

Барометр диабетической ретинопатии: актуальные вопросы и перспективы

Профессор Т.Ю. Демидова, А.А. Кожевников

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Глобальное распространение сахарного диабета (СД) привело к тому, что его осложнение — диабетическая ретинопатия (ДР) стала главной причиной слепоты среди людей работоспособного возраста по всему миру. Несмотря на достаточно серьезные успехи в изучении патогенеза ДР, возможности ее лечения все еще ограничены, в связи с чем адекватная профилактика остается краеугольным камнем в вопросе здоровья глаз у людей с СД. При СД необходимо регулярное офтальмологическое обследование, но множество препятствий ограничивают охват населения скринингом. По данным крупного международного исследования «Барометр диабетической ретинопатии», треть пациентов не имеют никакой информации о глазных осложнениях СД, а каждый пятый ни разу за все время постановки диагноза СД не посетил офтальмолога. Две трети офтальмологов заявили, что большинство людей с СД приходят к ним на прием уже с поздними стадиями ДР. Для увеличения приверженности регулярным офтальмологическим осмотрам может потребоваться внедрение системы напоминаний и программ обучения пациентов и врачей, повышение доступности офтальмологической помощи, развитие телеофтальмологии и анализ фотографий глазного дна с помощью искусственного интеллекта. Например, запуск программы скрининга диабетических болезней глаз в Соединенном Королевстве потребовал значительных финансовых вложений, обеспечения клиник оборудованием, обучения персонала, разработки маршрута скрининга, запуска уведомлений для пациентов, но это дало результат — впервые за 50 лет ДР перестала быть лидирующей причиной потери зрения у работоспособного населения этой страны. Последние данные по эффективности анти-VEGF-терапии офтальмологических осложнений СД стали еще одним аргументом в пользу строгого соблюдения периодичности обследования для своевременного начала лечения.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, осложнения сахарного диабета, офтальмологический скрининг, телемедицина, ингибиторы VEGF.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Барометр диабетической ретинопатии: актуальные вопросы и перспективы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(II):128–134.

ABSTRACT

Diabetic Retinopathy Barometer Study: relevant issues and perspectives

T.Yu. Demidova, A.A. Kozhevnikov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Currently, diabetic retinopathy (DR) is the leading cause of blindness among working age population worldwide as the prevalence of diabetes rises. Despite significant progress in our understanding of DR pathogenesis, treatment modalities are still limited. Therefore, adequate prevention is a milestone for ocular health in diabetes. Regular eye examinations are required, however, coverage of diabetes screening is low due to the numerous challenges. According to the Diabetic Retinopathy Barometer Study, one-third of patients are not aware of ocular complications of diabetes while one-fifth of patients do not undergo eye examinations after diagnosis of diabetes. Two-third of ophthalmologists has reported that most patients with diabetes are presented to eye doctor with late DR. Reminding systems, patient education, available eye care services, development of telemedicine and artificial intelligence technologies to analyze fundus images are required to improve patient compliance with regular eye examinations. Thus, launching of DR screening program in UK has required significant financial investment, novel equipment, personnel training, development of screening pathway and patient notification system. As a result, for the first time in over 50 years DR is no longer the leading cause of blindness in adults of working age. Recent findings on the efficacy of anti-VEGF therapy for diabetic eye are other reasons for strict compliance with the intervals between eye examinations to start the treatment early.

Keywords: diabetic retinopathy, diabetes complications, ocular screening, telemedicine, VEGF inhibitors.

For citation: Demidova T.Yu., Kozhevnikova A.A. Diabetic Retinopathy Barometer Study: relevant issues and perspectives. RMJ. Medical Review. 2019;10(II):128–134.

ВВЕДЕНИЕ

За весь период своего существования человечество регулярно сталкивалось с глобальными эпидемиями. Большую часть истории их причинами были инфекции, но развитие микробиологии, эпидемиологии, фармацевтики, гигиены, повсеместная вакцинация, улучшение качества воды и пищи позволили существенно ограничить их влияние на здоровье людей во всем мире. Активная урбанизация, изменение характера питания, гиподинамия и старение населения поставили перед всемирным здравоохранением новую, ранее не встречавшуюся проблему — пандемию незаразных болезней [1].

Сахарный диабет (СД) является одной из главных медико-экономических проблем в мире, и он стал первым незаразным заболеванием, по которому ООН выпустила резолюцию [1], обратившую внимание на необходимость повсеместного образования, профилактики и лечения в связи с высокими рисками осложнений СД [2].

