 2 и более ступени по сравнению с группой лазера (33,8 % против 14,3 %; $p < 0,01$). Общая частота встречаемости глазных и не глазных нежелательных явлений во всех группах была одинаковой [28].

Результаты исследований VIVID и VISTA через 100 недель (2 года) после начала лечения подтвердили стабильное преимущество интравитреальных инъекций афлиберцепта перед лазеркоагуляцией сетчатки в плане достигнутых анатомических и функциональных результатов. Среднее улучшение МКОЗ в группе афлиберцепта 2 мг через каждые 4 недели составило +11,4 и +11,5 буквы в исследованиях VIVID и VISTA соответственно. В то же время среднее улучшение МКОЗ в группах лазерной терапии в этих же исследованиях составило только +0,9 и +0,7 буквы ($p < 0,0001$). Кроме того, помимо уменьшения ДМО, терапия афлиберцептом обеспечила значимое и длительное уменьшение степени выраженности ретинопатии (по шкале DRSS) у большего числа пациентов, чем в группе лазера ($p < 0,0004$) [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК ВОСПАЛЕНИЯ: ГИПЕРРЕФЛЕКТИВНЫЕ ТОЧКИ НА ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАММЕ

Выше мы говорили о роли хронического субклинического воспаления в патогенезе ДМО, а также о том, что высокая эффективность афлиберцепта может отчасти быть объяснена его пан-VEGF-подавляющим действием, включающим связывание PIGF. Следовательно, выявление тех пациентов с ДМО, у которых воспалительные процессы в сетчатке выражены в большей степени, может быть полезным в клинической практике. Имеются сведения о том, что в этом вопросе практическому врачу может помочь такой распространённый диагностический метод, как ОКТ.

G. Coscas et al. были одними из первых, кто обратил внимание на гиперрефлективные точки (ГРТ) на оптических томограммах сетчатки (см. рис. 6) [11]. Авторы описали мелкие гиперрефлективные очажки во всех слоях сетчатки, но с преимущественным расположением в наружных слоях нейроэпителия и вблизи интратретинальных кист, а также предположили, что ГРТ являются следствием активации и скопления клеток микроглии [12]. Активация астроцитов при этом происходит вследствие повышения внутриклеточного содержания кальция под воздействием глутамата. Другие возможные объяснения этого феномена включают предположение, что ГРТ представляют собой экстравазацию липопротеинов, предшествующую образованию твёрдых эксудатов [6], либо что ГРТ являются скоплениями дегенерировавших фоторецепторов или поглотивших их макрофагов [50]. C. Framme et al. описали исчезновение ГРТ на фоне анти-VEGF-терапии у пациентов с ДМО и вслед за G. Coscas сочли их клиническим маркером воспалительной реакции [16]. Было установлено, что количество ГРТ у пациентов с диабетом увеличивается по мере развития ретинопатии [53]. На ранней стадии диабетической ретинопатии ГРТ в основном располагаются в тех же внутренних слоях сетчатки, что и микроглия. По мере прогрессирования заболевания основное скопление ГРТ постепенно смещается к наружным слоям сетчатки, как это происходит и с микроглией при вовлечении этих слоёв в патологический процесс при диабетической ретинопатии [9, 58].

В недавнем небольшом исследовании у пациентов с сахарным диабетом было показано, что

уменьшение количества ГРТ коррелирует с улучшением функциональных параметров, а именно с повышением светочувствительности сетчатки [52]. Любопытно, что имевшееся изначально количество ГРТ в наружных слоях сетчатки (так же как и длина участка повреждения эллипсоидной зоны и длина зоны повреждения наружной пограничной мембраны) оказалось связано с уровнем остроты зрения, достигнутой после анти-VEGF-терапии [23].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациент Г., 1954 года рождения (возраст на момент обращения составил 60 лет), со стажем диабета около 5 лет, обратился в феврале 2014 года с жалобами на снижение центрального зрения. Сахарный диабет и ДР были выявлены в 2008 году, диагноз ДМО установлен в 2009 году. Начиная с 2008 года пациент постоянно получал внутрь Сиофор 1000 мг 2 раза в день. Четыре года назад (в 2009 году) пациент получал лазеркоагуляцию сетчатки (ЛКС) по типу решётки по поводу ДМО, а около года назад (в 2013 году) перенёс панретинальную ЛКС. К моменту обращения диабет был в достаточной степени стабилизирован, но имел место клинически значимый ДМО на фоне непролиферативной ДР. Картина глазного дна и флюоресцентная ангиограмма поздней фазы перед началом лечения представлены на рис. 1, ОКТ — на рис. 2, а.

Пациент был рандомизирован в одну из групп в клиническом исследовании VIVID EAST, в котором наш исследовательский центр принимал участие в 2013–2015 годах. После завершения

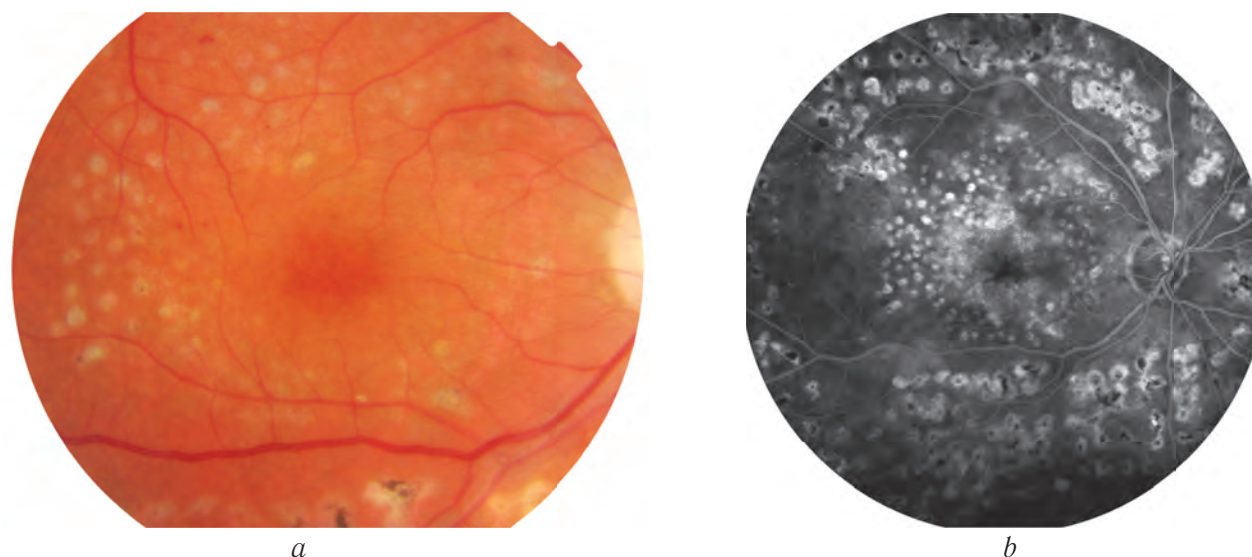


Рис. 1. Состояние глазного дна пациента Г. перед началом анти-VEGF-терапии: *a* — фотография глазного дна; *b* — флюоресцентная ангиограмма поздней венозной фазы

