

Диабетическая ретинопатия: возможности и перспективы ретинопротекции

А.В. Малышев^{1,4}С.В. Янченко²Е.Н. Саверская³, Ш.Ж. Тешаев², М.Р. Авезова², И.И. Абдурахмонова², Н. Саидова²

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края ул. Первого мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

² Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино ул. А. Навои, 1, Бухара, 200100, Республика Узбекистан

³ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)» Волоколамское шоссе, 11, Москва, 125310, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет» Министерства образования России ул. Первомайская, 191, Майкоп, 385000, Республика Адыгея, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(2):256–263

В статье представлен аналитический обзор литературы о возможностях ретинопротекторной терапии (РПТ) у пациентов с диабетической ретинопатией (ДР). Приведенные данные, с одной стороны, подтверждают клиническую эффективность РПТ на основе использования комплекса водорастворимых полипептидных фракций сетчатки при ДР, а с другой — определяют необходимость дальнейших исследований в рамках рассматриваемой проблемы. Актуальным представляется проведение исследований по оценке возможностей применения РПТ у пациентов с минимальными проявлениями ДР (без визуальных признаков сосудистых изменений), при ДР в условиях макулярного отека (на фоне анти-VEGF терапии и отсроченной лазерноагуляции сетчатки), а также у пациентов с пролиферативной ДР после витрэктомии.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, нейродегенерация, ретинопротекция, ретиналамин

Для цитирования: Малышев А.В., Янченко С.В., Саверская Е.Н., Тешаев Ш.Ж., Авезова М.Р., Абдурахмонова И.И., Саидова Н. Диабетическая ретинопатия: возможности и перспективы ретинопротекции. *Офтальмология*. 2024;21(2):256–263. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-256-263>

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов статьи не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.



Diabetic Retinopathy: Possibilities and Prospects for Retinoprotection

A.V. Malishev^{1,4}, S.V. Yanchenko², E.N. Saverskaya³, Sh.J. Tshaev², M.R. Avezova³, I.I. Abdurahmonova³, N. Saidova²

¹ Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

² Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino
A. Navoi str., 1, Bukhara, 200100, Uzbekistan

³ Russian Biotechnological University
Volokolamskoe highway, 11, Moscow, 125310, Russian Federation

⁴ Maykop State Technological University
Pervomayskaya str., 191, Maykop, 385000, Adygea Republic, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(2):256–263

The article presents an analytical review of the literature on the possibilities of retinoprotective therapy (RPT) in patients with diabetic retinopathy (DR). The above data, on the one hand, confirm the clinical effectiveness of RPT based on the use of a complex of water-soluble polypeptide fractions of the retina in DR, and on the other, determine the need for further research in the framework of the problem under consideration. It seems relevant to conduct studies to assess the possibilities of using RPT in patients with minimal manifestations of DR (without visual signs of vascular changes), with DR in conditions of macular edema (against the background of anti-VEGF therapy and delayed laser coagulation of the retina), as well as in patients with proliferative DR after vitrectomy.

Keywords: diabetic retinopathy, neurodegeneration, retinoprotection, retinalamine

For citation: Malishev A.V., Yanchenko S.V., Saverskaya E.N., Tshaev Sh.J., Avezova M.R., Abdurahmonova I.I., Saidova N.

Diabetic Retinopathy: Possibilities and Prospects for Retinoprotection. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(2):256–263. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-2-256-263>

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Диабетическая ретинопатия (ДР) классифицируется как осложнение сахарного диабета (СД) и входит в число пяти ведущих причин слепоты и слабовидения в различных странах мира, в том числе у лиц трудоспособного возраста [1–3]. Риск развития ДР выше у пациентов, страдающих СД 1 типа, помимо этого, увеличение риска ДР коррелирует с длительностью заболевания [3]. Мировой тенденцией является увеличение распространенности и значимости метаболических факторов риска (к которым относится и высокий уровень гликемии натощак), а также заболеваемости СД и выявляемости ДР [3, 4]. В Российской Федерации и странах ближнего зарубежья наиболее часто применяется классификация ДР по М. Porta и Е. Koher, модифицированная группой российских специалистов ретинологов и включающая непролиферативную ДР (НПДР), препролиферативную ДР (ППДР) и пролиферативную ДР (ПДР) [5–7].

Присутствие сосудистого и нейродегенеративного компонента в патогенезе ДР является общепризнанным, тем не менее на сегодня не существует единого представления о первичных изменениях, приводящих к формированию данного патологического состояния [5, 8–11].

Так, согласно так называемой классической схеме патогенеза, «пусковой» момент для развития ДР — эндотелиальная дисфункция сосудов микроциркуляторного русла (поражение эндотелиоцитов, базальной мембраны

и перицитов в условиях гипергликемии), результатом которой является облитерация капилляров с возникновением зон ишемии, продуцирующих фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к образованию неполноценных сосудов (с шунтированием кровотока и просачиванием жидкости в окружающие ткани), усугублению ишемии и гипоксии сетчатки с поражением ее нейронов и мюллеровых клеток, то есть к нейродегенерации [10–15]. В соответствии с другой теорией (подтвержденной исследованиями на мышиных моделях ДР и клиническими данными обследования пациентов), первичным звеном патогенеза ДР является нейродегенерация, а именно, дистрофия и апоптоз ганглиозных клеток, астроцитов и клеток Мюллера, вследствие этого утрачиваются межклеточные контакты и происходят изменения локального гомеостаза, что, в свою очередь, нарушает целостность гематоретинального барьера и эндотелиальных клеток сосудов сетчатки [8, 16–20].