В данной статье мы бы хотели сделать акцент на таком осложнении СД, как диабетическая ретинопатия (ДР). Несмотря на позитивные шаги в понимании патогенеза и ведения ДР, все еще остаются определенные трудности в ее лечении и профилактике.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

По оценкам ВОЗ и Международной федерации диабета (IDF) ожидалось, что с 2000 до 2030 г. количество людей с СД увеличится с 151–171 млн до 324–366 млн [3]. Однако уже в 2017 г. IDF сообщила о 415 млн заболевших, что значительно превзошло прогноз, а также предупредила о возможном росте этого показателя до 629 млн к 2045 г. [4]. Большинство больных СД (77%) – люди трудоспособного возраста (20–64 лет) [4]. При этом у 325 млн человек диагностировано нарушение толерантности к глюкозе, и ожидается, что их количество увеличится до 587 млн через 26 лет [4]. Проводя анализ ситуации в разных странах, IDF заявила о том, что в России может быть от 6,7 до 11 млн больных СД, хотя данные Федерального регистра сахарного диабета в РФ свидетельствуют о меньшем количестве – 4,5 млн [4, 5].

СД входит в десятку наиболее частых причин смерти по всему миру, но оценки его вклада в смертность населения варьируют: по данным ВОЗ, в 2016 г. от СД скончались 1,6 млн человек (7-е место среди всех заболеваний), в то время как, по данным IDF, в 2017 г. этот показатель равен 4 млн (на 1 млн меньше, чем в 2015 г.) [4, 6]. В исследовании Global Burden of Disease (Глобальное бремя болезней) в 2017 г. отмечена положительная динамика показателей возраст-скорректированной смертности и числа потерянных лет жизни для пациентов с СД 1 типа (-11,0% и -10,6% соответственно) и отрицательная – для людей с СД 2 типа (5,9 и 7,1% соответственно) [7].

Говоря об экономической нагрузке, некоторые авторы предсказывают рост прямых (медицинских) и непрямых (снижение производительности труда, отсутствие на рабочем месте, смерть до выхода на пенсию, т. е. до 65 лет) экономических затрат – с 1,3 трлн до 2,1–2,5 трлн дол. США к 2030 г. [8]. Для России рост заболеваемости СД в будущем может обойтись в 3–5% глобальных экономических затрат в зависимости от различных сценариев [8].

Глобально ДР является лидирующей причиной потери зрения среди трудоспособного населения; она встречается у 35% пациентов с СД, из них у каждого пятого имеется пролиферативная стадия заболевания, а у 8,9% (в Европе) есть признаки диабетического макулярного отека (ДМО) [4]. В России ДР встречается в 27,2% случаев при СД 1 типа и в 13% – при СД 2 типа [5].

ОБЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ДРУГИХ МИКРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Одним из факторов развития ДР является гипергликемия. Она запускает процессы оксидативного стресса, активацию полиолового и гексозаминового пути, формирование конечных продуктов гликирования и активацию протеинкиназы С (ПКС) [9]. Все микрососудистые осложнения коррелируют с хронической гипергликемией, и при увеличении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) наибольшие риски развития демонстрируют ДР и диабетическая нефропатия (ДН) [10].

Еще в 1936 г. P. Kimmelstiel и C. Wilson описали сочетание узелкового гломерулосклероза и характерных изменений сетчатки у пациентов с СД – синдром, который позже назвали именами этих ученых [11]. Как при ДР, так и при ДН поражение сосудов включает утолщение базальной мембраны, мышечных слоев и увеличение проницаемости сосудов [12]. Крупные исследования показывают, что тяжелая

степень ДР ассоциируется с более прогрессивной стадией ДН и более низкой скоростью клубочковой фильтрации, в т. ч. с учетом различных факторов риска [12, 13]. Данные факты могут свидетельствовать о сходных механизмах развития этих осложнений СД. Например, конечные продукты гликирования при СД обнаруживаются как в сетчатке, так и в ткани почек [14]. Удаление ПКС бета и дельта у грызунов ассоциируется со снижением выраженности пролиферативной ДР и предотвращением апоптоза ретинальных перicytтов, уменьшением объема мезангия и альбуминурии [14].

Известно, что гипергликемия при СД сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ее системный и тканевый компоненты принимают участие в патогенезе развития ДР [15, 16]. Связываясь с рецептором к ангиотензину-2 1 типа, ангиотензин-2 активирует ПКС, запускает процессы оксидативного стресса, стимулирует синтез молекул адгезии, миграцию лейкоцитов и проникновение их в эндотелий, синтез факторов роста, включая фактор роста эндотелия сосудов VEGF (Vascular endothelial growth factor), – таким образом развивается устойчивый воспалительный ответ, нейроретинальная дегенерация, нарушается целостность гематоретинального барьера, повышается эндотелиальная проницаемость, что приводит к прогрессии ДР и развитию ДМО [15]. Однако результаты Кохрейновского обзора показали небольшую эффективность блокаторов РААС в плане снижения зрения (относительный риск (ОР) 1,06) и прогрессии ДР до пролиферативной стадии и клинически значимого ДМО (ОР=0,95), хотя вероятность развития ДР снизилась при адекватном ведении артериальной гипертензии (ОР=0,80) [17]. Вероятной причиной может быть недостаточно хорошее проникновение ингибиторов РААС через гематоретинальный барьер и, как следствие, низкая степень влияния на местную РААС [16].