Fig. 1. The baseline state of patient G.'s eye fundus: *a* — fundus photo; *b* — late stage fluorescein angiogram

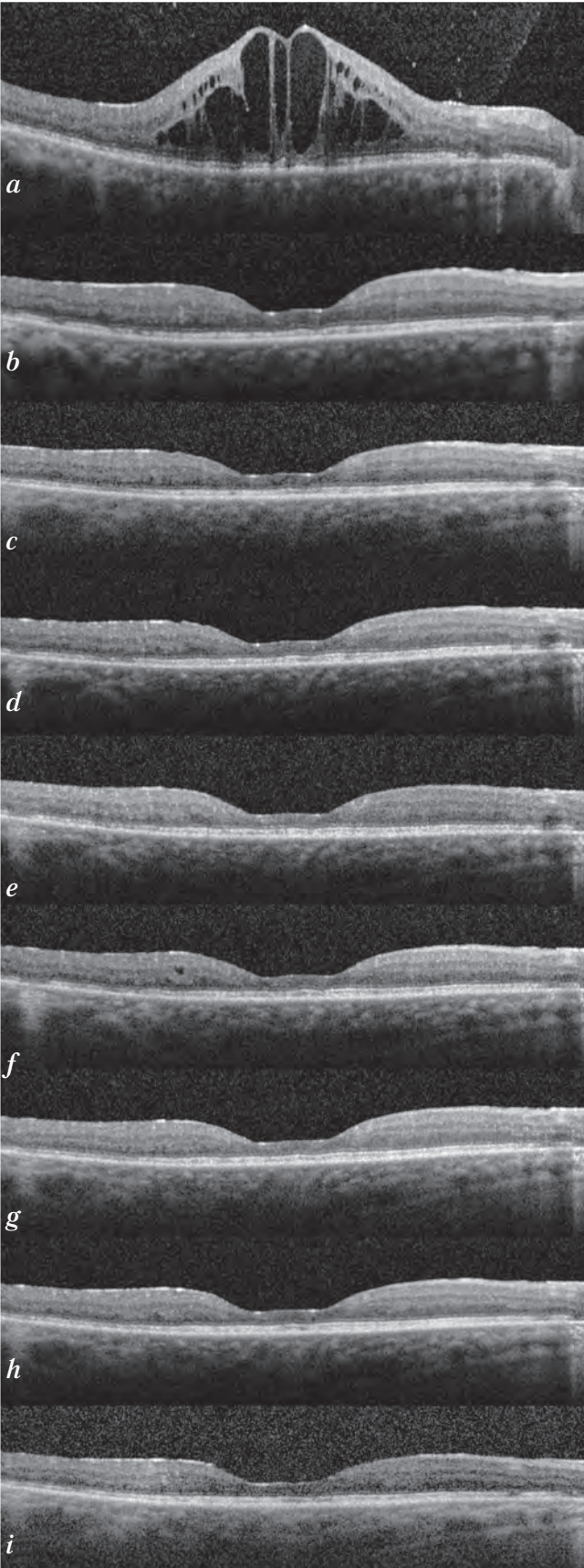
МКОЗ BCVA	ЦТС (мкм) CRT (μm)		Длительность анти-VEGF-терапии (месяцы) <i>Anti-VEGF therapy time (months)</i>	Количество инъекций Эйлеа <i>The number of Eylea injections</i>
0,25	744	a	—	—
0,5	188	b	1	1
0,8	187	c	2	2
0,8	184	d	3	3
1,0	182	e	4	4
0,8	186	f	5	5
0,8	177	g	7	6
0,8	181	h	9	7
0,8	191	i	11	8

Рис. 2. Данные оптической когерентной томографии и визометрии в динамике на фоне лечения у пациента Г.: МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения; ЦТС — центральная толщина сетчатки

Fig. 2. Optical coherence tomography data and visual acuity of patient G. during the follow-up. BCVA — best corrected visual acuity; CRT — central retinal thickness; VEGF — vascular endothelial growth factor

исследования и раскрытия рандомизационного кода оказалось, что данный пациент был рандомизирован в группу, получавшую лечение афлиберцептом в режиме 2q8, то есть он получил 5 ежемесячных интравитреальных инъекций афлиберцепта 2,0 мг (загрузочная фаза), а затем получал такие же инъекции через каждые 8 недель (через каждые 2 месяца). В дальнейшем именно такой режим использования препарата был одобрен при его регистрации в Российской Федерации.

Уже после первой инъекции Эйлеа была достигнута полная резорбция ДМО, ЦТС уменьшилась на 556 мкм, а острота зрения увеличилась в два раза (рис. 2, *b*).

Далее, в течение всего первого года лечения сетчатка оставалась сухой. Толщина сетчатки в центре фовеа стабилизировалась на уровне 180 микрон, а острота зрения — на уровне 0,8, хотя в какой-то момент сетчатка обеспечивала и 100 % зрение (рис. 2). Конечно, в условиях рутинной практики можно было бы прервать анти-VEGF-терапию уже после загрузочной дозы, поскольку сетчатка оставалась стабильно сухой, но протокол исследования подразумевал продолжение лечения на протяжении всего года. Таким образом, данный клинический пример является демонстрацией оптимального ответа на впервые начатую терапию Эйлеа при использовании препарата полностью в соответствии с инструкцией по применению лекарственного средства.

