



Обзор

УДК 617.735-007.281

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-1-27-34>

© Таскина Е.С., Логунов Н.А., Харинцева С.В., Макаrchук Н.А., 2024

Современные алгоритмы терапии диабетического макулярного отека (Обзор литературы. Часть II)

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

Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре представлена современная информация об официально разрешенных интравитреальных ингибиторах ангиогенеза, дана сравнительная характеристика результатов проводимых крупных рандомизированных исследований по их эффективности и безопасности, а также возможным схемам их введения. Отдельное внимание уделено проблеме рефрактерного диабетического макулярного отека и альтернативным методам его лечения, включающим применение глюкокортикоидов, ингибирование Rho/ROCK-сигнального пути. Динамика толщины центральной зоны сетчатки по данным оптической когерентной томографии и максимальная скорректированная острота зрения являются основными критериями для оценки эффективности терапии диабетического макулярного отека. Согласно современным данным, интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза является лечением первой линии. При диабетическом макулярном отеке в России зарегистрированы следующие препараты: ранибизумаб, афлиберцепт, бролуцизумаб, фарицимаб. Лазерная фотокоагуляция сетчатки применяется в основном для лечения нецентрального отека. В качестве альтернативной терапии рассматриваются интравитреальные глюкокортикоиды, но их применение ограничено наличием побочных эффектов в виде вторичной медикаментозно-индуцированной офтальмогипертензии и/или глаукомы и развитием катаракты. Однако нежелательная реакция на стандартное лечение и развитие рефрактерных форм стимулируют разработку новых препаратов и систем доставки, а также использование нескольких типов терапии, воздействующих на различные точки патогенеза заболевания.

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 II). Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(1): 27–34. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-1-27-34>

Автор, ответственный за переписку: Елизавета Сергеевна Таскина, taskins@yandex.ru

Review

Modern algorithms for diabetic macular edema treatment (Literature review. Part II)

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

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

ABSTRACT

This review presents up-to-date information on officially approved intravitreal angiogenesis inhibitors, provides the comparative analysis of the data obtained during large-scale randomized trials on their efficacy and safety as well as possible schemes of their administration. Special attention is paid to the problem of refractory diabetic macular edema and alternative therapies, including the use of glucocorticoids, inhibition of Rho/ROCK signaling pathway. The dynamics of the central foveal thickness according to optical coherence tomography and best-corrected visual acuity are the main criteria for evaluating the diabetic macular edema therapy effectiveness. According to current data, intravitreal injection of angiogenesis inhibitors is a first-line treatment. In diabetic macular edema, the following drugs have been registered in Russia: ranibizumab, aflibercept, brodalumab, faricimab. Laser retinal photocoagulation is used mainly for the non-central edema treatment. Intravitreal glucocorticoids are considered as an alternative therapy, but their use is limited by the presence of side effects in the form of secondary drug-induced ocular hypertension and/or glaucoma and the development of cataracts. However, the suboptimal response to standard treatment and the development of refractory forms stimulate the development of novel drugs and delivery systems, as well as the use of several types of therapy that affect different points of the pathogenesis. The review emphasizes the need to further study the trigger points of the diabetic retinopathy pathogenesis and the development of diabetic macular edema in order to find novel drugs and individualize the treatment of each patient.

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

For citation: 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 II). Point of view. East – West. 2024;11(1): 27–34. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-1-27-34>

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лечение диабетического макулярного отека (ДМО) с использованием ингибиторов ангиогенеза в настоящее время включает применение зарегистрированных на территории Российской Федерации (РФ) следующих препаратов: фрагментов антител (АТ) против VEGF – ранибизумаба (РБ; Луцентис, Novartis Pharma Stein, AG, Швейцария) и бролуцизумаба (БРОЦ; Визью, Novartis Pharma Stein, AG, Швейцария), слитых белков – афлиберцепта (АБ; Эйлеа, Bayer Pharma AG, Германия), комбинированных АТ, одновременно блокирующих ангиопоэтин-2 (Angiopoietin-2, Ang-2) и VEGF-A – фарицимаба (Вабисмо, F. Hoffmann-La Roche, Ltd, Швейцария). Нижепредставленная *таблица* содержит краткую информацию о данных препаратах.

Следует упомянуть также такие препараты, как пегаптаниб (относящийся к аптамерам) и бевацизумаб, представляющий собой АТ к VEGF (который ранее использовался у нас в стране «off-label»), официально, однако, не разрешенные к применению в РФ [1, 2].

Для лечения ДМО используются несколько режимов интравитреального введения (ИВВ) ингибиторов ангиогенеза: фиксированный режим (Fixed Regimen, FR), режим «лечить и увеличивать интервал» (Treat and Extend, T&E), а также режим «по необходимости» (Pro Re Nata, PRN). При этом в любую из перечисленных схем введения включаются первоначальные ежемесячные загрузочные дозы анти-VEGF-препаратов. Однако в реальной практике существуют потенциальные проблемы в

соблюдении пациентом определенного режима лечения, влияющие на плановые ежемесячные визиты и кратность инъекции при долгосрочном лечении.

FR подразумевает регулярный режим дозирования через фиксированный промежуток времени (ежемесячный, ежеквартальный, 1 раз в 2 месяца). При данном подходе возникает максимально быстрый и устойчивый результат, однако ввиду отсутствия зависимости кратности инъекций от функциональных и морфологических показателей сетчатки есть вероятность недостаточного или избыточного лечения и развития побочных эффектов в виде ускоренного фиброобразования и атрофических процессов в макулярной области.