Современные лечебные подходы при ДР, помимо нормализации углеводного обмена, включают следующие: 1) лазеркоагуляция сетчатки (ЛКС) — на стадии ППДР возможно проведение панретиальной ЛКС, на стадии ПДР — незамедлительное проведение панретиальной ЛКС, при наличии клинически значимого макулярного отека возможно проведение ЛКС в сочетании с интравитреальными инъекциями ингибиторов

ангиогенеза или стероидов; 2) интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF препаратов) — рекомендуются в качестве первой линии терапии клинически значимого макулярного отека; 3) интравитреальное введение стероидов (дексаметазон) в качестве второй линии терапии клинически значимого макулярного отека; 4) витрэктомия — при наличии макулярного отека тракционного генеза, при ПДР, осложненной организованным гемофтальмом, а также тракционной или тракционно-гематогенной отслойкой сетчатки с захватом области макулы [6].

Вместе с тем, с точки зрения ряда авторов, наличие как нейродегенеративного, так и сосудистого звена патогенеза ДР определяет возможности для проведения у данной категории пациентов ретинопротекторной терапии (РПТ) [21–26].

ВОЗМОЖНОСТИ РЕТИНОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСА ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ФРАКЦИЙ СЕТЧАТКИ

Препараты пептидной природы в последние годы прочно вошли в клиническую практику, поскольку они являются уникальным классом фармацевтических соединений, занимающих положение между малыми молекулами и белками, и вместе с тем отличающимися от тех и других как по биохимическим свойствам, так и по оказываемым терапевтическим эффектам. Пептиды представляют собой особые внутренние сигнальные молекулы для многих физиологических функций клеток в составе тканей и органов различных систем организма, открывая тем самым возможности для терапевтических вмешательств, имитирующих свойственные этим тканям естественные пути [27]. Известно, что пептиды могут играть роль в физиологических процессах человеческого организма, действуя как нейромедиаторы, гормоны, факторы роста и даже лиганды ионных каналов. Эти селективные сигнальные молекулы могут связываться со специфическими рецепторами клеточной поверхности или с ионными каналами, запуская каскады внутриклеточных эффектов, которые восстанавливают или дополняют недостающие или отсутствующие при патологии функции клеток. Важной особенностью пептидов является их органотропное действие и высокий профиль безопасности, что в сочетании с селективным фармакологическим эффектом позволяет использовать их в различных терапевтических областях [28].

Пептидные биорегуляторы, или цитомедины, являются щелочными полипептидами, имеющими молекулярную массу от 1000 до 10 000 Да, полученными при помощи метода кислотной экстракции из различных органов и тканей с очисткой от балластных веществ, и влияющими на клеточный и гуморальный иммунитет, состояние системы гомеостаза, антиоксидантную систему и ряд других защитных реакций организма [29–31]. Полипептиды тканей головного мозга и сетчатки

обладают способностью регулировать деятельность нервной ткани и получили название нейропептидов.

Для проведения ретинопротекторной терапии (РПТ) был разработан препарат на основе комплекса водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из сетчатки крупного рогатого скота, с молекулярной массой $\leq 10\,000$ Да (ретиналамин) [27, 30]. Эффекты ретиналамина включают стимулирующее воздействие на нейроэпителий и глиальные клетки сетчатки; улучшение функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов; ускорение восстановления светочувствительности сетчатки; нормализацию проницаемости сосудистой стенки; уменьшение проявлений местной воспалительной реакции и стимуляцию репаративных процессов [27, 30, 31]. Механизм действия данного нейропептида связан с его метаболической активностью: способностью улучшать метаболизм тканей глаза, нормализовать функции клеточных мембран, улучшать внутриклеточный синтез белка, регулировать процессы перекисного окисления липидов [27, 30].

В одном из недавних исследований *in vitro* методом конкурентного радиолигандного связывания было изучено лиганд-рецепторное взаимодействие лиофилизата ретиналамина с исследуемыми мишенями [32]. Было доказано, что препарат специфически связывается с рецепторами AMPA, NMDA и mGluR1, оказывая нейропротекторный эффект при глаукоме, ретинопатии и других заболеваниях сетчатки. Изучение биораспределения радиоактивно меченого ретиналамина в тканях органов лабораторных животных *in vivo* при внутривенном, внутримышечном и парабульбарном введении показало, что препарат обладает высокой биодоступностью к тканям глаза и головного мозга уже через 30 минут после введения и сохраняется в тканях в течение 6 часов. Для внутримышечного способа введения было доказано наиболее выраженное накопление препарата в глазном яблоке и менее интенсивное выведение из него в сравнении с содержанием препарата в крови [32].