VEGF является одним из ключевых факторов патогенеза диабетических поражений сетчатки. Увеличение его продукции ретинальным пигментным эпителием наблюдается уже на ранних стадиях ДР (что, вероятнее всего, носит компенсаторный характер), а на более поздних стадиях еще большее увеличение его концентрации стимулирует процессы неоваскуляризации, прогрессии заболевания до пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) и развития ДМО [18]. Ингибирование VEGF с помощью интравитреальных препаратов оказалось настолько эффективным, что такие лекарственные средства стали препаратами первой линии в лечении ДМО [19]. В то же время системное применение одного из ингибиторов VEGF, бевацизумаба, для лечения онкологических заболеваний сопровождалось увеличением риска артериальной гипертензии, а также протеинурии, особенно у пациентов с СД [20]. Вероятно, это обусловлено большой дозировкой анти-VEGF препарата, вводимого непосредственно в системный кровоток, и избыточным снижением VEGF-A. К примеру, в исследованиях на грызунах с СД дефицит VEGF-A в подоцитах привел к увеличению интенсивности протеинурии и апоптозу эндотелиальных клеток клубочков почек [20].

На текущий момент задействованность факторов VEGF в сосудистых изменениях в почках является недостаточно изученной и представляет собой область повышенного научного интереса. Исследования, в которых анализировали гистологические изменения, происходящие в почках на фоне избыточной или, наоборот, недостаточной концентрации VEGF, указывают на возможность негативного его влияния на ткань почки и в том и в другом случае [20]. Возможная

причина данного явления может заключаться в двойственной роли, которая отводится факторам VEGF в организме. Одна из изоформ VEGF-A — VEGF-A165a — ассоциируется с прогрессией ДН из-за увеличения сосудистой проницаемости и ангиогенеза, в то время как другая, антиангиогенная изоформа, VEGF-A165b, нормализует сосудистую проницаемость и восстанавливает целостность гломерулярного гликокаликса при СД [21]. Сходные процессы происходят и в сетчатке глаза: VEGF-A165a разрушает плотные соединения ретинального пигментного эпителия, а VEGF-A165b предотвращает этот процесс, улучшает функционирование гематоретинального барьера, уменьшает интенсивность ангиогенеза, нейродегенерации [22]. VEGF также играет важную роль в развитии диабетической нейропатии. В частности, VEGF-A165a ассоциируется с проноцицептивным действием (по-видимому, за счет активации С-ноцицепторов) и хронической нейропатической болью [23, 24]. С другой стороны, введение его антагониста, VEGF-A165b, в исследовании на животных предотвратило появление диабетической нейропатической боли [23].

Это лишь немногие из факторов патогенеза микроваскулярных осложнений СД. Более подробное их изучение вселяет надежду на появление новых терапевтических агентов, способных оказывать положительный эффект одновременно в сетчатке, почках и нервах.

БАРОМЕТР ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ПРОБЛЕМЫ СКРИНИНГА

Лидирующая позиция ДР среди причин потери зрения у трудоспособного населения, высокая распространенность ее среди пациентов с СД побудили IDF, IAPB и IFA запустить крупное исследование «Барометр диабетической ретинопатии» [25]. В нем приняли участие 4340 пациентов и 2329 медицинских работников из 41 страны. Целью проекта стало выявление факторов, влияющих на профилактику и лечение диабетических болезней глаз (ДБГ), включающих ДР и ДМО. Участники исследования заполняли опросники о настороженности врачей и больных относительно ДР или ДМО, о доступности методов скрининга и лечения, частоте и качестве офтальмологических осмотров, наличии протоколов и национальных руководств ведения и профилактики ДР и ДМО. Перед ознакомлением с полученными результатами следует оговориться, что помимо достоинств (внутри-тельного количества участников и географии респондентов) у данной работы есть и недостаток — нерепрезентативная выборка. Она ограничивает экстраполяцию полученных данных на общую популяцию. Связано это с тем, что набор в исследование происходил через практики специалистов и различные организации, следовательно, могут быть не представлены категории пациентов, в меньшей степени вовлеченные в процессы медицинского обслуживания. Кроме того, имеются существенные различия в количестве участников из разных стран.