Следует отметить, что такой хороший результат лечения был достигнут на фоне в целом достаточно хорошо контролируемого диабета: основные показатели оставались в пределах нормы в течение всего периода наблюдения. Уровень систолического артериального давления (сАД) в течение года колебался в пределах от 111 до 135 мм рт. ст., а диастолического (дАД) — от 62 до 85 мм рт. ст. Среднее АД за год составило 124/73 мм рт. ст. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) до начала лечения, через 6 и через 12 месяцев составил 5,9; 5,8 и 6,0 % соответственно.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациент К., 1953 года рождения (возраст на момент обращения в декабре 2013 года также составил 60 лет), вероятно, с меньшим стажем заболевания: сахарный диабет, ДР и ДМО были выявлены чуть более года назад (в 2012 году). Начиная с 2012 года пациент получал внутрь глимепирид 3 мг и метформин 1000 мг ежедневно. Однако пациент проживал в отдалённой деревне

в сельской местности и поэтому за год не успел получить какого-либо лечения у офтальмолога. Состояние глазного дна и ангиографическая картина на момент обращения представлены на рис. 4, *a* и 4, *d* соответственно, данные ОКТ — на рис. 3, *a*.

Лечение Эйлеа в этом случае проходило в том же режиме, что и в первом примере. Динамика остроты зрения и ЦТС на фоне терапии представлена на рис. 3. Несмотря на то что исходные показатели остроты зрения и ЦТС были очень похожи на показатели, что и у первого пациента, отёк сетчатки в этом случае уменьшился далеко не сразу, а прибавка остроты зрения была не такой значительной. Такую относительно более низкую эффективность в данном случае можно объяснить, во-первых, давностью существования отёка у данного пациента и, во-вторых, несколько худшим общим состоянием. Уровень АД был достаточно компенсирован: диапазон значений сАД и дАД в течение года колебался в пределах от 125 до 140 и от 80 до 72 мм рт. ст. соответственно, составляя в среднем 130/75 мм рт. ст. А уровень HbA1c был несколько повышен, и имела место тенденция к его повышению в течение года: 7,3; 7,4 и 7,7 % до начала лечения, через 6 и через 12 месяцев соответственно.

Признаками «старого» отёка на ОКТ являются крупные, сливающиеся в центре кисты с умеренно рефлективным содержимым (клеточный детрит), а также скопления твёрдых эксудатов (рис. 3, *a–c*). Субфовеально имеется серозная отслойка нейроэпителия (см. рис. 3, *a*). Тем не менее этот не свежий отёк также поддаётся лечению, хотя и более медленно: центральная ямка начинает контурироваться только после выполнения всех пяти инъекций загрузочной фазы (рис. 3, *f*). Постепенно рассасываются твёрдые эксудаты, но несколько мелких кист всё равно остаётся.

Однако, помимо уменьшения ЦТС (что в основном и приводит к повышению остроты зрения), анти-VEGF-терапия обеспечивает более комплексное воздействие на состояние глазного дна. На рис. 4 представлена динамика состояния глазного дна этого пациента и данные флюоресцентной ангиографии перед началом лечения, через 6 месяцев и через 12 месяцев после начала терапии афлиберцептом. Очевидно значительное уменьшение выраженности офтальмоскопических признаков ретинопатии и существенно более слабое просачивание флюоресцеина.

Итак, терапия Эйлеа у данного пациента также позволила добиться стабильного улучшения зре-

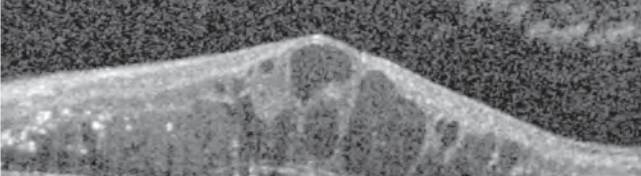
МКОЗ BCVA	ЦТС (мкм) CRT (μm)		Длительность анти-VEGF-терапии (месяцы) <i>Anti-VEGF therapy time (months)</i>	Количество инъекций Эйлеа <i>The number of Eylea injections</i>
0,1	728	<i>a</i>	—	—
0,25	524	<i>b</i>	1	1
0,25	464	<i>c</i>	2	2
0,25	397	<i>d</i>	3	3
0,25	328	<i>e</i>	4	4
0,3	287	<i>f</i>	5	5
0,4	284	<i>g</i>	7	6
0,5	275	<i>h</i>	9	7
0,5	262	<i>i</i>	11	8

Рис. 3. Данные оптической когерентной томографии и визометрии в динамике на фоне лечения у пациента К.: МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения; ЦТС — центральная толщина сетчатки

Fig. 3. Optical coherence tomography data and visual acuity of patient K. during the follow-up. BCVA — best corrected visual acuity; CRT — central retinal thickness; VEGF — vascular endothelial growth factor

