Современные возможности мультимодальной диагностики диабетического макулярного отека для определения выбора тактики лечения

М.В. Пшеничнов

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровский филиал, Хабаровск, Россия

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) — тяжелое хроническое заболевание, оказывающее значительное влияние на качество жизни как отдельного человека, так и его семьи и общества в целом. Диабетическая ретинопатия (ДР) и, в частности, диабетический макулярный отек (ДМО) являются ведущей причиной слепоты и слабовидения среди взрослого населения трудоспособного возраста в развитых странах мира и в России. Мультимодальный подход, применяемый в последние годы к диагностике ДМО, привел к появлению новых классификаций этого состояния и несколько изменил ранее существовавшие мнения. Анализ выявленных биомаркеров ДМО помогает выбрать дальнейшую тактику ведения конкретного пациента — назначить необходимую медикаментозную терапию, спрогнозировать возможный ответ на лечение. Целью статьи явились анализ данных литературы и рассмотрение современных подходов к диагностике ДМО, которые позволят определить верную тактику лечения пациента в зависимости от особенностей выявленного отека.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, оптическая когерентная томография, анти-VEGF терапия.

Для цитирования: Пшеничнов М.В. Современные возможности мультимодальной диагностики диабетического макулярного отека для определения выбора тактики лечения. Клиническая офтальмология. 2021;21(4):210–214. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-210-214.

Current multimodal diagnostic tools for diabetic macular edema to select a management strategy

M.V. Pshenichnov

Khabarovsk Branch of the S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk, Russian Federation

ABSTRACT

Diabetes is a severe chronic disease that significantly affects the quality of life of individuals, their families, and society worldwide. Diabetic retinopathy, particularly diabetic macular edema (DME), is the leading cause of blindness and low vision among adults of working age in developed countries and Russia. A recent multimodal approach to diagnose DME resulted in new classifications of this disorder and slightly modified earlier views. The analysis of DME biomarkers allows for selecting management strategies for each patient, prescribing adequate medical treatment, and predicting potential treatment response. This paper aimed to analyze published data and up-to-date diagnostic approaches to DME. These tools provide a correct therapeutic strategy based on the DME pattern.

Keywords: diabetic macular edema, optical coherence tomography, anti-VEGF treatment.

For citation: Pshenichnov M.V. Current multimodal diagnostic tools for diabetic macular edema to select a management strategy. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2021;21(4):210–214 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-4-210-214.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным 9-го издания Международной федерации диабета (IDF) распространенность СД во всем мире постоянно увеличивается, и число страдающих СД достигает 463 млн. По прогнозам, в 2030 г. 578 млн человек будут болеть диабетом, а к 2045 г. число больных увеличится на 51% и достигнет 700 млн. Это предполагаемое увеличение связано с ростом ожирения в популяции и увеличением продолжительности жизни во всем мире [1, 2].

К наиболее частым осложнениям СД относятся: макроангиопатия (инфаркт миокарда или сосудисто-церебральный инсульт) и микроангиопатия (диабетическая нефропатия, невропатия и ретинопатия). Диабетическая ре-

тинопатия (ДР) и, в частности, диабетический макулярный отек (ДМО) являются ведущей причиной слепоты и слабовидения среди взрослого населения трудоспособного возраста в развитых странах мира и в России [3–6].

На сегодняшний день в мире насчитывается около 93 млн человек, страдающих ДР, из них 17 млн человек имеют пролиферативную стадию, у 21 млн ДР сопровождается ДМО, не менее чем у 28 млн человек ДР угрожает потерей зрения [6, 7].

Целью данной статьи явились анализ данных литературы и рассмотрение современных подходов к диагностике ДМО, которые позволят определить верную тактику лечения пациента в зависимости от особенностей выявленного отека.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ДМО многофакторный и включает в себя одновременно воспаление, васкулопатию, нарушения ангиогенеза и нейродегенерацию.