В исследовании 31% респондентов-пациентов заявили, что они не получали никакой информации о ДР или ДМО ни от специалистов или каких-либо организаций здравоохранения, ни из Интернета, 14% пациентов не предпринимали никаких усилий для предотвращения проблем со зрением. Каждый пятый пациент с СД (21%) ни разу не проходил офтальмологического скрининга ДБГ, а еще 23% не посещали офтальмолога более 1 года.

Стоит сказать, что реальные цифры могут быть выше. Так, в крупном исследовании из США практически полови-

на пациентов с СД 2 типа и треть — с СД 1 типа за пятилетний период (2010–2014 гг.) не проходили офтальмологические осмотры, и лишь 15,3 и 26,3% участников соответственно регулярно соблюдали все рекомендации Американской диабетической ассоциации по скринингу ДР [26].

Среди основных препятствий к диагностическим осмотрам глаз пациенты «Барометра ДР» называли высокую стоимость посещения специалиста (29%), недостаточное количество медицинских учреждений по месту проживания (19%), долгий и усложненный процесс направления к специалисту (13%), недостаток знаний о собственном состоянии (11%) и главное — длительное время ожидания дня приема по записи (38%) [27]. Тем не менее в большинстве офтальмологических клиник диагноз выставлялся в течение недели после скринингового обследования.

Дополнительный дискомфорт пациентам также доставляет применение мидриатических глазных капель при осмотре глазного дна, поскольку нечеткость зрения в течение нескольких часов после использования этих капель мешает им, например, читать, работать, управлять автомобилем [28]. 95% опрошенных окулистов и 83% пациентов находятся в сельской местности, где ожидание консультации офтальмолога может достигать 1 года, и для ее получения часто приходится преодолевать большие расстояния [27, 28].

Что касается мнения специалистов — участников «Барометра ДР», то они согласны с тем, что барьеры, указанные пациентами, действительно есть, однако считают, что самый главный из них — это плохая осведомленность о глазных осложнениях СД (50% респондентов) [27]. Как следствие, 66% офтальмологов заявили, что большинство пациентов с СД на прием приходят уже с поздними стадиями ДР.

Достаточно много барьеров ведения ДР выявлено и в среде врачей. Так, 59% респондентов-врачей отметили, что им не хватает информации о СД и потенциальных поражениях глаз. Лишь 44% из опрошенных врачей использовали письменные протоколы ведения нарушений зрения при СД, в то время как у 35% не было доступа к подобным документам. Многие врачи соглашались с тем, что пациентам с СД необходимы регулярные офтальмологические осмотры и определенные вмешательства, но отмечают, что не понимают, какие конкретные шаги должны быть предприняты для адекватного ведения осложнений СД. Офтальмологи из некоторых стран отметили, что вовремя обследовать пациента трудно из-за сложности процедуры направления, например из-за необходимости повторного посещения врача общей практики, который выдает направление на исследование глаз.

Появление глазных симптомов у пациентов с ДР значительно снижает качество жизни — 36% отметили появление трудностей при вождении автомобиля, 23% — при выполнении домашних обязанностей, например при приготовлении пищи или уборке. У 27% пациентов возникли проблемы на работе. В отличие от сверстников без ДБГ среди людей 40–59 лет с ДР или ДМО наблюдалось снижение числа работающих по сравнению с 18–39-летними, многие участники отмечали, что были вынуждены бросить работу в возрасте 30–40 лет из-за проблем со зрением.

МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ СКРИНИНГУ ДР И ДМО

По результатам «Барометра ДР» стало ясно, что, несмотря на распространенные среди пациентов с СД опасения по поводу потери зрения, многие недостаточно информи-

рованы о глазных осложнениях СД, не проходят офтальмологические осмотры с должной регулярностью и посещают окулиста уже на поздних стадиях ДР [25]. Около 16% респондентов никогда не обсуждали с врачом глазные осложнения СД до тех пор, пока не появились симптомы [25]. Следовательно, необходимо повышать степень осведомленности пациентов об их заболевании, разъяснять им цели и важность скрининга. Но как эффективно организовать данный процесс в условиях реальной клинической практики?

Один из наиболее простых способов — это напоминание по электронной почте о необходимости пройти обследование. Надо сказать, этот подход имеет достоверно значимую эффективность, хотя она ограничена. Так, в исследовании С.М. Prela et al. обследование глаз прошли на 2,2% больше тех пациентов, которым было отправлено уведомление о необходимости ежегодного офтальмологического осмотра, чем тех, кому письмо с напоминанием не отправляли (19,4% против 17,2% соответственно), однако через 6 мес. наблюдения статистически значимых различий в группах не наблюдалось [29]. В другом исследовании ($n=19\ 523$) частота осмотра сетчатки глаз у пациентов с СД к концу 1-го года была на 4,5% выше у тех, кому прислали 2 и более электронных уведомлений, по сравнению с теми, кто получил только 1 уведомление [30]. Таким образом, недостаточно лишь напоминать пациентам о необходимости пройти обследование, нужны дополнительные меры воздействия.