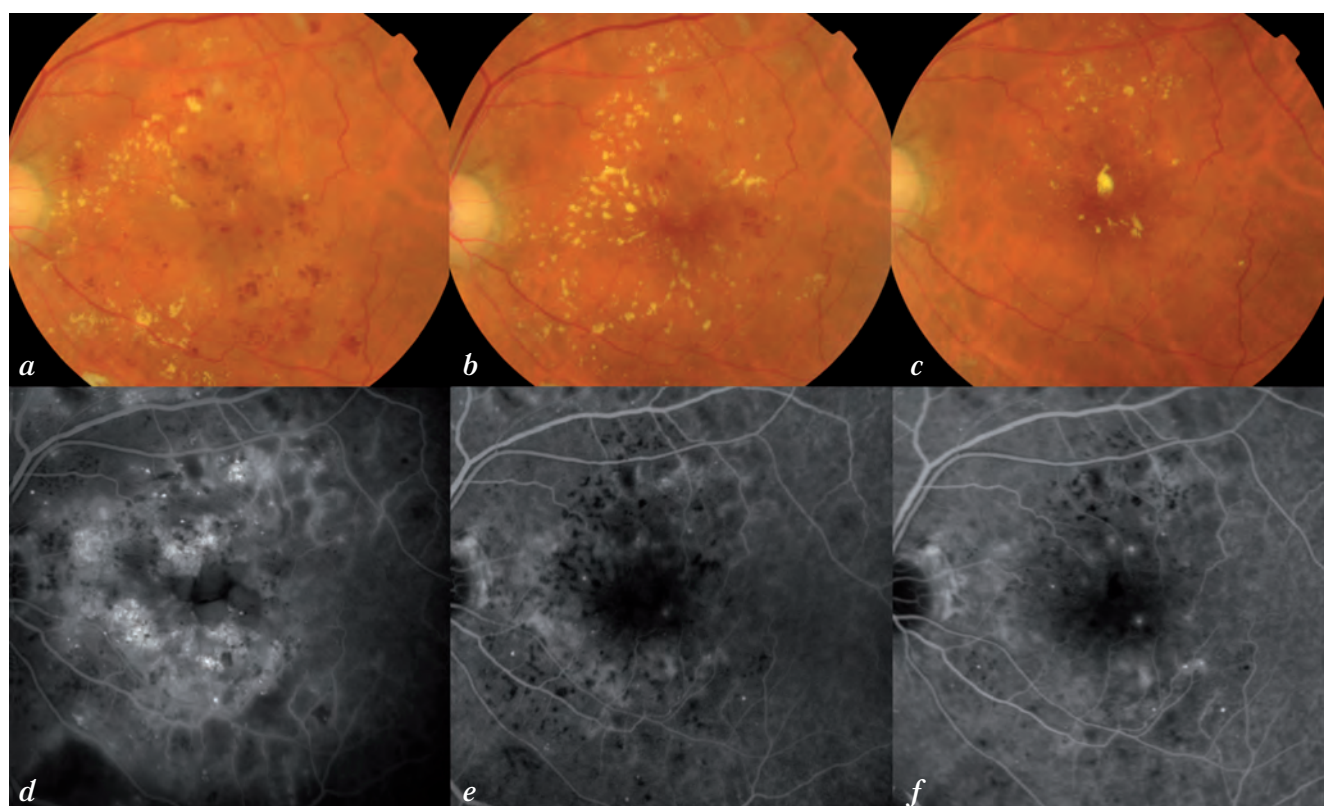


Рис. 4. Состояние глазного дна пациента К. Фотография глазного дна: *a* — перед началом анти-VEGF-терапии; *b* — через 6 месяцев после начала лечения Эйлеа; *c* — через 12 месяцев после начала лечения Эйлеа. Флюоресцентные ангиограммы поздней венозной фазы (5–6 минут): *d* — перед началом анти-VEGF-терапии; *e* — через 6 месяцев после начала лечения Эйлеа; *f* — через 12 месяцев после начала лечения Эйлеа

Fig. 4. The state of patient K's eye fundus. Fundus photo: *a* — at baseline; *b* — 6 months after Eylea treatment start; *c* — 12 months after Eylea treatment start. Late stage (5-6 minutes) fluorescein angiograms: *d* — at baseline; *e* — 6 months after Eylea treatment start; *f* — 12 months after Eylea treatment start

ния и значимого уменьшения степени тяжести ДР. Это также очень важный результат анти-VEGF-терапии у пациентов с диабетом, который может позволить избежать необходимости выполнять панретинальную ЛКС.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 3

Третий клинический пример является иллюстрацией более злокачественного течения диабета, развившегося у пациентки в возрасте всего 29 лет. Пациентка З., 1969 года рождения (возраст на момент обращения — 44 года), страдает сахарным диабетом 2-го типа с 1998 года. ДР и ДМО были выявлены в 2013 году. Последние 1,5 года пациентка находилась на инсулинотерапии (Хумулин 14 Ед утром + 6 ед. вечером и Хумалог 6–8 Ед по 6 раз в день с 2012 года), и с 2013 года она также получала внутрь Сиофор 500 мг 1 раз в день. Несмотря на это, в 2013 году ей пришлось выполнить ЛКС по типу решётки по поводу ДМО.

О тяжести течения диабета у этой пациентки говорит также и уровень HbA_{1c}, который про-

должал повышаться в течение года: 7,2 % — на момент обращения, 7,5 % — через 6 месяцев и 8,0 % — через 12 месяцев после начала анти-VEGF-терапии. Уровень АД в течение всего года был в норме: сАД — 121–132 мм рт. ст., дАД — 67–85 мм рт. ст., в среднем — 125/79 мм рт. ст.

На момент обращения в декабре 2013 года у этой пациентки не было кистозного отёка в центральной зоне и толщина сетчатки в фовеа была лишь незначительно повышена, но острота зрения была низкой (рис. 7, *a*). При этом кровоизлияния в центральной области сетчатки и выраженная экстравазация красителя в позднюю фазу флюоресцентной ангиографии говорят о декомпенсации ДР (рис. 5, *a*, *c*). Однако даже в такой ситуации хорошо виден эффект первой инъекции Эйлеа: уменьшение диффузного отёка в височной части макулы и увеличение остроты зрения почти в два раза (рис. 7, *b*).

На сканах ОКТ, сделанных перед началом лечения, обращает на себя внимание обилие мелких ГРТ, которые отличаются от более крупных твёрдых экссудатов, дающих гипозоногенную тень