Одним из зарегистрированных показаний к применению ретиналамина является диабетическая ретинопатия. Препарат в дозировке 5 мг растворяют в 1–2 мл воды для инъекций или 0,5 % растворе новокаина и вводят парабульбарно или внутримышечно (1 раз в сутки, курс РПТ составляет 10 дней) [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕТИНОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСА ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ФРАКЦИЙ СЕТЧАТКИ (РЕТИНАЛАМИН) У ПАЦИЕНТОВ С ДР

Для анализа нами были отобраны 6 публикаций (2008–2020 гг.), содержащих основные результаты клинических исследований, посвященных оценке эффективности РПТ (на основе применения ретиналамина) у пациентов с НПДР (5 статей), а также изучению

возможностей применения РПТ в составе комбинированного воздействия (включающего ЛКС) у больных с НПДР и ПДР [21–26]. Критерии отбора исследований для включения в обзор: максимальное соответствие методики введения ретиналамина, использованной в ходе терапии, инструкции по применению препарата (парабульбарное, внутримышечное, субконъюнктивальное); публикация результатов в научном издании, включенном в «Научную электронную библиотеку» (e-library.ru) и/или в РИНЦ и/или публикация в журнале с ненулевым импакт-фактором.

Далее мы приводим обзор 5 публикаций, в которых РПТ проводилась дополнительно к общепринятым лечебным мероприятиям при СД с компенсированным течением (контроль уровня гликемии, прием сахароснижающих препаратов или инсулинотерапия); в одном из исследований авторы у всех наблюдавшихся дополнительно применяли витаминотерапию и вазоактивный препарат [21–25].

Эффективность РПТ у 138 пациентов (275 глаз) с НПДР была изучена в ходе исследования, проводившегося в НИИ ГБ им. Гельмгольца (2008) [21]. У 104 больных (207 глаз), вошедших в основную группу, РПТ включала парабульбарное или внутримышечное введение ретиналамина (по 5 мг, 10 инъекций), остальные пациенты составили группу контроля. В результате РПТ было отмечено повышение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) в 76,85 % случаев (в группе контроля — в 20,5 %); расширение полей зрения на 90–110° (тенденция к расширению поля зрения в контроле была недостоверной); частичное (49,75 %) или полное (18,8 %) рассасывание гемо- и плазморрагий (в группе контроля улучшение картины глазного дна имело место в 22,1 % случаев, а отсутствие динамики — в 61,8 %). У пациентов основной группы также было зафиксировано уменьшение количества микроаневризм в центральной и парацентральной области глазного дна по данным ФАГ (в 83,5 % случаев) и сокращение частоты выявления (в 1,5 раза) ФАГ-признаков «мягких» и «твердых» экссудатов [21].

Результаты, соотносящиеся с итогами вышеприведенной работы (повышение МКОЗ и нормализация картины глазного дна в результате РПТ), были получены и в недавнем исследовании (2020), в ходе которого оценивалась эффективность субконъюнктивального введения ретиналамина (в дозировке 5 мг) у пациентов с компенсированным СД и НПДР (75 человек, 150 глаз): 16 пациентов 1-й группы получали РПТ в течение 5 дней, 29 больных 2-й группы — на протяжении 10 дней, а у 30 пациентов РПТ не проводили (контроль) [26]. По данным авторов, положительная динамика картины глазного дна (снижение количества микрогеморрагий и микроаневризм) сохранялась у пациентов первых двух групп в течение достаточно длительного времени после РПТ: у 84,5 % больных в течение 12 месяцев и у 73,2 % пациентов на протяжении 17 месяцев (в группе контроля динамика со стороны глазного дна отсутствовала) [26].

В ходе двух других исследований авторы, помимо анализа динамики со стороны зрительных функций и картины глазного дна, оценивали влияние РПТ на показатели доплерографии глазничной артерии или центральной артерии сетчатки [23, 24]. Так, в 2011 году были опубликованы результаты исследования по оценке возможностей парабульбарного введения ретиналамина у 100 детей с сахарным диабетом 1-го типа и НПДР: у 20 пациентов 1-й группы курс РПТ включал 5 дней, а у 20 больных 2-й группы — 10 дней (дозировка препарата у детей до 7 лет составила 2,5 мг, а старше 7 лет — 5 мг); 3-ю группу образовали 60 детей, не получавших РПТ [23]. Через 3 месяца после РПТ сокращение числа микрогеморрагий и микроаневризм было отмечено у 30 % пациентов 1-й группы и 35 % больных 2-й группы, через 6 месяцев — у 50 и 70 % пациентов соответственно. У больных указанных групп через 6 месяцев после РПТ было зафиксировано статистически достоверное снижение индекса резистентности кровотока (ИР) в глазничной артерии (ГА). У пациентов первых двух групп через 9 месяцев после РПТ сохранялось достоверное снижение ИР в ГА, положительная динамика со стороны глазного дна определялась у 80 % пациентов. Через один год после РПТ у больных первой и второй групп фиксировали нормальную картину глазного дна (42,5 %), отсутствие единичных ретинальных геморрагий по ходу сосудов (45 %), отсутствие какой-либо динамики за все время наблюдения (12,5 %). В группе контроля к концу исследования у 40 % пациентов имело место ухудшение состояния глазного дна, а динамика со стороны ИР в ГА отсутствовала. Полученные положительные результаты авторы объясняют репаративным воздействием пептидного регулятора на стенки сосудов и улучшением гемореологических свойств крови [23].

