



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEWS

Обзор

УДК 617.736

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-4-35-38>

Патогенез, ангиогенез диабетического макулярного отека и общая характеристика его лечения (Обзор литературы. Часть I)

Е.С. Таскина, Н.А. Логунов, С.В. Харинцева, Н.А. Макаrchук

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия

РЕФЕРАТ

В настоящее время увеличение распространенности сахарного диабета (СД) носит характер пандемии. Диабетический макулярный отек (ДМО) – угрожающее зрению осложнение диабетической ретинопатии, патогенез которой является многофакторным и включает гипергликемию, эндотелиальную дисфункцию, лейкостаз и воспаление, сужение и окклюзию сосудов, окислительный стресс и ишемию, неоваскуляризацию, что приводит к накоплению экссудативной жидкости, утолщению центральной зоны сетчатки и необратимым процессам нейродегенерации фоторецепторов со значительным снижением зрительных функций. В статье представлена современная информация об эпидемиологии, пато- и ангиогенезе данного состояния и общая характеристика терапии ДМО. Она включает первичную терапию СД, лазерную фотокоагуляцию сетчатки и фармакотерапевтические средства, нацеленные на антиангиогенную терапию. Именно интравитреальная фармакотерапия, основанная на ингибировании VEGF, в настоящее время является методом первой линии лечения ДМО. В обзоре подчеркивается необходимость дальнейшего изучения триггерных точек патогенеза диабетической ретинопатии и развития диабетического макулярного отека для поиска новых препаратов и индивидуализации лечения каждого пациента.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, фактор роста эндотелия сосудов, VEGF-терапия

Для цитирования: Таскина Е.С., Логунов Н.А., Харинцева С.В., Макаrchук Н.А. Патогенез, ангиогенез диабетического макулярного отека и общая характеристика его лечения (Обзор литературы. Часть I). Точка зрения. Восток – Запад. 2023;4: 35–38. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-4-35-38>

Автор, ответственный за переписку: Elizaveta Sergeevna Taskina, taskins@yandex.ru

Review

Pathogenesis, angiogenesis of diabetic macular edema and general characteristics of its treatment (Literature review. Part 1)

E.S. Taskina, N.A. Logunov, S.V. Kharintseva, N.A. Makarchuk

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

ABSTRACT

Currently, the increase in the prevalence of diabetes mellitus is in the nature of a pandemic. Diabetic macular edema is a vision-threatening complication of diabetic retinopathy, the pathogenesis of which is multifactorial and includes hyperglycemia, endothelial dysfunction, leukostasis and inflammation, vasoconstriction and occlusion, oxidative stress and ischemia, neovascularization, which leads to the accumulation of exudative fluid, thickening of the central zone of the retina and irreversible processes of photoreceptors neurodegeneration with a significant decrease in visual functions. The article presents up-to-date information on the epidemiology, patho- and angiogenesis of this condition as well as the general characteristics of the DMO therapy. It consists of primary treatment of diabetes, laser photocoagulation and anti-angiogenic therapy. Intra-vitreous drug therapy based on VEGF inhibitors is currently the standard first-line treatment for DMO. The authors emphasize the necessity for further study of trigger points in the pathogenesis of diabetic retinopathy and the development of diabetic macular edema in order to find new drugs and work out a more individualized approach to patients.

Key words: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, vascular endothelial growth factor, VEGF-therapy

For quoting: Taskina E.S., Logunov N.A., Kharintseva S.V., Makarchuk N.A. Pathogenesis, angiogenesis of diabetic macular edema and general characteristics of its treatment (Literature review. Part 1). Point of view. East – West. 2023;4: 35–38. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-4-35-38>

Corresponding author: Elizaveta S. Taskina, taskins@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) в мире растет и является серьезной медицинской проблемой для людей трудоспособного возраста. В глобальном масштабе СД включен в список одной из основных причин слабости и слепоты, демонстрируя тенденцию к увеличению за последние 30 лет. Общая распространенность диабета среди людей в возрасте от 20 до 79 лет составляет 10,5% (536,6 млн) в 2021 г., и, по прогнозам, вырастет до 12,2% (783,2 млн) в 2045 г. Рост числа пациентов с СД соответственно повышает и количество вызванных им осложнений, в частности, со стороны глаз речь чаще всего идет о диабетической ретинопатии (ДР). Она является одним из наиболее часто диагностируемых поражений сетчатки, которое нередко приводит к слепоте и слабости. По оценкам, в мире около 93 млн человек страдают ДР, которая является 5-й по значимости причиной потери зрения среди населения трудоспособного возраста [1].