Как показывает практика, многокомпонентные вмешательства позволяют достичь более высоких показателей приверженности скринингу [31]. Но какие из них наиболее эффективны? Вероятнее всего, к ним относится общение врачей и пациентов в реальном времени. Например, в исследовании Zangalli et al. большинство участников группы вмешательства (которые вначале получили образовательные буклеты о ДР) записались на офтальмологическое обследование только после звонка ассистента, и в этой группе в итоге оказалась большая доля записавшихся на обследование (63% против 40%) по сравнению с группой контроля (письмо-напоминание + автоматизированный телефонный звонок) — 48% против 30% [32]. В другой работе тем пациентам с СД, кто не ответил на письмо-напоминание о ежегодном офтальмологическом скрининге по истечении 10 дней, исследователи звонили по телефону для мотивации прохождения обследования, что увеличило число записавшихся на 88% [33]. Примечательно, что не все персонализированные методы повышения приверженности пациентов эффективны. Согласно данным L.T. Pizzi et al. участники с СД, получившие образовательную брошюру и индивидуальное мотивационное письмо, записывались на осмотр глазного дна с расширенным зрачком так же часто, как и пациенты из группы контроля, которым было отправлено стандартное письмо ($p=0,49$) [34]. В то же время тех, кто получил формальное письмо-уведомление и дополнительно 1–3 телефонных звонка, записалось на осмотр на 54% больше, чем тех, кому пришло письмо-напоминание без последующих телефонных звонков ($p<0,001$) [34]. Возможно, такие оптимистичные результаты были получены благодаря более активному участию пациентов в ведении их собственной болезни. Доказано, что такой подход улучшает качество медицинской помощи, оказываемой больным СД, и он должен стать основой стратегий по повышению приверженности пациентов скринингу состояния сетчатки [31].

Значительный вклад в образовательный процесс могут внести врачи первичного звена, выстраивающие за время

практики отношения с большим количеством пациентов, но этому препятствует большая загруженность амбулаторных специалистов, которым на прием отведено 15–20 мин. За это время они должны выполнить обязательные формальности, ответить на волнующие пациентов вопросы, вследствие чего вопросы скрининга ДБГ становятся низкоприоритетными [28]. Увеличение количества амбулаторных врачей могло бы снизить нагрузку в расчете на одного специалиста, однако вряд ли в ближайшие годы стоит ожидать этого в России, учитывая дефицит врачей первичного звена [35]. Компромиссным подходом может стать широкое внедрение образовательных программ с участием специалистов без врачебного образования, например медсестер, фельдшеров, сертифицированных инструкторов по СД с использованием телемедицины — подобные зарубежные программы улучшили приверженность пациентов с СД скринингу ДР [36].

Следует также обеспечивать пациентов образовательным материалом: информационными буклетами, интерактивными бесплатными онлайн-сервисами. Как правило, после прохождения обучения пациенты лучше понимают сущность ДР, риск ее прогрессирования, необходимость проведения скринингов даже при нормальном зрении, интересуются вопросами, касающимися здоровья глаз при СД, которые они могут задать своему лечащему врачу и привлечь тем самым внимание к офтальмологическим проблемам [37]. Примечательно, что напоминания более эффективны, если рассылаются не только пациентам, но и врачам [31].

Возможности телеофтальмологии и зарубежный опыт скрининга ДР

Улучшить доступность офтальмологической помощи может телемедицина. Например, в нескольких больницах, центрах первичной медицинской помощи и 2 тюрьмах окрестностей Парижа с 2004 г. внедрена система Ophdiat для скрининга ДР [38]. Ортоптист или медсестра снимает цифровую фотографию глазного дна без расширения зрачка (часто это происходит на приеме у врача общей практики или эндокринолога), загружает изображение на центральный сервер, где его оценивает офтальмолог, формирует стандартизированное заключение, и оно отправляется лечащему врачу [38, 39]. Таким образом, врачи в сжатые сроки получают результаты обследования и могут незамедлительно назначить лечение. Появление этой системы в медицинских учреждениях Франции привело к увеличению числа пациентов, прошедших скрининг, с 50,4 до 72,4% ($p<0,01$), при этом у офтальмологов на 60% сократилось время на постановку диагноза (с 20–30 мин до 4 мин на один случай) [39]. За 5 лет наблюдения (2004–2008 гг.) увеличилось число граждан с СД, проходящих ежегодную проверку состояния глазного дна, с 38,71 до 51,86% [38].