При ДМО накопление жидкости может происходить как во внутриклеточном, так и во внеклеточном пространстве ткани сетчатки. Отек во внутриклеточном пространстве называется цитотоксическим, накопление жидкости во внеклеточном пространстве определяется как ангиогенный отек [4]. Экссудация возникает из-за поражений стенок сосудов в сочетании с повышенной проницаемостью и изменениями кровотока — как его замедлением в пораженных участках сетчатки, так и усилением в окружающих его зонах, что определяет развитие отека ткани сетчатки. Метаболические и гистологические нарушения внешнего и внутреннего барьеров сетчатки развиваются вследствие высокого уровня провоспалительных агентов на фоне хронической гипергликемии [8]. В такой среде постоянно повышенных провоспалительных стимулов происходит увеличение уровня сосудистых факторов роста эндотелия (VEGF), что приводит к появлению новообразованных сосудов и к высокой проницаемости их стенок [9]. Еще одним звеном патогенеза ДМО является лейкостаз. Лейкостаз в капиллярах сетчатки, являющийся одним из ранних событий в каскаде патогенеза ДМО, становится причиной дисфункции гематоретинального барьера. В своих работах A.M. Joussen et al. указывают, что высокий уровень экспрессии интерлейкинов в циркулирующих лейкоцитах выявляется при тяжелых формах ДР. Лейкоциты способны вызывать повреждения эндотелиальных клеток, их последующий апоптоз и, как следствие, разрушение гематоретинального барьера [10].

Стимуляция и изменение эндотелия клетки индуцируют продукцию интерлейкина-8 и хемотаксис, в результате происходит инфильтрация активированными клетками, высвобождение цитокинов и свободных радикалов. Ткани сетчатки, страдающие от ишемии, активируют резидентные клетки (макрофаги, микроглию), что приводит к повышению уровня продуктов катаболизма. Возникающее в сетчатке провоспалительное состояние обусловлено наличием хемокинов (MCP-1 и ICAM-1, увеличивающих проницаемость сосудов и адгезию клеток крови), а также цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, повышающих проницаемость сосудов) с одновременной активацией макрофагов и клеток микроглии [8].

ДИАГНОСТИКА

Современный подход к лечению ДМО основан, прежде всего, на его ранней диагностике и корректной интерпретации полученных данных.

На сегодняшнем этапе большое значение уделяется мультимодальному подходу к диагностике ДМО, который в основном базируется на данных спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ), ангио-ОКТ [11], флюоресцентной ангиографии (ФАГ). С появлением ангиорежима у современных оптических томографов ФАГ утрачивает прежнюю актуальность, но в некоторых случаях все же необходима [12]. В связи с окончанием регистрационного удостоверения препарата Флуоресцеин в России данный метод исследования в настоящее время недоступен. Другим немаловажным инструментом является возможность применения различных цифровых камер для фо-

тографирования глазного дна, в том числе с возможностью осуществления широкопольной съемки [13].

Мультимодальный подход к диагностике ДМО привел к появлению новых классификаций этого состояния, основанных на данных ОКТ, и несколько изменил ранее существовавшие мнения.

Оптическая когерентная томография — наиболее часто используемый метод визуализации в диагностике и контроле ДМО. Однако в последние годы широкое распространение получила технология ангио-ОКТ. Единственным недостатком ангио-ОКТ является невозможность выявить «сочащиеся» микроаневризмы (МА). Другие патогномичные признаки (интравитреальные микрососудистые аномалии, области капиллярной неперфузии и расширение фовеальной бессосудистой зоны) с помощью ангио-ОКТ все же можно определить, хотя и косвенно [11].

На основе мультимодального подхода к диагностике патологии сетчатки в европейских странах предложен протокол SAVE, в аббревиатуре которого «зашифрованы» ОКТ-признаки ДМО в зависимости от наличия биомаркеров, площади поражения сетчатки и изменений витреоретинального интерфейса [14].

Согласно протоколу SAVE оцениваются следующие ОКТ-характеристики ДМО:

- "S" — для субретинальной жидкости (СРЖ), расположенной обычно субфовеально. СРЖ оценивается на растровых сканах ОКТ как «1», если присутствует, и «0», если отсутствует, «X», если ее присутствие не может быть определено.
- "A" — утолщение сетчатки с учетом площади отека по полям макулярной карты ETDRS (9 полей). В протоколе SAVE учитывается количество полей карты ETDRS с утолщением сетчатки по сравнению с нормативной базой данных значений от 0 до 9.
- "V" — для аномалий витреоретинального интерфейса: присутствие эпиретинальных мембран и тракций оценивается как «1», их отсутствие — как «0». Оценка проводится при анализе растрового скана.
- "E" — для этиологии, подразделяется на:
 1. Фокальное или многоочаговое просачивание (с определенным его источником по данным ФАГ), приводящее к отеку, выявленному на ОКТ.
 2. Диффузное капиллярное просачивание (без определяемого источника по данным ФАГ), вызывающее отек, выявленный на ОКТ.
 3. Макулярная или периферическая ишемия в любом месте глазного дна (по данным ФАГ или ангио-ОКТ) определяется как капиллярная неперфузия (зоны с отсутствием сосудов в случае ангио-ОКТ) и оценивается в комбинированном или широком поле.
 4. Атрофический отек (кистоидная дегенерация сетчатки без клеток Мюллера) обычно визуализируется как вертикальные перегородки, окружающие кисты (псевдосепты), и/или нарушение горизонтальной целостности слоев сетчатки в пределах центрального субполя карты ETDRS (по данным растрового скана ОКТ).