Среди офтальмологических нарушений при СД самый серьезный визуальный прогноз зависит от наличия диабетического макулярного отека (ДМО). Причем последний может развиваться при любой стадии ДР и характеризуется скоплением экссудативной жидкости в области желтого пятна. Согласно результатам проведенного метаанализа, глобальная распространенность ДМО, подтвержденная данными оптической когерентной томографии, составила в целом 5,81% в странах с низким и средним уровнем дохода и 5,14% в странах с высоким уровнем дохода [2].

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

С учетом того, что все клетки сетчатки взаимозависимы, было высказано предположение, что ДР обусловлена изменениями в сосудисто-нервных структурных единицах сетчатки (представлены нервными, глиальными и сосудистыми клетками) и не является просто микрососудистым осложнением диабета [3]. При этом клеткам Мюллера, представляющим собой тип макроглии, где происходит обмен питательными веществами и кислородом, отводится важная роль во взаимодействии нейронов и кровеносных сосудов, т.е. в стабильности гомеостаза сетчатки и целостности гематоретинального барьера. При этом внутрицитоплазматический отек клеток Мюллера рассматривается как важная анатомическая основа отека в области макулы и образования кистозной полости при ДМО. Согласно современным данным, дегенеративные изменения в нейронах сетчатки приводят к микрососудистым изменениям, при этом апоптоз нейронов наблюдается в течение нескольких недель после начала диабета [4–6].

ДМО является многофакторным заболеванием и включает утолщение желтого пятна в результате потери перicyтов и выхода жидкости из капилляров сетчатки, а также изменение базальной мембраны с потерей плотных соединений эндотелия сетчатки в результате хронической гипергликемии [5, 6]. При ДМО

внеклеточная жидкость может накапливаться как в интраретинальных полостных структурах – во внутреннем ядерном и наружном плексиформном слоях (кистозный макулярный отек), так и в субретинальной области, и внутри клеток, вызывая их отек с возможным последующим некрозом. Учитывая возникновение отека в центральной зоне сетчатки, где фоторецепторные клетки расположены наиболее плотно, у большинства пациентов наблюдаются обратимое или постоянное нарушение зрения [7].

При СД глюкокотоксичность вызывает хронические осложнения в связи с накоплением конечных продуктов расширенного гликирования, активацию протеинкиназы C (Protein kinase C, PKC), активацию гексозаминового пути окисления глюкозы и повышение внутриклеточного уровня диацилглицерина [8]. Активация PKC изменяет проницаемость сосудов и приводит к усилению неоваскуляризации, гипоксии, нарушению гематоретинального барьера, а повышение уровня активных форм кислорода играет существенную роль в структурных аномалиях, наблюдаемых при микроангиопатии [9, 10].

АНГИОГЕНЕЗ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ МАКУЛЯРНОМ ОТЕКЕ

Хроническая гипергликемия вызывает окислительное повреждение эндотелиальных клеток сосудов с последующим ишемизацией тканей, в результате которой избыточно синтезируются различные факторы роста, включая плацентарный фактор роста (Placental growth factor, PlGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1), фактор стромального происхождения-1 (Stromal cell-derived factor 1, SDF-1), фактор пигментного эпителия (Pigment epithelium-derived factor, PEDF), моноцитарный хемотаксический фактор (Monocyte chemoattractant protein 1, MCP), фактор роста фибробластов (Fibroblast growth factors, FGF) и фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF). Семейство последнего у человека включает пять молекул, которые реализуют свои эффекты через три типа рецепторов (VEGF Receptor), причем основным фактором ангиогенеза является VEGF-A (с несколькими изоформами по количеству аминокислот и наиболее значимой при ДМО – VEGF-A165) через рецепторы VEGFR-1 и VEGFR-2, отвечающие за стимуляцию миграции макрофагов и пролиферацию эндотелиальных клеток и фибробластов с запуском ангиогенеза. При этом высокий показатель VEGF, в выработке которого участвуют различные клетки (эндотелиоциты, перicyты, нейроны и др.), является одной из ведущих причин проницаемости сосудов и возникновения ДМО, опосредуя несколько процессов (ангиогенез, пролиферацию, неоваскуляризацию и т.д.), участвующих в патогенезе данного состояния, особенно на начальных стадиях болезни [10–12]. При персистирующем ДМО возникает гиперсекреция различных медиаторов (например, фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов-6 и -8 и т.д.), что способствует хронизации воспаления и распространению отека [13].