Режим PRN подразумевает индивидуальный подход к терапии с ежемесячным мониторингом состояния сетчатки и проведение инъекций при возобновлении клинических проявлений заболевания. Особенностью данной схемы является то, что терапия практически не зависит от функциональных показателей, а определяется только структурными характеристиками сетчатки, что обуславливает необходимость постоянного динамического мониторинга за пациентом. Данный персонализированный подход к терапии дает возможность уменьшить кратность введения анти-VEGF-препаратов, однако имеет риски, связанные с ухудшением течения заболевания в случае неявки пациента на контрольные визиты офтальмолога.

Режим T&E также направлен в сторону персонализации подхода к ИВВ ингибиторов ангиогенеза и включает выполнение ежемесячных инъекций до исчезновения признаков активности заболевания. После стабили-

Таблица

Сравнение молекулярных характеристик и общей клинической информации для ингибиторов ангиогенеза, используемых при лечении ДМО

Table

Comparison of molecular characteristics and general clinical information for Anti-VEGF Agents used in DME treatment

VEGF-препараты Anti-VEGF Agents	Ранибизумаб Ranibizumab	Афлиберцепт Aflibercept	Бролуцизумаб Bevacizumab	Фарицимаб Faricimab
Молекулярный формат Molecular format	Фрагмент Fab Fab fragment	Слитый белок VEGFR-1/2-Fc VEGFR-1/2-Fc fusion protein	Фрагмент одноцепочечного антитела Single-chain variable fragment	Анти-VEGF/анти-Ang-2 гуманизированное биспецифическое моноклональное антитело Anti-VEGF/anti-Ang-2 humanized bispecific monoclonal antibody
Молекулярный вес Molecular weight	~48·10 ³	97-115·10 ³	26·10 ³	150·10 ³
Связывающая молекула Binding molecule	VEGF-A	VEGF-A, VEGF-B, PlGF-1, PlGF-2	VEGF-A	VEGF-A, Ang-2
Клиническая доза, мг Clinical dose, mg	0,50	2,0	6,0	6,0
Относительное количество молекул на инъекцию Relative number of molecules per injection	0,5-0,6	1,0	11,2-13,3	1,15

зации процесса в результате загрузочных ИВВ постепенно пролонгируют интервалы между ними на 2 или 4 недели, доводя до максимально возможного интервала в 16 недель. При активации заболевания промежутки между инъекциями уменьшают. Основным преимуществом данной схемы дозирования является принцип проактивной персонализированной терапии, который позволяет предупреждать рецидивы заболевания и уменьшать количество инъекций без необходимости, снижая риски развития побочных эффектов [3, 4].

Ранибизумаб (РБ, препарат Луцентис) синтезируется рекомбинантным штаммом *Escherichia coli* в виде фрагмента гуманизированного АТ к VEGF-A, избирательно связываясь с изоформами (VEGF 110, 121, 165) и оказывая ингибирующее взаимодействие с рецепторами (VEGFR-1 и VEGFR-2) на мембране клеток эндотелия. Это ведет к подавлению роста новообразованных сосудов хориоидеи в сетчатку и останавливает прогрессирование макулярногo отека (МО) при окклюзии вен сетчатки и сахарном диабете (СД), а также при экссудативно-геморрагической форме возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [5]. По инструкции инъекции РБ проводятся 1 раз в месяц и продолжаются до максимального увеличения остроты зрения (ОЗ). При этом мониторинг зрительных функций осуществляется на трех последовательных ежемесячных визитах. В случае снижения зрения на фоне ДМО, выявленного при плановом осмотре, терапию препаратом возобновляют. У пациентов с ДМО возможно сочетание терапии РБ с лазеркоагуляцией сетчатки (ЛКС), в том числе у пациентов с предшествующим использованием лазерного лечения. При одновременном назначении обоих методов лечения препарат РБ необходимо вводить как минимум через 30 мин после ЛКС.

Появились данные долгосрочных исследований, описывающие динамику максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) и толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС), которые дают объективную сравнительную оценку результативности лечения ДМО РБ и ЛКС. В частности, рандомизированное двойное слепое исследование VIDИ II фазы в течение года было посвящено сравнению эффективности лечения только РБ, монолазерной и комбинированной (в сочетании с РБ) терапии. Обнаружена эффективность РБ при лечении ДМО, которая оказалась более высокой, чем только ЛКС [6].

Результаты исследования RESTORE говорят о том, что лечение РБ более эффективно, чем лазерная монотерапия, у пациентов с улучшением МКОЗ, у которых ранее наблюдалось снижение ОЗ из-за ДМО. Кроме того, лазерное лечение не дает никаких преимуществ. В ходе дополнительного исследования RESTORE последующее наблюдение пациентов продолжалось до временной точки год 3. Пациенты, ранее получавшие лечение РБ или комбинированную терапию, сохраняли наблюдавшиеся ранее снижение ТЦЗС и улучшение МКОЗ (+8,0/+6,7 буквы в год), при этом среднее количество случаев повторного лечения в год составляло лишь 3,7/2,7. Пациенты, ранее прошедшие лазерную терапию, могли получать РБ по схеме PRN только со 2-го года исследования. У них наблюдались статистически значимые сниже-

ние ТЦЗС и улучшение МКОЗ (+6,0 буквы). Во всех трех группах лечения улучшения МКОЗ более 15 букв до конца года достигло сходное количество пациентов, однако в группе, где сначала проводилось лазерное лечение, у многих пациентов отмечалось уменьшение МКОЗ более чем на 10 букв до конца года (8,1 и 2,4% в группах лечения РБ против 4,8% в группе лазерного лечения). Эти данные подчеркивают важность раннего начала терапии РБ, чтобы предотвратить значимое снижение МКОЗ. При этом эффективность препарата при долгосрочном лечении остается удовлетворительной, поэтому при необходимости лечение можно начать на более поздних стадиях и ожидать высокую вероятность улучшения зрения [7].