При описании этиологии отека несколько подклассов могут сосуществовать одновременно. Например, очаговый отек макулы может сочетаться с ишемией макулы, и по классификации SAVE буква "E" примет значения «1» и «3» [14]. Применение протокола на практике позволяет планировать тактику лечения, распределяя пациентов

на витреоретинальную хирургию и для назначения медикаментозного или лазерного лечения ДМО, а также прогнозировать результат лечения в зависимости от полученных данных. В настоящее время предложенный протокол не имеет широкого распространения в России.

С помощью ОКТ можно выявить следующие основные морфологические изменения в структуре сетчатки при ДМО, которые требуется учитывать для планирования лечения:

- СРЖ: рассматривается как неотражающее пространство между нейросенсорной сетчаткой и пигментным эпителием сетчатки [15];
- интравитреальная цистовидная жидкость (ИРЖ), которая выглядит как минимально отражающие, хорошо выраженные круглые или овальные кистовидные полости в нейросенсорной сетчатке [16];
- эпиретинальные мембраны;
- изменения толщины хориоидеи [17];
- состояние эллипсоидной зоны (ellipsoid zone — EZ) [18, 19];
- дезорганизация внутренних слоев сетчатки (disorganization of retinal inner layers — DRIL) [20, 21];
- гиперрефлективные очаги (hyperreflective foci — HRF) — предшественники твердых экссудатов [22].

В современной литературе все вышеописанные признаки носят название «биомаркеры ДМО», наличие или отсутствие которых принципиально влияет на динамику и восстановление зрительных функций на фоне лечения ДМО. Морфологические изменения, выявленные на ОКТ, напрямую связаны с ответом на лечение [23]. В нескольких исследованиях проводился поиск определения соответствующих морфологических факторов, а также их значения для лечения и прогнозирования функциональных результатов.

СУБРЕТИНАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ И ИРЖ

В исследовании RESTORE пациенты лечились в режиме PRN после первоначальной фазы загрузки (3 ежемесячные инъекции). Авторы обнаружили, что пациенты с СРЖ на исходном уровне имели более высокую максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) через 1 год наблюдения, чем пациенты без СРЖ, на исходном уровне [24]. В исследованиях RIDE/RISE и R. Sophie et al. отмечалось значимое повышение остроты зрения (ОЗ) у пациентов, получавших ранибизумаб, при исходном наличии субмакулярной жидкости. При отсутствии лечения субмакулярная жидкость ассоциировалась с плохими функциональными результатами и риском значительной потери зрения [25, 26]. В *post-hoc* анализе исследований VIVID/VISTA отмечалась сопоставимая прибавка и поддержание ОЗ на протяжении 2 лет терапии афлиберцептом у пациентов с СРЖ [27]. Данные исследования показали, что на фоне лечения анти-VEGF препаратами зрительные функции пациентов улучшаются вне зависимости от статуса СРЖ и ее персистенции.

Наличие у пациентов ИРЖ до лечения, в отличие от пациентов с СРЖ, обычно сопровождается исходно более низкой МКОЗ, которая, как правило, сохраняется к концу лечения и во время последующего наблюдения, что следует учитывать при формировании ожиданий от терапии [24].

ПАТОЛОГИЯ ВИТРЕОМАКУЛЯРНОГО ИНТЕРФЕЙСА

Исследование В. Gerendas et al. показало, что у пациентов при ДМО с витреомакулярной адгезией до ле-

чения анти-VEGF препаратами и на его фоне были более высокие значения МКОЗ, чем у пациентов с исходно более низкой МКОЗ и наличием задней отслойки стекловидного тела [24]. Согласно исследованию R.C. Polo et al. к 12-му месяцу терапии афлиберцептом у 66,7% пациентов отмечалось разрешение витреомакулярной адгезии [28].