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО
МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА**

Лечение ДМО включает первичное лечение СД, лазерную фотокоагуляцию сетчатки и фармакотерапевтические средства, нацеленные воздействовать на медиаторы, а именно – ангиогенную терапию. Согласно современным клиническим рекомендациям, интравитреальная фармакотерапия, основанная на ингибировании VEGF, в настоящее время является первой линии лечения ДМО [14]. Положительный эффект от лазерной коагуляции сетчатки возможен только в случае значения толщины центральной зоны сетчатки менее 350 мкм [4].

Проведенные крупномасштабные рандомизированные исследования показали значительный функциональный и морфологический эффект анти-VEGF-терапии [4]. Согласно последнему отчету от DRRCR.net, показывающему 5-летние результаты применения анти-VEGF-препаратов, при интравитреальной инъекции ранибизумаба, бевацизумаба и афлиберцепта среднее значение максимальной корригированной остроты зрения у пациентов с ДМО улучшилось по сравнению с исходным уровнем на 7,4 буквы за 2 года, но снизилось на 4,7 буквы за период от 2 до 5 лет [15]. Тем не менее по-прежнему существует значительное число пациентов, которые не реагируют на традиционное лечение и/или имеют кратковременный положительный эффект с развитием рецидивов [7].

Снижение качества жизни из-за потери зрения усугубляется также необходимостью помимо лечения основного заболевания (СД) постоянными визитами к офтальмологу. Так, в год этим пациентам требуется в среднем около 8 посещений офтальмолога, в дополнение к примерно 10 посещениям врачей других специальностей, включая эндокринолога [16]. Результаты реальной клинической практики показывают, что фактическое количество инъекций анти-VEGF-препаратов и доля пациентов с улучшением остроты зрения намного меньше, чем в рандомизированных контрольных исследованиях [17, 18]. Это связано с тем, что пациенты не всегда соблюдают обязательные контрольные визиты и могут пропускать инъекции. В течение первого года лечения ¼ пациентов прекращает лечение, а половина оставшихся прерывают лечение более чем на полгода. Только 1/3 пациентов соблюдает режим лечения и контрольных визитов к врачу [19].

Такая ситуация вызвана в том числе высокой стоимостью препаратов как для здравоохранения, так и для пациентов. Причинами недостаточной эффективности анти-VEGF-терапии могут явиться большое количество инъекций и контрольных осмотров, пропуски инъекций из-за наличия сопутствующих заболеваний или ограничений мобильности пациентов. Выбор между различными видами анти-VEGF-терапии для начала лечения ДМО требует учета многих факторов, включая стоимость лечения и эффективность [7]. Несмотря на прогресс в анти-VEGF-терапии, оптимальная частота инъекций и продолжительность курса лечения все еще в значительной степени не определены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДМО является одной из ведущих причин потери зрения, связанной с СД вообще и ДР в частности. Новые данные о патогенезе развития этого состояния изменили парадигму его лечения, а интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратов стали терапией первой линии во всем мире. Существует необходимость дальнейшего изучения механизмов развития ДМО с целью улучшения терапии, направленной на триггерные точки его патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022;183: 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
- Im JHB, Jin YP, Chow R, Yan P. Prevalence of diabetic macular edema based on optical coherence tomography in people with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2022; 67(4): 1244–1251. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.01.009
- Murakami T, Ishihara K, Terada N, et al. Pathological Neurovascular Unit Mapping onto Multimodal Imaging in Diabetic Macular Edema. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(5): 896. doi: 10.3390/medicina59050896
- Tatsumi T. Current Treatments for Diabetic Macular Edema. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11): 9591. doi: 10.3390/ijms24119591
- Lai D, Wu Y, Shao C, Qiu Q. The Role of Müller Cells in Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023;64(10): 8. doi: 10.1167/iovs.64.10.8
- Hui VWK, Szeto SK, Tang F, et al. Optical coherence tomography classification systems for diabetic macular edema and their associations with visual outcome and treatment responses—an updated review. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2022;11: 247–257. doi: 10.1097/APO.0000000000000468
- Choi MY, Jee D, Kwon JW. Characteristics of diabetic macular edema patients refractory to anti-VEGF treatments and a dexamethasone implant. *PLoS One.* 2019;14(9): e0222364. doi: 10.1371/journal.pone.0222364
- Miller K, Fortun JA. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Pharmacologic Treatment Options, and Developing Therapies. *Asia-Pac. J Ophthalmol.* 2018;7: 28–35. doi: 10.22608/APO.2017529
- Campochiaro PA, Akhlaq A. Sustained suppression of VEGF for treatment of retinal/choroidal vascular diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2021;83: 100921. doi: 10.1016/j.preteyres.2020.100921
- Carpi-Santos R, de Melo Reis RA, Gomes FC, Calaza KC. Contribution of Muller cells in the diabetic retinopathy development: focus on oxidative stress and inflammation. *Antioxidants.* 2022;11: 614. doi: 10.3390/antiox11040617
- Pozarowska D, Pozarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent Eur J Immunol.* 2016;41(3): 311–316. doi: 10.5114/ceji.2016.63132
- Furino C, Boscia F, Reibaldi M, Alessio G. Intravitreal Therapy for Diabetic Macular Edema: An Update. *J Ophthalmol.* 2021;2021: 6654168. doi: 10.1155/2021/6654168
- Wu J, Zhong Y, Yue S, et al. Aqueous Humor Mediator and Cytokine Aberrations in Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2019;2019: 6928524. doi: 10.1155/2019/6928524
- Курешева Н.И., Сергусhev С.Г., Наумова В.И., Иванова А.А. Эволюция применения ингибиторов ангиогенеза в офтальмологии. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(11): 58–67. [Kuryshva NI, Sergushev SG, Naumova VI, Ivanova AA. Evolution of the Use of Angiogenesis Inhibitors in Ophthalmology. *Effective pharmacotherapy.* 2022;18 (11): 58–67. (In Russ.)] doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-11-58-67
- Glassman AR, Wells JA 3rd, Josic K, et al. Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology.* 2020;127(9): 1201–1210. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.021

16. Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:939–946. doi: 10.2147/OPTH.S100168
17. Egan C, Zhu H, Lee A, et al. The United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record Users Group. Report 1: baseline characteristics and visual acuity outcomes in eyes treated with intravitreal injections of ranibizumab for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(1): 75–80. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309313
18. Blinder KJ, Dugel PU, Chen S, et al. Anti-VEGF treatment of diabetic macular edema in clinical practice: effectiveness and patterns of use (ECHO Study Report 1). *Clin Ophthalmol.* 2017;11: 393–401. doi: 10.2147/OPTH.S128509
19. Weiss M, Sim DA, Herold T, et al. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina.* 2018;38(12): 2293–2300. doi: 10.1097/IAE.0000000000001892

Информация об авторах

Елизавета Сергеевна Таскина, к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, taskins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

Николай Анатольевич Логунов, к.м.н., ассистент кафедры офтальмологии, headway10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9604-2683>

Светлана Владимировна Харинцева, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, s.v.19.28@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8899-5465>

Наталья Алексеевна Макаrchук, ассистент кафедры офтальмологии, serebryakova_natalia.al@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9555-5377>

Information about the authors

Elizaveta S. Taskina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Ophthalmology, taskins@yandex.ru <https://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

Nikolay A. Logunov, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Ophthalmology, headway10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9604-2683>;

E.S. Taskina, N.A. Logunov, S.V. Kharintseva, N.A. Makarchuk

Svetlana V. Kharintseva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, s.v.19.28@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8899-5465>

Natalia A. Makarchuk, Assistant of the Department of Ophthalmology, serebryakova_natalia.al@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9555-5377>

Вклад авторов:

Е.С. Таскина: концепция и дизайн исследования, написание текста, научное и техническое редактирование текста.

Н.А. Логунов: написание текста, научное и техническое редактирование текста.

С.В. Харинцева: научное и техническое редактирование текста.

Н.А. Макаrchук: техническое редактирование текста.

Authors' contribution:

E.S. Taskina: the concept and design of the study, writing the text, scientific and technical text editing.

N.A. Logunov: writing the text, scientific and technical editing of the text.

S.V. Kharintseva: scientific and technical text editing.

N.A. Makarchuk: technical text editing.

Финансирование: Авторы не получали конкретный грант на это исследование от какого-либо финансирующего агентства в государственном, коммерческом и некоммерческом секторах.

Financial transparency: Authors have no financial interest in the submitted materials or methods.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Conflict of interest: None.

Поступила: 01.11.2023

Переработана: 10.11.2023

Принята к печати: 15.11.2023

Originally received: 01.11.2023

Final revision: 10.11.2023

Accepted: 15.11.2023