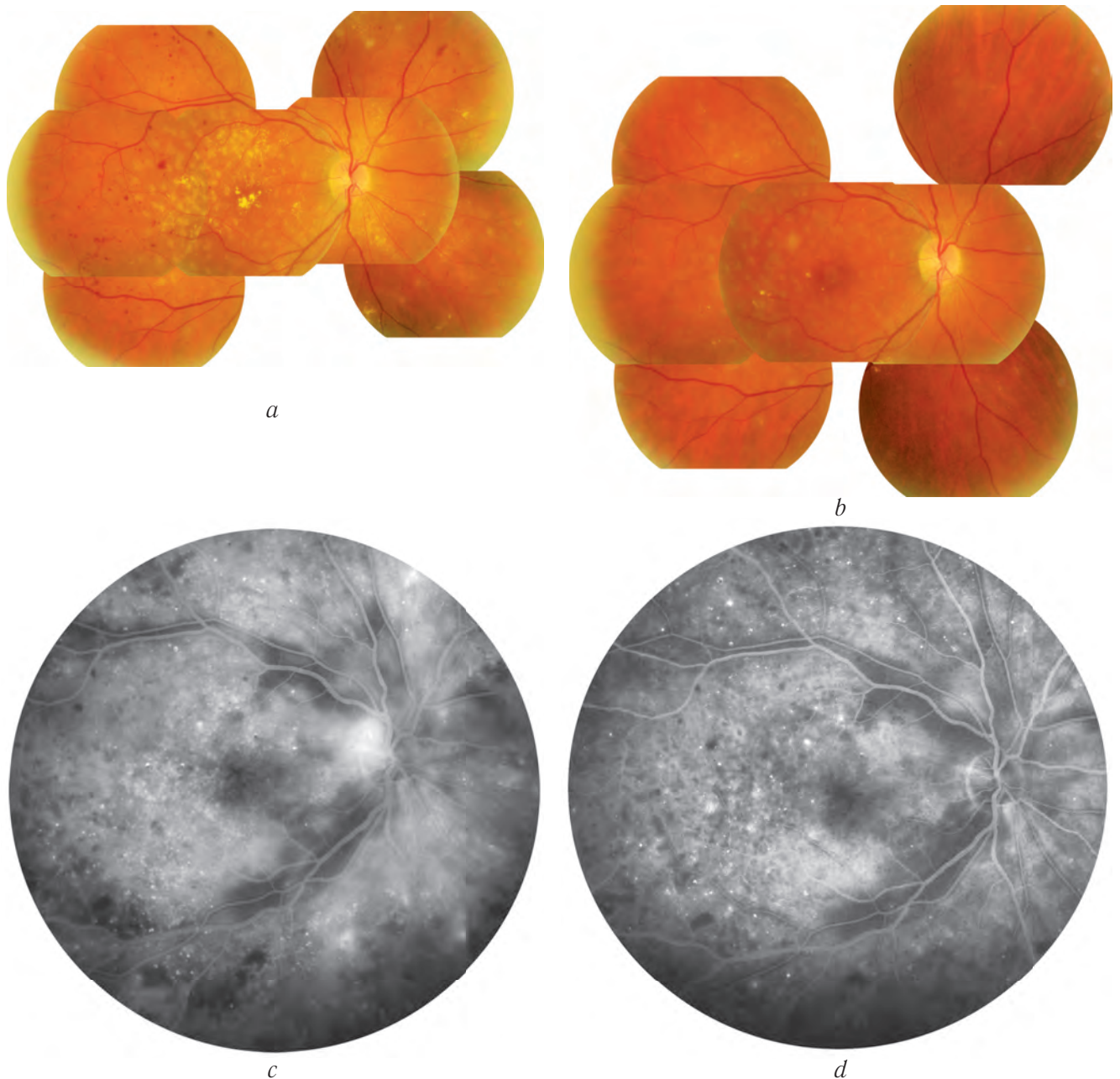


Рис. 5. Состояние глазного дна пациентки З. Фотография глазного дна: *a* — перед началом анти-VEGF-терапии; *b* — через 12 месяцев после начала лечения Эйлеа. Флюоресцентные ангиограммы поздней венозной фазы (5–6 минут): *c* — перед началом анти-VEGF-терапии; *d* — через 2 месяца после начала лечения Эйлеа

Fig. 5. The state of patient Z's eye fundus. Fundus photo: *a* — at baseline; *b* — 12 months after Eylea treatment start. Late stage (5-6 minutes) fluorescein angiograms: *c* — at baseline; *d* — 2 months after Eylea treatment start

(рис. 6, *a, b*). Как уже говорилось в начале статьи, считается, что эти точки являются признаками активации глиальных клеток и увеличение их количества может говорить о выраженности воспалительной реакции в сетчатке. В этом случае именно афлиберцепт, который блокирует не только VEGF, но и PlGF, может обладать потенциальным преимуществом перед ранибизумабом или бевацизумабом. И уже первая инъекция Эйлеа у этой пациентки привела не только к уменьшению ЦТС, но и к значительному уменьшению ко-

личества ГРТ в толще нейроэпителия (рис. 6, *c, d*). Возможно, что достигнутое при этом повышение остроты зрения связано именно с подавлением субклинического воспаления в сетчатке.

Наряду с этим уже через 2 месяца после начала терапии афлиберцептом существенно уменьшилось просачивание флюоресцеина в венозную фазу ангиографии (рис. 5, *d*). Такое уменьшение проницаемости стенок мелких сосудов говорит о восстановлении в какой-то степени внутреннего гематоретинального барьера.

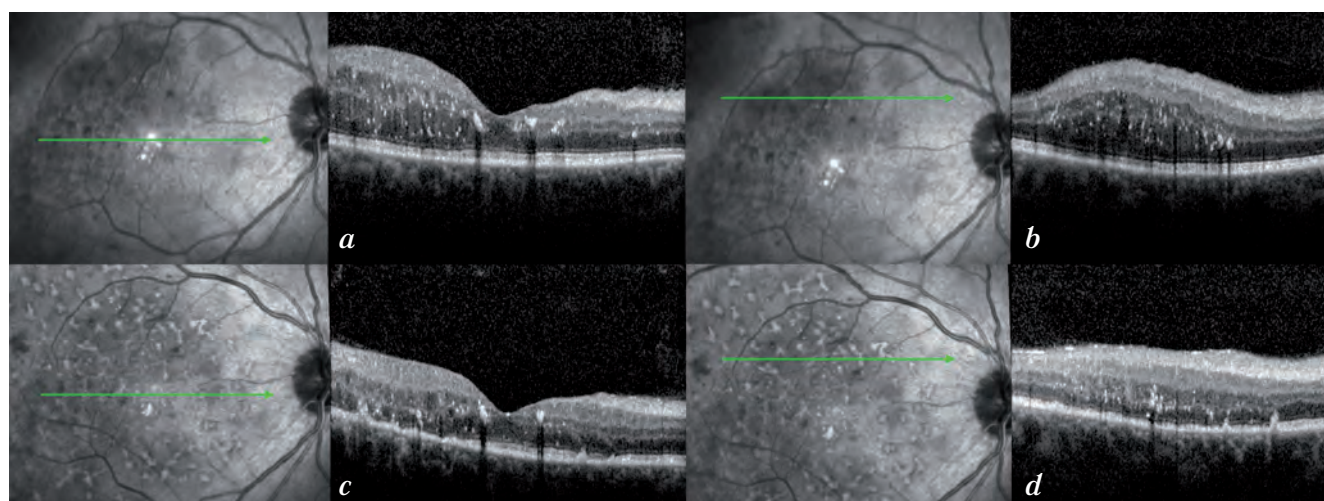


Рис. 6. Гиперрефлективные точки на оптической когерентной томограмме. Состояние перед началом терапии афлиберцептом: *a* — скан через область фовеа; *b* — скан в верхней части макулы. Состояние после первой инъекции Эйлеа: *c* — повторный скан через область фовеа; *d* — повторный скан в верхней части макулы

Fig. 6. Hyperreflective spots on optical coherence tomography. At baseline: *a* — foveal scan; *b* — upper macular scan. After first Eylea injection: *c* — follow-up of the foveal scan; *d* — follow-up of the upper macular scan

В дальнейшем нам удалось стабилизировать состояние сетчатки этой пациентки, хотя небольшое диффузное утолщение нейроэпителия в височной части макулы и твёрдые экссудаты сохранялись на протяжении всего года. Острота зрения повышалась не так быстро, как у первого пациента, но всё-таки уже через 6 месяцев она достигла 0,7 и даже 0,8 к концу года лечения (рис. 7). После пяти инъекций загрузочной фазы пациентка продолжала получать инъекции Эйлеа через каждые 2 месяца. К концу года лечения было достигнуто значительное уменьшение степени выраженности признаков ретинопатии (рис. 5, *b*).