DRIL, EZ, HRF

DRIL на ОКТ характеризуется невозможностью определить границы между внутренним ядерным и внешним плексиформным слоями сетчатки в более чем 50% зоны фовеолы [20, 29]. Нарушение EZ — высокорекфлексивная граница или соединение между внутренними и наружными сегментами (IS/OS), клинически определяет целостность фоторецепторов и состоит преимущественно из митохондрий, обеспечивающих высокую энергетическую потребность фоторецепторов [18, 19, 29, 30]. HRF — это дискретные очаговые гиперрефлективные поражения в виде небольших интравитреальных белков или липидных отложений, которые образуются после разрушения внутреннего гематоретинального барьера и могут быть предшественниками твердых экссудатов [22, 29].

По мнению ряда авторов, именно DRIL, нарушение EZ и HRF в сетчатке являются наиболее значимыми в определении прогноза лечения ДМО. С. Busch et al. изучали клинические характеристики и биомаркеры ОКТ, которые позволяют спрогнозировать потерю ОЗ в ходе динамического наблюдения у пациентов с ДМО и исходной более высокой ОЗ. В ходе исследования авторы выявили, что наличие HRF, DRIL и повреждения EZ, по данным ОКТ, связано с повышенным риском значительной потери ОЗ у пациентов с ДМО и исходной более высокой ОЗ. При наличии всех 3 признаков вероятность прогрессивного снижения зрения увеличивалась [31].

A.R. Santos et al. показали, что наличие DRIL связано со значительным повышенным риском плохого зрительного ответа на терапию анти-VEGF при ДМО, поскольку DRIL является необратимой, ее степень коррелирует с показателями ОЗ как исходно, так и после лечения. Присутствие признаков DRIL на ОКТ повышает риск утраты зрительных функций в 8 раз [32]. По данным L. Pelosini et al., увеличение протяженности DRIL на 100 мкм сопровождается потерей 6 букв таблицы ETDRS [33]. E. Nakano et al. изучали возможные предикторы, влияющие на формирование метаморфопсий при ДМО. В ходе исследования было выявлено, что протяженность DRIL находилась в прямой корреляционной зависимости от тяжести метаморфопсии [34]. По данным G. Nadri et al., прослеживается положительная корреляционная связь между наличием DRIL и увеличением тяжести течения ДР, а также степенью выраженности повреждения EZ и истончением слоя нервных волокон сетчатки [35]. A.S. Onishi et al. изучали наличие возможной взаимосвязи между ишемией и DRIL. В перекрестное ретроспективное исследование было включено 20 пациентов (22 глаза) с ДР, которым проводили ОКТ для определения наличия DRIL и ангио-ОКТ с целью оценки капиллярной перфузии сетчатки в поверхностных, средних и глубоких капиллярных сплетениях. В ходе исследования было выявлено, что в зоне DRIL наблюдается значительный дефицит перфузии ($p < 0,001$). DRIL была связана с многоуровневой неперфузией капилляров сетчатки, что также предполагает важную роль ишемии [36].

D. Zur et al. изучали DRIL в качестве биомаркера, определяющего лечение ДМО с помощью интравитреально-го введения (ИБВ) дексаметазона. В исследование было включено 177 пациентов (177 глаз). Исходно DRIL присутствовала в 94 глазах (52,5%) и отсутствовала в 85 глазах (47,5%). Наличие DRIL в большинстве случаев ассоциировалось с обнаружением СРЖ (71,7%) и повреждением EZ ($p < 0,001$). При выявлении интравитреальных кист во внутреннем ядерном и наружном плексиформном слоях отмечалось отсутствие реакции на терапию имплантатом дексаметазона [37].

S. De et al. изучали механизм восстановления EZ и ELM после анти-VEGF терапии афлиберцептом при ДМО. Авторы проводили качественный анализ снимков ОКТ и обращали внимание на наличие DRIL, нарушений ELM и EZ. Было выявлено, что DRIL имела место у 93,2% пациентов с ДМО до проведения анти-VEGF терапии, в свою очередь после проведения лечения частота ее встречаемости снизилась до 13,6%. Также выраженные нарушения ELM уменьшились с 81,8% (до анти-VEGF терапии) до 61,4% после первой инъекции, до 20,5% после второй инъекции и до 9,1% после третьей инъекции. Частота встречаемости нарушения целостности EZ снизилась с 79,5% (до лечения) до 25% после первой инъекции анти-VEGF препаратов, до 18,4% после второго введения и до 11,4% после третьей инъекции ($p < 0,001$) [38].