Телемедицинская оценка глазного дна без расширения зрачка более комфортно переносится пациентами в отличие от клинического осмотра с мидриазом и увеличивает приверженность пациентов ежегодному обследованию [40]. Кроме того, она достаточно хорошо коррелирует с традиционными методами обследования сетчатки [41].

Нельзя не упомянуть и об опыте Соединенного Королевства, где в 2003 г. была запущена Программа скрининга глаз при диабете государственной службы здравоохранения (NHS Diabetic Eye Screening Programme). Раз в год пациентам с СД старше 12 лет высылаются пись-

мо с приглашением пройти обследование — фотографирование полей сетчатки через расширенный зрачок с последующим отправлением фотографий специалистам для градации этих изменений (от легкой непролиферативной ДР до ДПР — R0-R3, наличие или отсутствие макулопатии — M0-M1) [42]. Полученные заключения при необходимости проверяются специалистами более высокого уровня и затем отсылаются либо врачу общей практики, либо, если требуется лечение, в офтальмологический центр [42]. Предполагается, что благодаря этой программе ДР перестала быть лидирующей причиной потери зрения в Англии и Уэльсе впервые за 50 лет [43]. Это стало возможно только благодаря всестороннему подходу к проблеме профилактики ДР: решению вопросов финансирования, обеспеченности медицинских организацией техническими средствами, обучению квалифицированного персонала, мерам по информированию пациентов и повышению их заинтересованности, выбору метода скрининга, формированию маршрута скрининга, созданию системы контроля качества [43]. Итогом стал колоссальный охват скринингом, например, в 2017–2018 гг. скринингом были охвачены 82,7% пациентов с СД, которым был показан осмотр сетчатки [44].

Перспективным направлением является использование искусственного интеллекта (ИИ) для анализа фотографий глазного дна с помощью машинного обучения. В настоящее время компьютерные алгоритмы демонстрируют чувствительность более 96% и специфичность более 93% одновременно, а, например, система автономной детекции ДР и ДМО (IDx-DR), разработанная Abramoff et al., уже одобрена FDA в 2018 г. [45]. Такие программы способствуют снижению потребности в квалифицированных кадрах, оценивающих изменения глазного дна [28]. Однако, несмотря на преимущества, из-за несформированной нормативно-правовой базы пока остается неясным вопрос юридической ответственности в случае неправильного диагноза, поставленного ИИ [45].

Основные барьеры ДР и способы их преодоления перечислены в таблице 1.

Помимо регулярного скрининга, в профилактике ДР и ДМО акцент делается на контроль факторов риска. В первую очередь следует добиваться снижения уровня HbA1c (до <7,0–7,5%), нормализации липидного профиля, артериального давления (целевые уровни $\geq 120/70$ и <130/80 мм рт. ст., для лиц старше 65 лет <140/80 мм рт. ст.) [47–49]. Также необходимо избегать гипогликемии и выраженных колебаний уровня глюкозы в течение дня, поскольку эти факторы ассо-

цируются с возникновением и прогрессией ДР [50, 51]. Однако при прогрессии ДР до ПДР и ДМО коррекции факторов риска недостаточно и требуется назначение специфического лечения. Длительное время сохранение зрения было возможно только с помощью лазерной коагуляции (ЛК) сетчатки. Теперь же у пациентов и врачей в случае ДМО появилась альтернатива – интравитреальные инъекции анти-VEGF препаратов, которые, блокируя определенные звенья патогенеза заболевания, позволяют повысить функциональные показатели органа зрения.

Роль ингибиторов VEGF в предотвращении прогрессирования ДМО и потери зрения

Из ингибиторов VEGF в России в настоящее время применяются ранибизумаб, афлиберцепт, бевацизумаб (последний не зарегистрирован для использования в офтальмологии, применяется off-label) [52]. Фармакотерапия (в виде анти-VEGF препаратов) стала первой линией терапии ДМО, потеснив ранее широко применявшуюся лазерную коагуляцию сетчатки [19].

Очевидное преимущество анти-VEGF препаратов перед лазерной коагуляцией было показано при изучении их эффективности в лечении ДМО с вовлечением центра макулы (цДМО). В исследовании RISE/RIDE после инъекций ранибизумаба 0,3 мг и 0,5 мг интравитреально у большей части пациентов наблюдалась значительная прибавка некорригированной остроты зрения (НКОЗ) ($\geq +15$ букв ETDRS) по сравнению с группой имитации инъекции через 2 года лечения – 44,8% и 39,2% против 18,1% соответственно ($p < 0,0001$) [53]. Также участникам из группы вмешательства реже требовалась лазерная коагуляция сетчатки, нежели пациентам группы контроля (в среднем, 0,3–0,8 случая против 1,6–1,8 случая соответственно; $p < 0,0001$) [53].