В еще одном исследовании, включавшем 60 пациентов (120 глаз) с НПДР, оценивалась сравнительная эффективность РПТ (парабульбарное введение 2,5 мг ретиналамина в оба глаза, 10 инъекций) у 30 пациентов (60 глаз), образовавших 1-ю группу, и парабульбарного введения антиоксиданта (эмоксипин, по 0,5 мг в оба глаза, 10 инъекций) у 30 больных (60 глаз), вошедших во 2-ю группу (контроль) [24]. Пациенты обеих групп получали сахароснижающие препараты, внутримышечное введение витаминов В6 (1,0 мл, 10 инъекций) и В12 (1,0 мл, 10 инъекций), внутривенное введение пентоксифиллина (1,0 мл, 10 инъекций). В 1-й группе после курса терапии было отмечено повышение МКОЗ в 19,5 % случаев, а во 2-й группе — тенденция к увеличению МКОЗ в 8,6 % наблюдений (указанная динамика сохранялась на протяжении 3–6 месяцев). В 1-й группе также было зафиксировано расширение границ поля зрения на 25 % глаз, а в контрольной — тенденция к расширению границ поля зрения на 17,14 % глаз. Кроме этого, у больных 1-й группы отмечалось более выраженное достоверное повышение амплитуды комплекса P100 в ходе оценки зрительных

вызванных корковых потенциалов (ЗВКП) и более выраженное уменьшение периода латентности, что, по мнению авторов, подтверждает тканеспецифичное многофункциональное ретинопротекторное действие ретиналамина. Анализ данных доплерографии в глазничной артерии и центральной артерии сетчатки показал более выраженное снижение индекса резистентности кровотока и снижение компенсаторно повышенных на момент включения в исследование линейных скоростных характеристик кровотока у пациентов 1-й группы.

Наиболее масштабное наблюдательное многоцентровое исследование по оценке эффективности и переносимости применения ретиналамина (4172 человека с различной офтальмопатологией) было выполнено в 2016 году [25]. Критерии эффективности терапии включали динамику МКОЗ, поля зрения и «качество жизни» наблюдавшихся. У части пациентов (37 %) проводили кинетическую периметрию с оценкой динамики периферических границ поля зрения по сумме 8 меридианов и учетом числа скотом (что определялось как оснащением диагностических центров, так и исходно низкой МКОЗ у части пациентов или невозможностью корректного выполнения САП в силу возрастных ограничений), а у других больных — стандартную автоматизированную периметрию (САП) с оценкой индекса среднего снижения светочувствительности — MD и отклонения паттерна — PSD. В ходе данного исследования была изучена эффективность применения ретиналамина при проведении 1-го или 2-х последовательных курсов лечения (с интервалом 3 месяца) у 943 пациентов с ДР. В результате терапии у больных с ДР была отмечена тенденция к повышению МКОЗ, наиболее выраженная через 3 месяца после проведения лечебного воздействия. Вне зависимости от использованных методов периметрии у пациентов с ДР была зафиксирована положительная динамика поля зрения (улучшение оцениваемых показателей в сроки 1 и 3 месяца от начала терапии с тенденцией к стабилизации большинства из них к 6 месяцу наблюдения), оказавшаяся, однако, статистически недостоверной. Что же касается «качества жизни», то тестирование пациентов продемонстрировало положительную, но недостоверную тенденцию к его улучшению [25]. Необходимо также отметить хороший «профиль безопасности» терапии, о чем свидетельствовала переносимость и отсутствие зарегистрированных нежелательных явлений [25].

Таким образом, за последние годы был выполнен достаточно ограниченный ряд исследований (тем не менее включавших значительное число пациентов с НПДР), методология проведения которых характеризовалась существенными различиями (подходы к формированию групп наблюдения, критерии и способы оценки лечебного эффекта, статистическая обработка) [21–26]. Вместе с тем их основные положительные результаты (а именно повышение или стабилизация МКОЗ, расширение или стабилизация поля зрения и улучшение или стабилизация

офтальмоскопической картины глазного дна), которые в большинстве анализированных исследований были более выраженными на фоне применения ретиналамина, чем в группах контроля, по нашему мнению, с одной стороны, подтверждают клиническую эффективность ретинопротекторной терапии у данной категории пациентов, а с другой определяют необходимость дальнейшего проведения исследований в рамках рассматриваемой проблемы.