Этот клинический пример свидетельствует о том, что даже при отсутствии выраженного отёка в области фовеа терапия афлиберцептом в соответствии с инструкцией по применению лекарственного средства позволяет ожидать улучшения остроты зрения и уменьшения степени тяжести ДР.

После года лечения данная пациентка на продолжительное время выпала из-под наблюдения, так как вернулась в маленький районный городок, где она проживала ранее. В течение двух лет пациентка не наблюдалась у врача, и в начале 2017 года пришла на приём для контрольного осмотра; новых жалоб на зрение за всё это время не было. Картина глазного дна на момент этого осмотра, данные ангиографии и ОКТ представлены на рис. 8. На ангиограмме поздней фазы видны многочисленные микроаневризмы и отдельные небольшие участки ишемии, но значимого патологического просачивания не обнаруживается

(рис. 8, *b*). Признаков ДМО на ОКТ нет (рис. 8, *c*). Данное наблюдение расценено как очень хороший эффект одного года лечения Эйлеа, после которого в течение двух лет пациентка не получала никакого лечения ДР/ДМО у офтальмолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многочисленные достижения медицины и нововведения в области диагностики и лечения диабета, ДМО всё ещё является одной из наиболее частых причин нарушения зрения в развитых странах и представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения. Трудности, с которыми сталкивается медицина у многочисленных пациентов с глазными осложнениями сахарного диабета, а также связанные с этим неминуемые финансовые сложности заставили учёных искать новые возможности для лечения ДМО. Несмотря на то что открытие роли VEGF и повреждения гематоретинального барьера в развитии ДМО значительно стимулировало разработку и исследование новых препаратов для его лечения, врачи всё ещё часто сталкиваются со сложными случаями, которые нередко не поддаются никаким доступным методам лечения.

Прежний стандарт медицинской помощи пациентам с ДМО в основном заключался в использовании лазеркоагуляции сетчатки в макулярной зоне и был нацелен на предотвращение дальнейшего ухудшения зрения, причём только у небольшого числа пациентов удавалось добиться его улучшения. Появление новых препаратов — как анти-VEGF-средств, так и стероидов — позво-

МКОЗ BCVA	ЦТС (мкм) CRT (μm)		Длительность анти-VEGF-терапии (месяцы) <i>Anti-VEGF therapy time (months)</i>	Количество инъекций Эйлеа <i>The number of Eylea injections</i>
0,25	322	<i>a</i>	—	—
0,4	287	<i>b</i>	1	1
0,4	284	<i>c</i>	2	2
0,5	283	<i>d</i>	3	3
0,4	282	<i>e</i>	4	4
0,5	269	<i>f</i>	5	5
0,7	256	<i>g</i>	7	6
0,7	259	<i>h</i>	9	7
0,8	256	<i>i</i>	11	8

Рис. 7. Данные оптической когерентной томографии и визометрии в динамике на фоне лечения у пациентки З. МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения; ЦТС — центральная толщина сетчатки

Fig. 7. Optical coherence tomography data and visual acuity of patient Z. during the follow-up. BCVA — best corrected visual acuity; CRT — central retinal thickness; VEGF — vascular endothelial growth factor