Есть исследования, посвященные различным доступным режимам введения инъекций РБ. Так, доступны данные по фиксированному введению инъекций раз в месяц, схеме введения PRN и режиму T&E [8]. Введение РБ с фиксированной частотой раз в месяц целесообразно в начале лечения, однако в таком режиме введения нет необходимости через 3–6 месяцев лечения, о чем свидетельствуют меньшее количество инъекций после месяца 6 в ряде исследований [9]. Даже введение в режиме PRN исходно дает сопоставимые результаты с точки зрения улучшения МКОЗ [10]. Интервалы повторного лечения РБ и мониторинга можно изменить в зависимости от ОЗ или ответа со стороны структуры сетчатки. В большинстве исследований предусмотрен ежемесячный мониторинг; в некоторых случаях, как, например, в исследовании RELIGHT [11], возможно наблюдение 1 раз в 2 месяца с целью снизить нагрузку пациента и расходы на мониторинг.

Альтернативным подходом является режим T&E. Главный спорный момент при долгосрочном применении этого режима – необходимость введения инъекции даже при стабильной ОЗ и при отсутствии проблем эффективности и безопасности в течение 2 лет применения данного режима. Это может означать введение лишних инъекций еще и потому, что активность ДМО достигает плато после первого периода лечения. И обычно после этого требуется очень малое количество инъекций или не требуется вовсе. Данное явление известно как действие, изменяющее течение заболевания [12]. Наблюдение 1 раз в 2 месяца и режим введения T&E делают возможным гибкий режим лечения РБ. Прекращение ИВВ препарата возможно при достижении стабильных показателей МКОЗ при 3 последовательных наблюдениях. В случае необходимости возобновления терапии РБ проводилось не менее 2 последовательных ежемесячных ИВВ препарата.

Согласно Европейским рекомендациям по лечению ДМО, можно использовать РБ в качестве эквивалента другим доступным анти-VEGF-препаратам для пациентов с исходной МКОЗ от 69 букв. Использование РБ для пациентов с меньшими показателями исходной ОЗ может привести к приблизительно такому же улучшению МКОЗ, которое наблюдается через 2 года лечения АБ, однако для этого потребуется больше времени. Поэтому для лечения таких пациентов лучше использовать АБ. Остается невыясненным, какая продолжительность временного периода для достижения эффекта при лечении РБ по сравнению с АБ, например, в исследовании Proto-

col T он был обусловлен более низкой дозой РБ (0,3 мг). Лечение последним следует начинать рано, а препарат вводить ежемесячно. Если наблюдаются улучшение ОЗ и/или снижение ТЦЗС, но при этом сохраняются другие признаки активности заболевания, то инъекции следует продолжать вводить ежемесячно до тех пор, пока не будут достигнуты стабильные визуальные функции и структура сетчатки на снимках оптической когерентной томографии (ОКТ). После этого пациенты должны проходить наблюдение в лучшем случае 1 раз в месяц в течение первого года. При этом необходимо измерять ОЗ и делать снимки ОКТ. Далее интервал выполнения инъекций и визитов можно удлинить при условии стабильных ОЗ и/или структуры сетчатки. При отсутствии функционально-морфологических показателей улучшения, лечение следует прекратить. Удлинение интервалов наблюдения нужно рассчитывать индивидуально в каждом конкретном случае [13].

Система доставки (Port delivery system, PDS) – это инновационная система внутриглазной доставки РБ (благодаря его химической стабильности и высокой растворимости), предназначенная для непрерывного поступления его в полость стекловидного тела в течение 9 месяцев с возможностью дозаправки, при которой заменяется 95% активного вещества. В комплект входят глазной имплантат, устройство для его введения, повторно-заполнения-замены и эксплантации (если возникнут клинические показания). Высвобождение происходит за счет пассивной диффузии через металлический пористый элемент, причем скорость его остается стабильной в течение 6 месяцев [14, 15].

Афлиберцепт (АБ; препарат Эйлеа) – гибридный, человеческий, водорастворимый белок с комбинацией второго домена рецептора 1-го типа (VEGFR-1) и третьего домена рецептора 2-го типа (VEGFR-2), соединенных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G. Это препарат-«ловушка», обладающий высокой аффинностью ко всем изоформам VEGF-A, VEGF-B и способен ингибировать PIGF, который также вовлечен в запуск патологического ретиального ангиогенеза. При этом его аффинность к основному подтипу VEGF-A165 у человека в 100 раз выше, чем у РБ. В отличие от моноклональных АТ, образующих многомерные иммунные комплексы, АБ захватывает VEGF в очень стабильный инертный комплекс в соотношении 1:1. VEGF-A (действует через VEGFR-1 и VEGFR-2, расположенных на мембране клеток эндотелия сосудов) и PIGF (связывается избирательно с VEGFR-1) являются ангиогенными факторами, обладающими выраженным митогенным, хемотаксическим действием на эндотелиальные клетки, повышают проницаемость сосудов. Чрезмерная активация VEGF-A приводит к патологической неоваскуляризации и избыточной проницаемости сосудов, а PIGF может проявлять синергизм с ним, а также стимулировать лейкоцитарную инфильтрацию и запускать процесс воспаления [16].