Количественный анализ результатов указанных исследований показал, что в 2 из них было зафиксировано улучшение остроты зрения после РПТ: авторы приводят данные о доле (%) пациентов с повышением МКОЗ в основных и контрольных группах, отмечая, что доля пациентов с повышением МКОЗ в группах пациентов после РПТ была больше, чем у больных групп контроля [21, 23]. Результатом одного исследования было статистически достоверное повышение МКОЗ после РПТ [24]. В части указанных работ было зафиксировано достоверное расширение периферических границ поля зрения и сокращение числа скотом по данным кинетической периметрии в разные сроки после РПТ [21, 24]. Еще в одном исследовании, включавшем наиболее значительное число пациентов с ДРП (943 человека), была зафиксирована положительная тенденция к повышению МКОЗ, а также положительная тенденция к расширению границ полей зрения или к нормализации периметрических индексов MD и PSD, оказавшаяся статистически недостоверной, что, тем не менее, позволяет говорить о стабилизации зрительных функций у данной категории больных [25].

О нормализации картины глазного дна (сокращение числа ретинальных гемо-плазморрагий и/или микроаневризмов) после РПТ у большинства пациентов с НДРП сообщается в четырех исследованиях [21, 23, 24, 26]. В одном из них положительная динамика со стороны глазного дна подтверждается результатами ФАГ [21]. В двух работах приводятся данные о положительном влиянии РПТ на ИР в ГА, а в одной из них — о статистически достоверном снижении ИР в центральной артерии сетчатки (ЦАС), а также о достоверном снижении компенсаторно повышенных линейных скоростных характеристик кровотока в ГА и ЦАС, что авторы связывают с эффектами ретиналамина [23, 24].

Об улучшении электрофизиологических показателей после РПТ по данным ЗВКП сообщается в исследовании Б.М. Азнабаева и соавт. (2014), а о стабилизации «качества жизни» пациентов на фоне РПТ в исследовании Е.А. Егорова (2016) [24, 25]. Ни в одном из анализируемых исследований не приводятся данные о каких-либо осложнениях РПТ или связанных с ней нежелательных явлениях [21–26].

Анализируя основные положительные результаты пяти вышеуказанных исследований, хочется отметить, что в современных условиях, на наш взгляд, было бы интересным продолжить исследования в рамках рассматриваемой проблемы на основе использования

возможностей высокотехнологичных и прецизионных методов объективной оценки морфометрического состояния глазного дна (ОКТ фовеолярной области и зрительного нерва; ОКТ с функцией ангиографии), а также функционального состояния сетчатки и зрительного нерва (САП с учетом возможной динамики периметрических индексов MD и PSD). Вероятно, значительный интерес представляет и проведение двойных слепых плацебо контролируемых клинических исследований, касающихся дальнейшей оценки эффективности РПТ, что, конечно, является достаточно сложной и масштабной задачей.

В следующем разделе статьи мы приводим анализ результатов исследования, посвященного оценке возможностей комбинированного лечения (РПТ + ЛКС), у пациентов с НПДР и ПДР [22]. В исследование были включены 24 пациента с НПДР (1-я группа) и 18 больных с ПДР (2-я группа) у которых проводили парабульбарное введение ретиналамина (по 5 мг через день с обеих сторон, по 10 инъекций, 2 курса, через 6 месяцев). Через 1 месяц комбинированной терапии было отмечено повышение МКОЗ на 18,7 % у пациентов 1-й группы и на 21,4 % у больных 2-й группы, а через 2 месяца, соответственно, на 22,4 и 19,3 % от исходного уровня. Через 6 месяцев лечения были зафиксированы следующие результаты: стабилизация МКОЗ в обеих группах наблюдения; сокращение числа абсолютных и относительных скотом (у 70,8 % пациентов 1-й группы и у 44,4 % 2-й группы); повышение амплитуды и уменьшение латентности волн «а» и «b» общей ЭРГ и ЭРГ на красный свет, повышение амплитуды ритмической ЭРГ (что свидетельствовало об улучшении функционального состояния фоторецепторов и биполярных клеток); рассасывание твердых экссудативных очагов и ретинальных геморрагий. Через 12 месяцев терапии стабилизация оцениваемых функциональных и объективных показателей имела место у 62,5 % пациентов 1-й группы и у 55,5 % больных 2-й группы (у пациентов с ухудшением состояния глазного дна, о чем свидетельствовало увеличение количества твердых экссудативных очагов и ретинальных геморрагий, проводилась дополнительная ЛКС); через 2 года наблюдения стабилизация зрительных функций и картины глазного дна была зафиксирована у 70,8 % пациентов 1-й группы и у 72,2 % больных 2-й группы [22].

Приведенные авторами данные свидетельствуют об эффективности комбинированного лечения, включающего РПТ и ЛКС, у пациентов с ДР и МО. Значительная дисперсия данных по исходной МКОЗ (с низкими зрительными функциями у части пациентов), вероятно, была препятствием к проведению во всех случаях САП с оценкой динамики индексов MD и PSD. С нашей точки зрения, анализ указанных данных позволил бы углубить представления о механизмах реализации лечебного воздействия. По нашему мнению, также было бы интересно

отследить динамику параметров, характеризующих эффективность терапии, и у пациентов после ЛКС без РПТ.

ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В РАМКАХ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕТИНОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДР

Приведенные в обзоре данные, по нашему мнению, позволяют говорить об эффективности РПТ на основе применения ретиналамина у пациентов с ДР. Вместе с тем, на наш взгляд, значительную актуальность представляет дальнейшее проведение исследований, направленных на изучение состояния слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток сетчатки при помощи ОКТ (с оценкой объема их фокальной и глобальной потери) у больных с НПДР на фоне РПТ, а также у пациентов с другими формами ДР (при условии купирования макулярного отека, присутствие которого искажает трактовку полученных результатов). Актуальной также представляется и оценка состояния центрального отдела сетчатки при помощи метода ОКТ с функцией ангиографии у пациентов с ДР на фоне РПТ. Результаты данных исследований, вероятно, позволят расширить наши представления о ДРП как патологии, в патогенезе которой участвуют «нейродегенеративный» и «сосудистый» компоненты, а с другой стороны (при условии стабилизации или улучшения указанных показателей в результате терапии), более детально продемонстрировать механизмы лечебного воздействия РПТ. С нашей точки зрения, интересным было бы и сопоставить указанные данные о морфометрических параметрах глазного дна у пациентов с ДР на фоне РПТ с результатами возможной динамики САП для углубления наших представлений о функциональных эффектах ретинопротекторной терапии.

По-видимому, актуальным может быть и дальнейшее проведение исследований по объективной оценке состояния глазного дна при помощи ОКТ и ОКТ с функцией ангиографии у пациентов с минимальными проявлениями ДР без визуальных признаков сосудистых изменений сетчатки для выявления биомаркеров этого состояния, что, с одной стороны, позволит своевременно его диагностировать, а с другой, возможно, и определит новые показания к РПТ.

Как было отмечено ранее, ведущим направлением лечебного воздействия при ДР в условиях клинически значимого макулярного отека является анти-VEGF терапия, которая в ряде случаев дополняется ЛКС [6]. В связи с этим необходимо отметить, что одним из зарегистрированных показаний для применения ретиналамина является состояние после ЛКС [28]. С нашей точки зрения, актуальным направлением дальнейших исследований в рамках рассматриваемой проблемы может быть оценка эффективности включения РПТ (путем использования ретиналамина) в состав комплексного лечебного

воздействия у пациентов с ДР и макулярным отеком на фоне анти-VEGF терапии (при условии успешного купирования МО) и после выполнения отсроченной ЛКС.

В научной литературе представлен ряд работ, подтверждающих эффективность РПТ на основе применения ретиналамина у пациентов с отслойкой сетчатки, однако нам не удалось обнаружить данные о возможностях РПТ у пациентов после оперативного лечения тракционной отслойки сетчатки у больных с ПДР (витрэктомия с тампонадой витреальной полости воздухом или силиконовым маслом) [33, 34]. По нашему мнению, РПТ может быть новым направлением лечебного воздействия у этой категории пациентов (особенно при необходимости выполнения значительного объема эндолазеркоагуляции, проведении ретинотомии, тампонаде силиконовым маслом или при показаниях к ревизии витреальной полости), что требует дальнейшего изучения и оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С нашей точки зрения, присутствие в патогенезе диабетической ретинопатии нейродегенеративного и сосудистого компонентов определяет дополнительное

направление лечебного воздействия: проведение ретинопротекторной терапии. Анализ результатов ряда исследований позволяет говорить о клинической эффективности ретинопротекторной терапии на основе использования комплекса водорастворимых полипептидных фракций сетчатки (ретиналамин) у пациентов с ДР. Актуальным представляется проведение исследований по оценке возможности применения ретинопротекторной терапии у пациентов с минимальными проявлениями ДР (без визуальных признаков сосудистых изменений) при ДР в условиях макулярного отека (на фоне анти-VEGF терапии и отсроченной лазеркоагуляции сетчатки), а также у пациентов с пролиферативной ДР после витрэктомии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Мальшев А.В. — концепция статьи, редактирование текста; Янченко С.В. — концепция статьи, сбор и обработка данных, написание и редактирование текста; Саверская Е.Н. — написание и редактирование текста; Тешаев Ш.Ж. — концепция статьи, редактирование текста; Аvezова М.Р. — сбор и обработка данных, написание текста; Абдурахмонова И.И. — сбор и обработка данных, написание текста; Саидова Н. — сбор и обработка данных, написание текста