Необходимость проведения частых ежемесячных инъекций ранибизумаба для поддержания терапевтического эффекта обусловила разработку новых анти-VEGF препаратов. Афлиберцепт, одобренный FDA в 2011 г. для применения в офтальмологии, стал таким препаратом. Множественность ангиогенных мишеней афлиберцепта (помимо всех изоформ VEGF-A он также блокирует PGF) и возможность его применения при сниженном бремени лечения обусловили его эффективность в лечении ДМО.

Группа ученых в исследованиях VIVID/VISTA изучала эффективность афлиберцепта у пациентов с ДМО. Интравитреальные инъекции 2 мг афлиберцепта вводили каждые 4 (2q4) или 8 нед. (2q8) после 5 загрузочных инъекций. Пациентам из группы сравнения выполняли лазерную тера-

Таблица 1. Факторы, препятствующие адекватной профилактике и лечению ДР и возможные способы их преодоления (по Liu Y., Swearingen R., с изменениями) [28]

Участники процесса	Препятствующие профилактике и лечению факторы	Способ преодоления
Врачи первичного звена	Ограничения, накладываемые рабочей нагрузкой. Недостаточный доступ к записям работников офтальмологической службы. Усложненная процедура направления пациента на обследование глаз	Комплексный междисциплинарный подход. Электронные медицинские карты (упрощение записи на осмотр глаз, контактирования между специалистами [46])
Специалисты офтальмологической службы	Недостаток специалистов и растущая потребность в скринингах	Телеофтальмология – развитие и внедрение ИИ-систем офтальмологического скрининга
Пациенты	Недостаточное понимание цели скрининга. Бремя лечения прочих аспектов СД. Дискомфорт при использовании мидриатических глазных капель. Ограниченный доступ к специалистам офтальмологической службы. Недостаток времени, ограниченные финансовые возможности	Программы обучения и поддержки самостоятельного ведения пациентами. Телефонные звонки, письма с напоминаниями, образовательные брошюры

ВВМД | ДМО | ОВС | МХНВ



МОЩНЫЙ СТАРТ надежный ПУТЬ



АО «БАЙЕР»
107113, Россия, Москва
Ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2
Тел.: +7 (495) 234 20 00
www.bayer.ru

 **ЭЙЛЕА®**
(афлиберцепт для интравитреальных инъекций)

ЭЙЛЕА® / EYLEA®

Торговое наименование препарата: Эйлеа® / Eylea®. **Международное непатентованное наименование:** Афлиберцепт / Afibercept. **Лекарственная форма:** раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. **Показания к применению:** Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены (ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС)); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к афлиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. **Способ применения и дозы:** Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афлиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. **Побочное действие:** Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. **Часто:** разрыв пигментного эпителия сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозии роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияние в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока. **Регистрационный номер:** ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 10.12.2018. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Леверкузен, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

* Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД. ВВМД – «влажная» форма возрастной макулярной дегенерации; ДМО – диабетический макулярный отек; ОВС – окклюзия вены сетчатки; МХНВ – миопическая хориоидальная неоваскуляризация

PP-EYL-RU-0013-1
Реклама

пию сетчатки [54]. За 2 года и 10 мес. наблюдения средняя прибавка НКОЗ составила 10,3–10,4 и 10,5–11,7 против 1,4–1,6 буквы ETDRS соответственно ($p < 0,0001$). Число глаз со значительной прибавкой остроты зрения ($\geq +15$ букв ETDRS) также было существенно выше у участников, получавших афлиберцепт: 41,2–42,9% для группы 2к4, 35,8–42,2% для группы 2к8 против 13,6–18,9% в группе контроля ($p < 0,0001$).

Прямое сравнение эффективности ранибизумаба, афлиберцепта и бевацизумаба при лечении цДМО доказало преимущество афлиберцепта в увеличении НКОЗ в общей когорте пациентов к концу 1-го года наблюдения [55]. Преимущество афлиберцепта по величине прироста НКОЗ было значимо выше по сравнению с двумя другими анти-VEGF препаратами по итогу 1-го года: +13,3 буквы для афлиберцепта, +9,7 для бевацизумаба и +11,2 для ранибизумаба [56, 57]. Это преимущество реализовывалось в большей степени за счет наиболее тяжелых пациентов со значительным снижением зрения ($\leq 20/50$ или ≤ 69 букв по шкале ETDRS); в данной подгруппе пациентов афлиберцепт оказал больший терапевтический эффект (+18,9 буквы по сравнению с бевацизумабом +11,8 буквы ($p < 0,001$) и ранибизумабом +14,2 буквы ($p = 0,003$) [57]. При этом у участников с лучшей остротой зрения 20/32–20/40 (приблизительно 0,5–0,6) эффективность ингибиторов VEGF была сопоставима между группами [57]. К концу 2-го года исследования разница между афлиберцептом и ранибизумабом в общей когорте пациентов потеряла статистическую значимость [56].