Рекомендованная доза АБ составляет 2 мг, что эквивалентно 50 мкл раствора. Терапию начинают с одной ежемесячной инъекции в течение первых 5 месяцев, после чего ИВВ проводят с интервалом каждые 2 месяца. Динамический мониторинг между инъекциями не требуется. Через 12 месяцев терапии АБ промежутки меж-

ду инъекциями может пролонгироваться на основании стабилизации ОЗ и/или ОКТ. При терапии ДМО по схеме T&E интервалы между введениями доз препарата последовательно увеличиваются для поддержания достигнутой МКОЗ и/или анатомических показателей. Однако данных для установления продолжительности таких интервалов недостаточно. При снижении ОЗ и/или реактивации отека по данным ОКТ, промежутки между ИВВ должны быть соответственно уменьшены. В таком случае врач должен определить график контрольных визитов пациента, которые могут быть более частыми, чем число инъекций. При отсутствии терапевтического эффекта назначение АБ рекомендуется прекратить [17].

В двух многоцентровых двойных слепых рандомизированных исследованиях с активным мониторингом у 862 пациентов в возрасте от 23 до 87 лет (средний возраст – 63 года) изучена эффективность АБ. Из них 576 пациентов (большинство имели СД 2-го типа, а в III фазе исследования 56% пациентов с ДМО были в возрасте 65 лет и старше), были рандомизированы на три группы (АБ по 2 мг каждые 8 недель после 5 ежемесячных загрузочных инъекций; по 2 мг каждые 4 недели; ЛКС с активным мониторингом) в двух исследованиях: VIVID-DME и VISTA-DME. На фоне терапии АБ отмечен быстрый и выраженный эффект со стороны ТЦЗС, причем ее среднее уменьшение по сравнению с исходными показателями через 52 недели оказалось статистически значимо больше в группе, где применялся АБ, в сравнении с пациентами после лазерной терапии [18, 19].

Первые полгода введение АБ необходимо выполнять ежемесячно. Отменить или перенести инъекцию можно только в случае достижения ОЗ 1,0 и «нормальной» толщины сетчатки. Если после 2 последних инъекций не было зафиксировано улучшения, то применение препарата можно отложить и добавить ЛКС (фокальную или по типу «решетки»). Если инъекция спустя год была отложена и нет ухудшения, то можно опять отложить инъекцию и увеличить продолжительность между осмотрами до 2 месяцев. Если при обследовании через 2 месяца не произошло ухудшения, то можно увеличить интервал до 4 месяцев. Согласно данным DRRCR.net Protocol T со сроком наблюдения 1–2 года, потребность в дополнительной антиангиогенной терапии после АБ возникла у 41% пациентов, тогда как РБ – у 52% [16].

Доказательная база для использования АБ при ДМО не содержит указаний, какой режим введения следует выбрать по окончании фазы нагрузочных доз, вводимых раз в месяц. Это может быть как режим инъекций с фиксированной частотой один раз в 2 месяца, так и режим PRN, обязательно включающий только ежемесячный контроль. Однако в глазах с ДМО и начальной худшей ОЗ (20/50 или ниже) через 2 года АБ может чаще привести к повышению ОЗ, чем использование БРОЦ [20].

Бролуцизумаб (БРОЦ, препарат Визкью) представляет собой гуманизированный фрагмент одноцепочечного АТ, которое ингибирует связывание VEGF-A с рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2. Его малый молекулярный размер обеспечивает повышенную биодоступность и более устойчивый эффект, чем полноразмерные АТ, позволяя сконцентрировать в меньшем объеме жидко-

сти (например, доставить 6 мг всего в 50 мкл для ИВВ, т.е. в 11 раз больше, чем АБ) [21].

Исследования KITE и KESTREL являлись 2-летними рандомизированными многоцентровыми исследованиями с активным контролем с целью доказать эффективность и безопасность БРОЦ 6 и 3 мг по сравнению с АБ 2 мг при лечении ранее не леченных пациентов с ДМО. В обоих исследованиях приняли участие более 300 пациентов. Первичным результатом являлась оценка МКОЗ в конце первого года, показавшая не меньшую эффективность БРОЦ в сравнении с АБ [22, 23]. Оба исследования показали, что БРОЦ в дозе 6 мг не уступает АБ, с сопоставимым увеличением ОЗ на 9–10 букв при меньшем количестве необходимых инъекций. Более половины пациентов получали поддерживающую терапию БРОЦ в дозе 6 мг с 12-недельными интервалами. Пациенты в группе АБ получили 9 инъекций по сравнению с 7 инъекциями в каждой группе БРОЦ. С точки зрения анатомического ответа, БРОЦ оказался также более эффективным при МО, ликвидируя как интравитреальную, так и субретинальную жидкость. У большего числа пациентов в группах БРОЦ была достигнута заданная конечная точка толщины центрального зоны ≤ 280 мкм через 52 недели после ИВВ (54–57% против 40–41% при АБ). Что касается профиля безопасности, то в исследовании KITE не было обнаружено существенных различий по данному показателю, тогда как результаты KESTREL оказались иными. Так, в 16 глазах, получавших БЦ, развилось внутриглазное воспаление (среди них 4 случая васкулита сетчатки и 3 – окклюзии сосудов сетчатки) по сравнению с одним случаем в группе АБ [22].