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Flaxman SR, Bourne RRA., Resnikoff S. Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2017;5(12):1221–1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
- Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiology*. 2007;14(4):179–183. doi: 10.1080/09286580701396720.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureaux EL. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556–564. doi:10.2337/dc11-1909.
- IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019. Accessed July 25, 2021. <https://www.diabetesatlas.org>
- Porta M, Kohner E Screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabetic Medicine*. 1991;8(3):197–198.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2019; 22(S1-1):1–144.
- Dedov I, Shestakova MV, Mayorov AYU. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2019;22(S1-1):1–144 (In Russ). doi: 10.14341/DM221S1.
- Гацу М.В., Балашевич Л.И. Классификация диабетических ретинопатий. *Офтальмологические ведомости*. 2009;2(4):52–58.
- Gatsu MV, Balashevich LI. Classification of diabetic retinopathy. *Ophthalmological statements*. 2009;2(4):52–58 (In Russ).
- Biallosterski C, van Velthoven MEJ, Michels RPJ. Decreased optical coherence tomography-measured pericentral retinal thickness in patients with diabetes mellitus type 1 with minimal diabetic retinopathy. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(9):1135–1138. doi: 10.1136/bjo.2006.111534.
- van Dijk HW, Kok PH, Garvin M. Selective loss of inner retinal layer thickness in type 1 diabetic patients with minimal diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2009;50(7): 3404–3409. doi: 10.1167/iovs.08-3143.
- Филиппов В.М., Петрачков Д.В., Будзинская М.В., Сидамонидзе А.Л. Современные концепции патогенеза диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):306–313.
- Filippov VM, Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Sidamonidze AL. Modern concepts of pathogenesis of diabetic retinopathy. *Annals of Ophthalmology*. 2021;137(5):306–313 (In Russ). doi: 10.17116/oftalma2021137052306.
- Ljubimov AV, Burgeson RE, Butkowski RJ. Basement membrane abnormalities in human eyes with diabetic retinopathy. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 1996;44(12):1469–1479. doi: 10.1177/44.12.8985139.
- Hammes HP. Pericytes and the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Hormone and Metabolic Research*. 2005;37(Suppl 1):39–43. doi: 10.1055/s-2005-861361.
- Heng LZ, Comyn O, Peto T. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabetic Medicine*. 2013;30(6):640–650. doi: 10.1111/dme.12089.
- Gardiner TA, Archer DB, Curtis TM. Arteriolar involvement in the microvascular lesions of diabetic retinopathy: implications for pathogenesis. *Microcirculation*. 2007;14(1):25–38. doi: 10.1080/10739680601072123.
- Curtis TM, Gardiner TA, Stitt AW. Microvascular lesions of diabetic retinopathy: clues towards understanding pathogenesis? *Eye*. 2009;23(7):1496–1508. doi: 10.1038/eye.2009.108.
- Barber AJ, Lieth E, Khin SA. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *The Journal of Clinical Investigation*. 1998;102(4):783–791. doi: 10.1172/JCI2425.
- Lieth E, Gardner TW, Barber AJ. Penn State Retina Research Group. Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2000;28(1):3–8. doi: 10.1046/j.1442-9071.2000.00222.x.
- Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuro-Psych Biol Psych*. 2003;27(2):283–290. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00023-X.
- Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK. JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Diabetic Retinopathy: Seeing Beyond Glucose-Induced Microvascular Disease. *Diabetes*. 2006;55(9):2401–2411. doi: 10.2337/db05-1635.
- Barber AJ. Diabetic retinopathy: recent advances towards understanding neurodegeneration and vision loss. *Science China. Life Sciences*. 2015;58(6):541–549. doi: 10.1007/s11427-015-4856-x.
- Сайдашева Э.И. Применение Ретиналамина при диабетической ретинопатии. *Фарматека*. 2008;157(3):52–54.
- Saidasheva EI. Use of Retinalamin for diabetic retinopathy. *Pharmateka*. 2008;157(3):52–54 (In Russ).
- Миленьяк Т.М., Ищенко И.М. Применение препарата Ретиналамин® у больных с диабетической ретинопатией. *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии*. 2009;6:18–22.
- Milenkaya TN, Ishenko IM. Retinalamin in patients with diabetic retinopathy. Effective pharmacotherapy in endocrinology. 2009;6:18–22 (In Russ).
- Мальшева Н.А., Россохин В.Ф. Использование ретиналамина на ранней стадии лечения непролиферативной диабетической ретинопатии у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Современные технологии в медицине*. 2011;3:160–162.
- Malyshva NA, Rossokhin VF. Use of Retinalamin at early stage of treatment of non-proliferative diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Modern Technologies in Medicine = Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2011;3:160–162 (In Russ).
- Азнабаев Б.М., Габдрахманова А.Ф., Мухаммадеев Т.Р. Офтальмонейропротекция при непролиферативной диабетической ретинопатии и гемодинамика глаза. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2014;15(2):71.
- Aznabaev BM, Gabdrakhmanova AF, Muhamadeev TR. Ophthalmoneuroprotection in nonproliferative diabetic retinopathy and eye hemodynamics. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2014;15(2):71 (In Russ).
- Егоров Е.А. Опыт применения Ретиналамина при различных офтальмологических заболеваниях. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2017;1:35–38.
- Egorov EA. Retinalamin for various ophthalmic disorders: clinical experience. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology*. 2017;1:35–38 (In Russ).
- Плащевой В.В. Изучение свойств ретиналамина при диабетической ретинопатии у пациентов больных сахарным диабетом. *Тенденции развития науки и образования*. 2020;12:66–68.