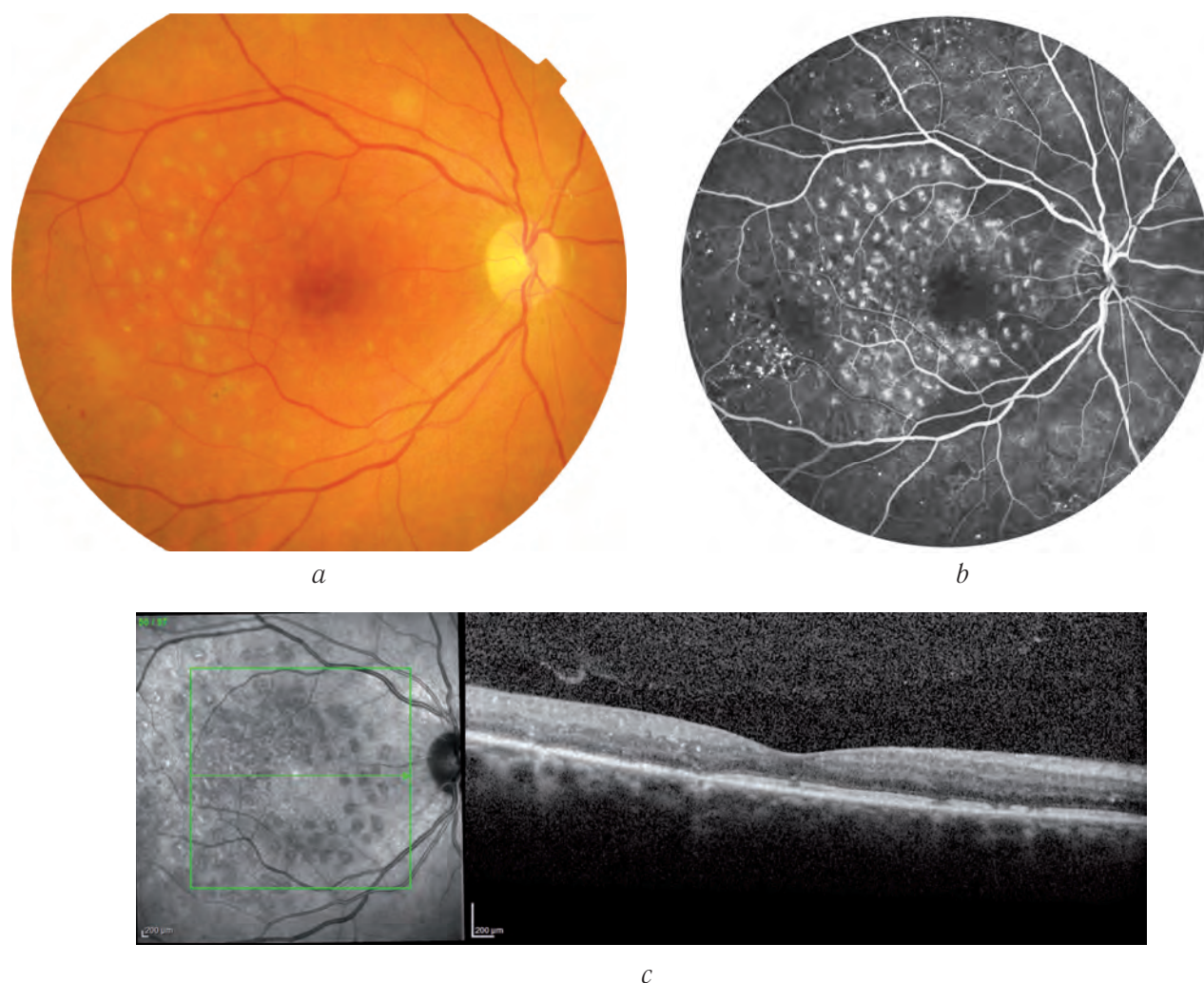


Рис. 8. Состояние глазного дна пациентки З. через 3 года после начала терапии афлиберцептом (длительность 1 год), после которой в течение двух лет пациентка не получала никакой глазной терапии: *a* — фотография глазного дна; *b* — флюоресцентная ангиограмма поздней венозной фазы; *c* — ОКТ-скан

Fig. 8. The state of patient Z.'s eye fundus three years after the initiation of one year long aflibercept treatment followed by two years without any ophthalmic therapy: *a* — fundus photo; *b* — late stage fluorescein angiogram; *c* — optical coherence tomography scan

лило существенно улучшить результаты лечения, и это стало новым стандартом медицинской помощи у пациентов с ДМО. Помимо улучшения зрительных функций, терапия с использованием ингибиторов VEGF может также предотвратить или замедлить усугубление ретинопатии и уменьшить необходимость выполнения панретинальной лазеркоагуляции у некоторых пациентов с ДМО.

К сожалению, наиболее выраженных и стабильных положительных результатов лечения ДМО на сегодняшний день можно нередко добиться только при условии достаточно длительного курса лечения, включающего иногда десятки интравитреальных инъекций. Препарат Эйлеа (афлиберцепт) позволяет у некоторых пациентов обойтись более редкими инъекциями (после загрузочной фазы) без потери эффективности.

Следует понимать, что шанс успеха такого режима лечения выше у пациентов, впервые начинающих получать анти-VEGF-терапию. А пациентам, у которых предшествующая терапия другими препаратами не дала ожидаемого эффекта, может потребоваться усиленный режим лечения (ежемесячные инъекции), причём у этих пациентов всё равно можно ожидать менее выраженного улучшения зрительных функций и/или состояния сетчатки.

Для того чтобы ещё более сократить количество инвазивных вмешательств, у некоторых пациентов можно рассмотреть целесообразность введения в стекловидное тело имплантатов с замедленным высвобождением кортикостероидов, обладающих относительно приемлемым риском развития катаракты и/или офтальмогипертензии.

В будущем разработка новых лекарственных препаратов или использование комбинированной терапии может способствовать решению проблемы частых инъекций и ещё более уменьшить бремя лечения, лежащее на плечи как пациента, так и врача и системы здравоохранения государства в целом.

Приведённые в данной публикации примеры клинических наблюдений отражают эффективность афлиберцепта (Эйлеа) у ранее не получавших анти-VEGF-терапии пациентов с ДМО при выполнении интравитреальных инъекций в соответствии с инструкцией по использованию препарата при данном состоянии: пять ежемесячных инъекций загрузочной фазы, затем инъекции через каждые 2 месяца на протяжении первого года лечения. Во всех трёх случаях был достигнут убедительный положительный результат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol.* 2002;86:363-5. doi: 10.1136/bjo.86.4.363.
2. Akirav EM, Baquero MT, Opere-Addo LW, et al. Glucose and inflammation control islet vascular density and beta-cell function in NOD mice: control of islet vasculature and vascular endothelial growth factor by glucose. *Diabetes.* 2011;60:876-83. doi: 10.2337/db10-0793.
3. Alon T, Hemo I, Itin A, et al. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med.* 1995;1:1024-8. doi: 10.1038/nm1095-1024.
4. Bai Y, Ma JX, Guo J, et al. Müller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization. *J Pathol.* 2009;219:446-54. doi: 10.1002/path.2611.
5. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):1-32. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001.
6. Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116:914-920. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.12.039.
7. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology.* 2015;122:2044-52. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.017.
8. Canas-Barouch F, Miyamoto K, Allport JR, et al. Integrin-mediated neutrophil adhesion and retinal leukostasis in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1153-8.
9. Chen X, Zhou H, Gong Y, et al. Early spatiotemporal characterization of microglial activation in the retinas of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2015;253(4):519-525. doi: 10.1007/s00417-014-2727-y.
10. Ciombor KK, Berlin J. Aflibercept — A decoy VEGF receptor. *Curr Oncol Rep.* 2014;16:368. doi: 10.1007/s11912-013-0368-7.
11. Coscas G, Coscas F, Vismara S, et al. Clinical features and natural history of AMD in Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration. Ed by G. Coscas, F. Coscas, S. Vismara, A. Zourani, C. I. Li Calzi. Springer, Heidelberg, Germany; 2009. P. 171-194. doi: 10.1007/978-3-642-01467-3_9.
12. Coscas G, De Benedetto U, Coscas F, et al., Hyperreflective dots: a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica.* 2012;229(1):32-37. doi: 10.1159/000342159.
13. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2012;119:1658-65. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.010.
14. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI study: Phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118:1819-26. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.018.
15. Durukan AH, Memisoglu S, Gundogan FC. Is multifocal ERG a reliable index of macular function after triamcinolone acetonide injection in diffuse diabetic macular edema? *Euro J Ophthalmol.* 2009;19(6):1017-1027.
16. Framme C, Schweizer P, Imesch M, et al. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2012;53(9):5814-5818. doi: 10.1167/iovs.12-9950.
17. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116:73-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.09.037.
18. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2003;110:1690-6. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00568-2.
19. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:70-7. doi: 10.1016/S0002-9394(01)01269-7.
20. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2005;112:806-16. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.045.
21. Gupta K, Kshirsagar S, Li W, et al. VEGF prevents apoptosis of human microvascular endothelial cells via opposing effects on MAPK/ERK and SAPK/JNK signaling. *Exp Cell Res.* 1999;247:495-504. doi: 10.1006/excr.1998.4359.
22. Jousseaume AM, Murata T, Tsujikawa A, et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol.* 2001;158:147-52. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1.
23. Kang J-W, Chung H, Kim HC, Correlation of optical coherence tomographic hyperreflective foci with visual outcomes in different