Фарицимаб (ФЦ; препарат Вабисмо) представляет собой биспецифическое АТ, одновременно блокирующее Ang-2 и VEGF-A, что приводит к поддержанию стабильности сосудов, уменьшению аномального роста сосудов и ливеджа. Поскольку ДМО представляет собой многофакторное заболевание, в которое вовлечены воспалительные, сосудистые и структурные факторы, блокирование активности Ang-2 может стабилизировать сосудистую структуру сетчатки, ингибируя непрерывную потерю перicyтов с меньшим воспалением и, следовательно, повышая эффективность и длительность действия препарата. Это одна из наиболее многообещающих терапевтических мишеней для сосудистых заболеваний сетчатки [24–28].

В исследовании Boulevard (проспективное рандомизированное многоцентровое исследование) сравнивали безопасность и эффективность ФЦ и РБ при лечении пациентов с ДМО. Были включены пациенты с первичным ДМО, а также пациенты, ранее получавшие анти-VEGF-препараты. Группа пациентов с первичным ДМО была рандомизирована следующим образом: ФЦ 6,0 мг/ФЦ 1,5 мг/РБ 0,3 мг. Пациенты, ранее получавшие анти-VEGF, были рандомизированы, получая 6,0 мг ФЦ и 0,3 мг РБ. Обе группы пациентов получали ежемесячные инъекции до 20-й недели с последующим наблюдением до 36-й недели. В группе не леченных ранее пациентов улучшение МКОЗ по сравнению с РБ на 24-й неделе было более выраженным с приростом на 10,3 буквы Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). В группе пациентов, ранее получавших ИВВ антиангиогенных

препаратов, конечная ОЗ после применения обоих препаратов не показала существенной разницы в приросте МКОЗ через 24 недели. Однако пациенты, получавшие 6,0 мг ФЦ, показали большую эффективность после повторных инъекций, чем группа пациентов с РБ. При этом профили безопасности у сравниваемых препаратов оказались одинаковыми [26].

Для сравнения эффективности ФЦ и АБ были проведены исследования YOSEMITE и RHINE более чем у 1000 пациентов. В обоих исследованиях для оценки созданы три группы: ФЦ в дозе 6 мг с интервалом в 16 недель, 6 мг с 8-недельными интервалами, АБ по 2 мг с интервалом 8 недель. К концу первого года ФЦ, примененный с 8 и 16-недельными интервалами, продемонстрировал сопоставимое улучшение зрения по сравнению с АБ, который вводили каждые 8 недель. Он также показал хорошую переносимость. На втором году исследования более, чем половине участников удалось увеличить интервал между инъекциями ФЦ до 16 недель, впервые наблюдаемый в исследованиях III фазы у пациентов с ДМО [29].

РЕФРАКТЕРНЫЙ ДИАБЕТИЧЕСКИЙ МАКУЛЯРНЫЙ ОТЕК И АЛГОРИТМЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ АНТИ-VEGF-ТЕРАПИИ

Согласно Protocol T от DRCR.net, персистирующий, резистентный или рефрактерный ДМО с ежемесячным ИВВ антиангиогенных препаратов имеет место примерно в 40% случаев в знаковых клинических исследованиях в течение 24 недель лечения [30]. У 30–40% пациентов, согласно исследованиям RISE/RIDE, зрительные функции за 3 года терапии не улучшились [6]. K. Madjedji и соавт. [31] проанализировали 24 исследования и дали определение рефрактерности ДМО, которое включает ТЦЗС более 300 мкм или снижение менее 10% после как минимум 3–6 предшествующих инъекций анти-VEGF-препаратов. Вариантaми терапии для этих пациентов является интравитреальное использование стероидов, фокального лазера или переход на альтернативный анти-VEGF-препарат. Согласно полученным данным, переход на АБ с интравитреального РБ или БРОЦ связан с умеренным или значительным улучшением ТЦЗС и может быть подходящим выбором для пациентов с рефрактерным ДМО. Уменьшение толщины и отека сетчатки после перехода обычно наблюдается после первых трех ИВВ анти-VEGF-препаратов.

С 70-х годов прошлого века при ДМО изучалась эффективность ИВВ глюкокортикоидов (ГК) с положительными результатами из-за потенциальной роли воспаления в его патогенезе, а также потому, что некоторые из них, по-видимому, обладают антиангиогенными свойствами [32]. Триамцинолона ацетонид был первым кортикостероидом, примененным для этой цели. Терапией 2-й линии после ИВВ является использование ГК, таких как имплантат дексаметазона 700 мкг (Ozurdex, Allergan, Inc., Ирвин, Калифорния, США) и имплантат флуоцинолона 0,19 мг (Iluvien, Allimera Sciences, США).