- Plashevoy VV. Study of the properties of retinalamin in diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus. Trends in the development of science and education. 2020;12:66–68 (In Russ). doi: 10.18411/lj-12-2020-69.
27. Lau J.L., Dunn M.K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2018;26:2700–2707. doi: 10.1016/j.bmc.2017.06.052.
28. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. Drug Discovery Today. 2015;20(1):122–128. doi: 10.1016/j.drudis.2014.10.003.
29. Хасанова Н.Х., Беляева А.В. Результаты применения Ретиналамина при заболеваниях сетчатки. Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 2008;9(3):77–82.
Khasanova NKh, Belyaeva AV. Results of Retinalamin usage in retinal diseases. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology. 2008;9(3):77–82 (In Russ.).
30. Егоров Е.А., Оганезова Ж.Г., Егорова Т.Е. Возможности применения Ретиналамина в терапии дистрофических заболеваний глаза (обзор клинических исследований). Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 2009;10(2):57–58.
Egorov EA, Oganezova ZhG, Egorova TE. Possibilities of Retinalamin usage in treatment of dystrophic eye diseases (literary review). Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology. 2009;10(2):57–58 (In Russ.).
31. Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии «сухой» формы ВМД с применением препарата Ретиналамин® по динамике остроты зрения. Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология. 2017;4:219–226.
Erichov VP, Petrov SYu, Volzhanin AV. Efficiency of retinoprotective dry AMD therapy with Retinalamin®: a randomized clinical trials meta analysis based on the dynamics of visual acuity. Russian Medical Journal. Clinical ophthalmology = Klinicheskaya oftalmologiya. 2017; 4: 219-226 (in Russ)].
32. Верлов Н.А., Доротенко А.Р., Гулина Л.С. Исследование лиганд-рецепторного взаимодействия и биораспределения при различных режимах введения лекарственного средства, содержащего полипептиды сетчатки глаз скота. Вестник офтальмологии. 2021;137(5):88–95.
Verilov NA, Dorotenko AR, Gulina LS. Study of ligand-receptor interaction and biodistribution under various modes of administration of a medicine containing polypeptides from the livestock eyes retina. Annals of Ophthalmology. 2021;137(5):88–95 (In Russ). doi: 10.17116/oftalma202113705188.
33. Даниличев В.Ф., Максимов И.Б. Травмы и заболевания глаз: применение ферментов и пептидных биорегуляторов. Минск: Наука и техника; 1994; 223 с.
Danilichev VF, Maximov IB. Eye injuries and diseases: the use of enzymes and peptide bioregulators. Minsk: Science and Technology 1994; 223 p. (in Russ).
34. Максимов И.Б., Нероев В.В., Алексеев В.Н. Применение препарата ретиналамин в офтальмологии. СПб: Наука; 2007; 160 с.
Maximov IB, Neroyev VV, Alexeev VN. Use of the drug retinalamin in ophthalmology. Saint-Peterburg: Nauka; 2007. 160 p. (In Russ).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет» Министерства образования России
Мальшев Алексей Владиславович
доктор медицинских наук, доцент, заведующий офтальмологическим отделением, заведующий кафедрой офтальмологии
ул. Первого мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация
ул. Первомайская, 191, Майкоп, 385000, Республика Адыгея, Российская Федерация

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино Янченко Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии
ул. А. Навои, 1, Бухара, 200100, Республика Узбекистан

ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)»
Саверская Елена Николаевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации
Волоколамское шоссе, 11, Москва, 125310, Российская Федерация

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино Тешаев Шухрат Жумаевич
доктор медицинских наук, профессор, ректор
ул. А. Навои, 1, Бухара, 200100, Республика Узбекистан

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино Аvezova Мехринисо Рашитовна
аспирант
ул. А. Навои, 1, Бухара, 200100, Республика Узбекистан

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино Абдурахмонова Ирода Икром кизи
аспирант
ул. А. Навои, 1, Бухара, 200100, Республика Узбекистан

Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино Саидова Нигора
аспирант
ул. А. Навои, 1, Бухара, 200100, Республика Узбекистан

ABOUT THE AUTHORS

Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
Maykop State Technological University
Malyshev Alexei V.
MD, PhD, head of ophthalmology department
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation
Pervomayskaya str., 191, Maykop, 385000, Adygea Republic, Russian Federation

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino
Yanchenko Sergei V.
MD, Professor
A. Navoi str., 1, Bukhara, 200100, Uzbekistan

Russian Biotechnological University
Saverskaya Elena N.
MD, Professor
Volokolamskoe highway, 11, Moscow, 125310, Russian Federation

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino
Teshayev Shuhrat J.
MD, Professor, rector
A. Navoi str., 1, Bukhara, 200100, Uzbekistan

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino
Avezova Mehryniso R.
postgraduate
A. Navoi str., 1, Bukhara, 200100, Uzbekistan

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino
Abdurahmonova Iroda I.
postgraduate
A. Navoi str., 1, Bukhara, 200100, Uzbekistan

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino
Saidova Nigora
postgraduate
A. Navoi str., 1, Bukhara, 200100, Uzbekistan