К сожалению, в реальной клинической практике существует ряд ограничений для анти-VEGF терапии. Одно из ведущих – высокая стоимость курса лечения [61]. Необходимо понимать, что для успешного лечения ингибиторами VEGF необходимы не только клинические показания, но и готовность пациента соблюдать рекомендуемые интервалы между инъекциями [59]. Post-hoc анализ исследований VIVID/VISTA показал, что для достижения наиболее выраженного терапевтического эффекта необходимы 5 ежемесячных инъекций афлиберцепта на старте терапии [62].

Поэтому нужно объяснять пациентам, что это минимальное количество инъекций, необходимое для достижения компенсации его состояния и получения максимального эффекта уже на начальных этапах лечения [62].

Следует упомянуть post-hoc анализ исследований VIVID/VISTA, по результатам которого оказалось, что при инъекциях афлиберцепта нарастание НКОЗ достоверно не зависело от исходного HbA1c через 1 год лечения и лишь к концу 2-го года такая зависимость стала достоверной, хотя и по границе статистической значимости ($p = 0,043$) [63]. При этом снижение толщины ТЦЗС не зависело от HbA1c на протяжении всего исследования. Анализ исследований RIDE и RISE подтверждает данное наблюдение, поскольку он не выявил зависимости динамики остроты зрения от уровня глюкозы сыворотки крови, HbA1c при лечении ранибизумабом [64]. Таким образом, нет необходимости ожидать компенсации СД для инициации анти-VEGF терапии.

Афлиберцепт обладает достаточно благоприятным профилем безопасности. Почти 3-летний период наблюдения показал, что в исследованиях VIVID/VISTA частота нежелательных лекарственных реакций в группах афлиберцепта была сопоставима с группой сравнения [54]. Применение афлиберцепта характеризовалось низким риском артериальных тромбоэмболических собы-

Таблица 2. Частота офтальмологических осмотров пациентов с диабетической ретинопатией [19]

Особенности клинической картины	Частота осмотров
Непролиферативная ДР	Не менее 2 раз в год
Непролиферативная ДР с макулопатией	По показаниям, но не менее 3 раз в год
Препролиферативная ДР	3–4 раза в год
Проллиферативная ДР	По показаниям, но не менее 3–4 раз в год
Терминальная ДР	По показаниям
Регресс неоваскуляризации после лазерной коагуляции сетчатки	По показаниям, но не менее 3–4 раз в год
Интенсивный контроль гликемии при изначально высоком уровне HbA1c	До интенсификации лечения и далее каждые 3 мес.

тий, включая нефатальные инфаркт миокарда и инсульт, сосудистую смерть, частота развития которых достоверно не отличалась от таковой у пациентов из контрольных групп [65].

По результатам Кохрейновского обзора афлиберцепт, ранибизумаб и бевацизумаб оказались сопоставимы друг с другом по профилю безопасности обычных и серьезных системных побочных эффектов [66]. При этом согласно результатам метаанализа афлиберцепт показал значимое преимущество по всем оцениваемым показателям эффективности [66].

Полученные результаты подтверждают высокий потенциал ингибиторов VEGF в лечении ДМО. Но следует помнить, что их эффективность на ранних стадиях применения не заменяет контроля факторов риска ДР, что является еще одним важным аргументом в пользу увеличения частоты скрининга для пациентов с СД и ДМО (гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия). Следует агитировать пациентов регулярно проходить скрининговые исследования, поскольку раннее выявление изменений на глазном дне, угрожающих зрению, позволяет вовремя назначить терапию, сохраняющую остроту зрения [28]. Рекомендуемая периодичность наблюдения пациентов с ДР приведена в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые данные демонстрируют эффективность методов профилактики потери зрения у пациентов с СД. Но для их реализации необходимо строго соблюдать периодичность наблюдения. Ключевым звеном в предотвращении слепоты остается взаимодействие между командой специалистов и пациентом, и ни одна технология не может в настоящее время заменить живое общение между ними. Следует разъяснять пациентам необходимость наблюдения даже при хорошем зрении, рассказывать о преимуществах раннего лечения, по возможности привлекать к общению родственников. Однако дефицит врачей первичного звена и недостаток времени, отводящегося на консультацию, ограничивают вовлеченность врачей в пропаганду офтальмологического скрининга, поэтому данную проблему необходимо рассматривать на государственном уровне с последующей разработкой и поддержкой программ профилактики слепоты при СД.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>