В ряде исследований было продемонстрировано, что лечение ГК приводит к улучшению структурных параметров, главным образом ТЦЗС, отдельно или в комбинации с анти-VEGF-терапией [33, 34]. Дозировка ГК более удобна, поскольку они состоят из биоразлагаемой си-

стемы доставки лекарств из твердого полимера, эффективность которой была продемонстрирована в течение 6 месяцев после их введения. Флуоцинолона ацетонид (0,19 мг) входит в состав другого небиодegradуемого имплантата, который высвобождает препарат постепенно, в течение 3 лет. Исследования FAME продемонстрировали его эффективность, особенно при длительном хроническом ДМО [35].

Однако проблема остается в том, что ГК не показала улучшения ОЗ, превосходящего VEGF, в частности, при рефрактерном ДМО. По-видимому, мультифакторное происхождение ДМО требует многоцелевого лечения. Более того, использование ГК связано со значительными побочными эффектами, такими как развитие катаракты или вторичной медикаментозно индуцированной офтальмогипертензии или даже глаукомы, особенно у предрасположенных пациентов [34, 36].

Недавние исследования нацелены на изучение новых звеньев патогенеза ДМО. По этой причине Rho-ассоциированная киназа (Rho-kinase/ROCK) была предложена в качестве новой возможной мишени для лечения [37]. Подсемейство Rho принадлежит к низкомолекулярному G-белку суперсемейства Ras и обладает GTPase активностью, оказывая различные биологические эффекты путем связывания со своей последующей целевой эффекторной молекулой. Среди них Rho-ассоциированные киназы (ROCK) являются наиболее важными эффекторными молекулами семейства серин-треонина, которые участвуют в последующей передаче сигналов Rho GTP-связывающими белками [38]. В клетке имеются два гомологичных изомера: ROCK1 (ROCK-I, ROCK α) и ROCK2 (ROCK-II, ROCK β). Оба участвуют в регуляции клеточной морфологии, полярности и ремоделирования цитоскелета путем регуляции актина и миграции клеток, например, ROCKs фосфорилируют легкую цепь миозина и LIM-киназы для изменения актинового цитоскелета.

Недавние исследования показали, что RhoA и ROCK вовлечены в патогенез диабетической ретинопатии (ДР). Долгосрочный дисбаланс гомеостаза глюкозы приводит к накоплению конечных продуктов гликирования в сосудах. При воспалительных и гипергликемических диабетических состояниях факторы обмена гуанина активируют Rho, а впоследствии и ROCKs [39]. Эта аномальная экспрессия белка ROCK имеет важное значение в прогрессировании ДМО, воздействуя на микроциркуляторное русло сетчатки, приводя к структурным изменениям, включая ригидность и повышенную проницаемость сосудистой стенки, усиливая адгезию лейкоцитов на эндотелии сосудов через активацию молекул межклеточной адгезии-1 (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1). Кроме того, индукция Rho/ROCK запускает дополнительный сигнальный путь через NF- κ B, который приводит к активации провоспалительных генов, фибронектина и фактора транскрипции AP-1 с накоплением компонентов межклеточного матрикса клубочков. Усиление регуляции пути Rho/ROCK также приводит к дефосфорилированию эндотелиальной синтазы оксида азота, которая усиливает апоптоз клеток эндотелия и сужение сосудов. Учитывая, что запуск сигнального пути Rho-ассоциированной киназы у пациентов с СД способ-

ствует повышению проницаемости ретинальных сосудов, МО, окклюзии сосудов и ишемии сетчатки, проведено несколько исследований *in vitro* и *in vivo* для оценки влияния ингибирования Rho/ROCK пути на развитие и прогрессию ДР и ДМО [40, 41].

Исследование Н. Ahmadieh и соавт. [42] продемонстрировало положительный эффект ИВВ фасудила в комбинации с БРОЦ по сравнению с его монотерапией у пациентов с тяжелым ДМО. В этом исследовании проводилась фаза нагрузки в виде 3-месячных инъекций. Результаты лечения оценивались через 3 и 6 месяцев, при котором положительное влияние на МКОЗ и ТЦЗС оказалось более продолжительным в группе пациентов, получавших комбинированную терапию БРОЦ и фасудилом. Также процент случаев с увеличением на 15 или более букв ETDRS был клинически более выражен в группе комбинированного лечения при 6-месячном наблюдении. Поскольку исследования в этом обзоре сосредоточены только на ДМО, возникают вопросы относительно того, могут ли ингибиторы ROCK быть полезны при других типах МО либо в качестве уникальной терапии, либо в комбинации с другими методами лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДМО является одной из ведущих причин потери зрения, связанной с ДР. Новые данные о патогенезе развития этого состояния изменили парадигму его лечения, и ИВВ анти-VEGF стали терапией 1-й линии ДМО во всем мире. Однако на сегодняшний момент не существует единой стандартной схемы терапии для пациентов с ДМО, рефрактерных к лечению анти-VEGF, поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения идеального момента времени перехода на альтернативный препарат против VEGF и групп пациентов, которые выиграют от этого изменения. Основные препятствия в разработке подходящих терапевтических средств для рефрактерного ДМО заключаются в его многофакторной и сложной патофизиологии с сочетанием патологических состояний, связанных с гипоксией сетчатки, проницаемостью сосудов, ангиогенезом и воспалительными процессами. Таким образом, существует необходимость дальнейшего изучения механизмов развития ДМО с целью улучшения терапии, направленной на триггерные точки его патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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
2. Курышева 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
3. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. Офтальмологические ведомости. 2019;12(2): 47–56. [Astakhov YuS, Nchiporenko PA. Dosing regimens of angiogenesis inhibitors in the treatment of neovascular age-related macular degeneration