- patterns of diabetic macular edema. *Retina*. 2016;36(9):1630-9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000995.
24. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC, et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:552-63. doi: 10.1001/archophth.122.4.552.
 25. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res*. 2013;34:19-48. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.02.001.
 26. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102:7-16. doi: 10.1016/S0161-6420(95)31052-4.
 27. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91:1464-74. doi: 10.1016/S0161-6420(84)34102-1.
 28. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:2247-54. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006.
 29. Kowalczyk L, Touchard E, Omri S, et al. Placental growth factor contributes to micro-vascular abnormalization and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2011;6(3):e17462. doi: 10.1371/journal.pone.0017462.
 30. Leal EC, Manivannan A, Hosoya K, et al. Inducible nitric oxide synthase isoform is a key mediator of leukostasis and blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(11):5257-5265. doi: 10.1167/iovs.07-0112.
 31. Liu Q, Hu Y, Yu H, et al. Comparison of Intravitreal Triamcinolone Acetonide Versus Intravitreal Bevacizumab as the Primary Treatment of Clinically Significant Macular Edema. *Retina*. 2015;35(2):272-279. doi: 10.1097/IAE.0000000000000300.
 32. Luty GA, Cao J, McLeod DS. Relationship of polymorphonuclear leukocytes to capillary dropout in the human diabetic choroid. *Am J Pathol*. 1997;151:707-14.
 33. Melder RJ, Koenig GC, Witwer BP, et al. During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium. *Nat Med*. 1996;2(9):992-997. doi: 10.1038/nm0996-992.
 34. Miyamoto K, Hiroshiba N, Tsujikawa A, Ogura Y. *In vivo* demonstration of increased leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2190-4.
 35. Miyamoto N, de Kozak Y, Jeanny JC, et al. Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 2007;50(2):461-470. doi: 10.1007/s00125-006-0539-2.
 36. Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*. 1998;105:998-1003. doi: 10.1016/S0161-6420(98)96025-0.
 37. Navarrete-Sanchis J, Zarco-Bosquets J, Tomas-Torrent JM, et al. Long-term effectiveness of vitrectomy in diabetic cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(5):713-719. doi: 10.1007/s00417-014-2745-9.
 38. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*. 2012;15:171-85. doi: 10.1007/s10456-011-9249-6.
 39. Park HY, Kim JH, Park CK. Neuronal cell death in the inner retina and the influence of vascular endothelial growth factor inhibition in a diabetic rat model. *Am J Pathol*. 2014;184(6):1752-1762. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.02.016.
 40. Paulus YM, Gariano RF. Diabetic retinopathy: A growing concern in an aging population. *Geriatrics*. 2009;64(2):16-20.
 41. Prokofyeva E, Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: A literature review. *Ophthalmic Res*. 2012;47:171-88. doi: 10.1159/000329603.
 42. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;19:52-9. doi: 10.4103/0974-9233.92116.
 43. Roy MS, Janal MN, Crosby J, Donnelly R. Inflammatory biomarkers and progression of diabetic retinopathy in African Americans with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:5471-80. doi: 10.1167/iovs.13-12212.
 44. Schoenberger SD, Kim SJ, Sheng J, et al. Increased prostaglandin E2 (PGE2) levels in proliferative diabetic retinopathy, and correlation with VEGF and inflammatory cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5906-11. doi: 10.1167/iovs.12-10410.
 45. Selim KM, Sahan D, Muhittin T, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor in the aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58:375-9. doi: 10.4103/0301-4738.67042.
 46. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep*. 2008;41(4):278-286. doi: 10.5483/BMBRep.2008.41.4.278.
 47. Stem MS, Gardner TW. Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Curr Med Chem*. 2013;20:3241-50. doi: 10.2174/09298673113209990027.
 48. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(3):227-41. doi: 10.1042/CS20040370.
 49. Tsai CH, Chiang YC, Chen HT, et al. High glucose induces vascular endothelial growth factor production in human synovial fibroblasts through reactive oxygen species generation. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830:2649-58. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.12.017.
 50. Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*. 2012;153(4):710-717. doi: 10.1016/j.ajo.2011.08.041.
 51. Vinos SA, Youssri AI, Luna JD, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol*. 1997;12:99-109.

52. Vujosevic S, Berton M, Bini S, et al. Hyperreflective retinal spots and visual function after anti-vascular endothelial growth factor treatment in center-involving diabetic macular edema. *Retina*. 2016;36(7):1298-1308. doi: 10.1097/IAE.0000000000000912.
53. Vujosevic S, Miden E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Muller cells alterations. *Journal of Diabetes Research*. 2013;2013. Article ID905058, 8 pages.
54. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372:1193-1203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264.
55. 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.
56. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.
57. Yolcu U, Sobaci G. The effect of combined treatment of bevacizumab and triamcinolone for diabetic macular edema refractory to previous intravitreal mono-injections. *Int Ophthalmol*. 2015;35(1):73-79. doi: 10.1007/s10792-014-0019-5.
58. Zeng H-Y, Green WR, Tso MO. Microglial activation in human diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology*. 2008;(2):227-32. doi: 10.1001/archophthol.2007.65.
59. Zhang X, Bao S, Lai D, et al. Intravitreal triamcinolone acetate inhibits breakdown of the blood-retinal barrier through differential regulation of VEGF-A and its receptors in early diabetic rat retinas. *Diabetes*. 2008;57(4):1026-1033. doi: 10.2337/db07-0982.
60. Zhang X, Zeng H, Bao S, et al. Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci*. 2014;4:27. doi: 10.1186/2045-3701-4-27.
61. Zhang Y, Ma J, Meng N, et al. Comparison of intravitreal triamcinolone acetate with intravitreal bevacizumab for treatment of diabetic macular edema: A meta-analysis. *Curr Eye Res*. 2013;38(5):578-587. doi: 10.3109/02713683.2013.767351.

Сведения об авторах

Юрий Сергеевич Астахов — д-р мед. наук, профессор, кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Павел Андреевич Нечипоренко — канд. мед. наук, ассистент, кафедра офтальмологии с клиникой. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: glaz@doctor.com.

Information about the authors

Yury S. Astakhov — MD, PhD, professor. Ophthalmology Department. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.

Pavel A. Nechiporenko — MD, PhD, assistant. Ophthalmology Department. FSBEI HE “Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: glaz@doctor.com.