- patients. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(2): 47–56. (In Russ.)] doi: 10.17816/OV12247-56
4. Lanzetta P, Loewenstein A, Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255: 1259–1273. doi: 10.1007/s00417-017-3647-4
 5. Chatziralli I. Ranibizumab for the treatment of diabetic retinopathy. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(8): 991–997. doi: 10.1080/14712598.2021.1928629
 6. Nguyen QD, Sepah YJ, Berger B, et al. Primary Outcomes of the VIDI Study: Phase 2, Double-Masked, Randomized, Active-Controlled Study of ASP8232 for Diabetic Macular Edema. *Int J Retin. Vitr*. 2019;5: 28. doi: 10.1186/s40942-019-0178-7
 7. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology*. 2014;121(5): 1045–53. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.041
 8. Lai TT, Chen TC, Yang CH, et al. Treat-and-Extend vs. Pro Re Nata Regimen of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema-A Two-Year Matched Comparative Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8: 781421. doi: 10.3389/fmed.2021.781421
 9. Antoszyk AN, Tarnowski KW, Basu K, Ehrlich JS, Haskova Z. Ranibizumab in Diabetic Retinopathy with or without Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(10): 1034–1036. doi: 10.1016/j.oret.2020.05.020
 10. Zucchiatti I, Bandello F. Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macular Edema: Long-Term Outcomes. *Dev Ophthalmol*. 2017;60: 63–70. doi: 10.1159/000460496
 11. Chakravarthy U, Pearce I, Banerjee S, et al. Patient-reported outcomes in the RELIGHT clinical trial of ranibizumab in diabetic macular oedema. *BMJ Open Ophthalmol*. 2019;4(1): e000226. doi: 10.1136/bmjophth-2018-000226
 12. Dervenis N, Mikropoulou AM, Tranos P, Dervenis P. Ranibizumab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Review of the Current Status, Unmet Needs, and Emerging Challenges. *Adv Ther*. 2017;34(6): 1270–1282. doi: 10.1007/s12325-017-0548-1
 13. Holekamp N, Duff SB, Rajput Y, Garmo V. Cost-effectiveness of ranibizumab and aflibercept to treat diabetic macular edema from a US perspective: analysis of 2-year Protocol T data. *J Med Econ*. 2020;23(3): 287–296. doi: 10.1080/13696998.2019.1666855
 14. Ranade SV, Wieland MR, Tam T, et al. The Port Delivery System with ranibizumab: a new paradigm for long-acting retinal drug delivery. *Drug Deliv*. 2022;29(1): 1326–1334. doi: 10.1080/10717544.2022.2069301
 15. Campochario PA, Marcus DM, Awh CC, et al. The Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results from the Randomized Phase 2 Ladder Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2019;126(8): 1141–1154. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.03.036
 16. 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
 17. Santhakumaran S, Salimi A, Brunetti VC, Galic J. Efficacy and Safety of Aflibercept Therapy for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Curr Ophthalmol*. 2022;34(2): 133–147. doi: 10.4103/joco.joco_308_21
 18. Ziemssen F, Schlottman PG, Lim JJ, et al. Initiation of intravitreal aflibercept injection treatment in patients with diabetic macular edema: a review of VIVID-DME and VISTA-DME data. *Int J Retina Vitreous*. 2016;2: 16. doi: 10.1186/s40942-016-0041-z
 19. Mitchell P, McAllister I, Larsen M, et al. Evaluating the Impact of Intravitreal Aflibercept on Diabetic Retinopathy Progression in the VIVID-DME and VISTA-DME Studies. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(10): 988–996. doi: 10.1016/j.oret.2018.02.011
 20. Jhaveri CD, Glassman AR, Ferris FL 3rd, et al. Aflibercept Monotherapy or Bevacizumab First for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2022;387(8): 692–703. doi: 10.1056/NEJMoa2204225
 21. Hirano T, Kumazaki A, Tomihara R, et al. Evaluating initial responses to brolocizumab in patients undergoing conventional anti-VEGF therapy for diabetic macular edema: a retrospective, single-center, observational study. *Sci Rep*. 2023;13(1): 10901. doi: 10.1038/s41598-023-37726-5
 22. Brown DM, Emanuelli A, Bandello F, et al. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolocizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2022;238: 157–172. doi: 10.1016/j.ajo.2022.01.004
 23. Wykoff CC, Garweg JG, Regillo C, et al. KESTREL and KITE Phase 3 studies: 100-week results with brolocizumab in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2023;S0002-9394(23): 00291-X. doi: 10.1016/j.ajo.2023.07.012
 24. Nicolò M, Ferro Desideri L, Vagge A, Traverso CE. Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(3): 193–200. doi: 10.1080/13543784.2021.1879791
 25. Rush RB, Rush SW. Faricimab for Treatment-Resistant Diabetic Macular Edema. *Clin Ophthalmol*. 2022;16: 2797–2801. doi: 10.2147/OPTH.S381503
 26. Sahni J, Patel SS, Dugel PU, et al. Simultaneous Inhibition of Angiopoietin-2 and Vascular Endothelial Growth Factor-A with Faricimab in Diabetic Macular Edema: BOULEVARD Phase 2 Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2019;126(8): 1155–1170. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.03.023
 27. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019;8(5): 471. doi: 10.3390/cells8050471
 28. Sharma A, Kumar N, Kuppermann BD, Bandello F, Loewenstein A. Faricimab: expanding horizon beyond VEGF. *Eye (Lond)*. 2020;34(5): 802–804. doi: 10.1038/s41433-019-0670-1
 29. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet*. 2022;399(10326): 741–755. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00018-6
 30. Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, et al. Persistent Macular Thickening Following Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema with Vision Impairment: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136: 257–269. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6565
 31. Madjedi K, Pereira A, Ballios BG, et al. Switching between anti-VEGF agents in the management of refractory diabetic macular edema: A systematic review. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(5): 1364–1372. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.04.001
 32. Estebaninha R, Goldhardt R, Falcão M. A New Approach for Diabetic Macular Edema Treatment: Review of Clinical Practice Results with 0.19 Mg Fluocinolone Acetonide Intravitreal Implant Including Vitrectomized Eyes. *Curr. Ophthalmol. Rep*. 2020;8: 1–10. doi: 10.1007/s40135-020-00225-1
 33. Igllicki M, Busch C, Zur D, Okada M, et al. Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema in Naive Compared with Refractory Eyes: The International Retina Group Real-Life 24-Month Multicenter Study: The Irgrel-Dex Study. *Retina*. 2019;39: 44–51. doi: 10.1097/IAE.0000000000002196
 34. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Navarro-Palop C, et al. Intravitreal Dexamethasone Implant Ozurdex® in Naive and Refractory Patients with Different Subtypes of Diabetic Macular Edema 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *BMC Ophthalmol*. 2019;19: 15. doi: 10.1186/s12886-018-1022-9
 35. Chawan-Saad J, Wu M, Wu A, Wu L. Corticosteroids for Diabetic Macular Edema. *Taiwan J. Ophthalmol*. 2019;9: 233–242. doi: 10.4103/tjo.tjo_68_19
 36. Таскина Е.С., Харинцева С.В., Проскина Е.В. Медикаментозно-индуцированная (стероидная) офтальмогипертензия и глаукома. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022;4: 122–131. [Taskina ES, Kharintseva SV, Prosekina EV. Drug-induced (steroid) ophthalmohypertension and glaucoma. *Zabaikalsky meditsinskii vestnik*. 2022;4: 122–131. (In Russ.)] doi: 10.52485/19986173_2022_4_122
 37. Mateos-Olivares M, García-Onrubia L, Valentin-Bravo FJ, et al. Rho-Kinase Inhibitors for the Treatment of Refractory Diabetic Macular Oedema. *Cells*. 2021;10(7): 1683. doi: 10.3390/cells10071683
 38. Jahani V, Kavousi A, Mehri S, Karimi G. Rho Kinase, a Potential Target in the Treatment of Metabolic Syndrome. *Biomed. Pharmacother*. 2018;106: 1024–1030. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.060

39. Koch JC, Tatenhorst L, Roser AE, et al. ROCK Inhibition in Models of Neurodegeneration and Its Potential for Clinical Translation. *Pharmacol. Ther.* 2018;189: 1–21. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.03.008
40. Nourinia R, Nakao S, Zandi S, et al. ROCK Inhibitors for the Treatment of Ocular Diseases. *Br. J. Ophthalmol.* 2018;102. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310378
41. Mateos-Olivares M, García-Onrubia L, Valentin-Bravo FJ, et al. Rho-Kinase Inhibitors for the Treatment of Refractory Diabetic Macular Oedema. *Cells.* 2021;10(7): 1683. doi: 10.3390/cells10071683
42. Ahmadieh H, Nourinia R, Hafezi-Moghadam A, et al. Intravitreal Injection of a Rho-Kinase Inhibitor (Fasudil) Combined with Bevacizumab versus Bevacizumab Monotherapy for Diabetic Macular Oedema: A Pilot Randomised Clinical Trial. *Br. J. Ophthalmol.* 2019;103: 922–927. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312244

Информация об авторах

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

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

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

Наталья Алексеевна Макаrchук, ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, 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 of Chita State Medical Academy, taskins@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6223-8888>

Nikolay A. Logunov, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Ophthalmology of Chita State Medical Academy, 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 of Chita State Medical Academy, s.v.19.28@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8899-5465>

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

Вклад авторов в работу:

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.

Author's 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: There is no conflict of interest.

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



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России



ПРИГЛАШАЕМ НА WETLAB

ПО ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ

В НОВОМ ФОРМАТЕ:

05.02.2024 – 09.02.2024 (лекции онлайн)

12.02.2024 – 16.02.2024 (практика)

26.02.2024 – 01.03.2024 (практика)

18.03.2024 – 22.03.2024 (лекции онлайн)

25.03.2024 – 29.03.2024 (практика)

01.04.2024 – 05.04.2024 (практика)

09.09.2024 – 13.09.2024 (лекции онлайн)

16.09.2024 – 20.09.2024 (практика)

23.09.2024 – 27.09.2024 (практика)

02.12.2024 – 06.12.2024 (лекции онлайн)

09.12.2024 – 13.12.2024 (практика)

16.12.2024 – 20.12.2024 (практика)

Заявки принимаются

по тел. (347) 272-33-61,

по электронной почте: obrotdel@yandex.ru