С недавнего времени HRF стали рассматривать как еще один важный ОКТ-биомаркер воспаления при ДМО. Гиперрефлективные пятна на сетчатке имеют специфические характеристики, такие как малый размер (< 30 мкм); отражательная способность, аналогичная таковой слоя нервных волокон сетчатки, и отсутствие затемнения под ними. По данным S. Vujosevic и R. Simó, большое количество HRF может выявляться при уже развившемся ДМО, а также на самых ранних стадиях ДР, включая пациентов с сахарным диабетом без клинических признаков ДР. Авторы отмечают, что большее количество HRF было обнаружено при ДМО в сочетании с субфовеальной отслойкой нейрорепителителя сетчатки, чем при ДМО без субфовеальной отслойки нейрорепителителя [39]. Исследование С.Н. Huang et al. продемонстрировало значительное снижение HRF и повышение ОЗ у пациентов на фоне анти-VEGF терапии к концу 1-го года наблюдения [40].

Необходимо учитывать, что даже при одновременном наличии HRF, DRIL и повреждения EZ своевременное начало лечения анти-VEGF препаратами уменьшает риск снижения ОЗ [31].

СУБФОВЕАЛЬНАЯ ОТСЛОЙКА НЕЙРОЭПИТЕЛИЯ

Еще один прогностический маркер — ДМО, ассоциированный с субфовеальной отслойкой нейрорепителителя. На его долю может приходиться от 15% до 30% всех случаев ДМО. По мнению S. Vujosevic и R. Simó, ДМО с субфовеальной отслойкой нейрорепителителя связан с воспалительными явлениями в тканях глаза и сопровождается более высоким уровнем ИЛ-6 в стекловидном теле, а также наличием множественных HRF. Выявление данных биомаркеров на ОКТ может говорить о воспалительном процессе в генезе ДМО у этих пациентов [39]. Специфичными особенностями ДМО с субфовеальной отслойкой нейрорепителителя являются снижение контрастной чувствительности сетчатки, увеличенная толщина хориоидеи и нарушение наружной пограничной мембраны [21].

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ СЕТЧАТКИ

В настоящее время, в связи с появлением большого количества сверхширокоугольных камер и возможностями некоторых из них проводить съемку с последующим монтажом изображений периферии сетчатки, значительную роль в диагностике ДМО играет ФАГ периферии глазного дна. Многими исследователями выделяется важность периферической ишемии в формировании ДМО. Различные исследования показали, что периферическая ишемия тесно связана с наличием и тяжестью ДМО, а также степенью ответа на анти-VEGF. Так, M. Wessel et al. в своем исследовании говорят о том, что широкопольная ФАГ позволяет выявить большие площади сетчатки с отсутствием перфузии у пациентов с ДМО. Данное исследование демонстрирует в 3,75 раза большую вероятность развития ДМО у пациентов с периферической ишемией сетчатки, чем у пациентов с наличием периферической перфузии сетчатки. Это исследование доказывает предположение, что ишемия сетчатки, сопровождающаяся выбросом VEGF-факторов, играет одну из ведущих ролей в патогенезе развития ДМО. M. Wessel et al. также наблюдали развитие ДМО даже при минимальных изменениях в заднем полюсе глаза, при этом в передних участках глазного дна с помощью широкопольной ФАГ могла быть выявлена значительная ишемия сетчатки. В исследовании отмечается, что ДМО, связанный с периферической ишемией сетчатки, значительно более выражен, чем ДМО с наличием только «сочащихся» МА в макулярной области [13]. Кроме того, K. Xue et al. показали, что широкопольное изображение может быть использовано для расчета ишемического индекса. Среднее снижение центральной толщины сетчатки макулы после анти-VEGF терапии наиболее значимо при низких значениях ишемического индекса и наименее значимо при его более высоких значениях [41].

Исследование С.С. Wykoff et al. показало, что при лечении афлиберцептом ДМО с обширным периферическим отсутствием перфузии в сетчатке к 100-й неделе наблюдения у 25% пациентов улучшилась перфузия более чем в 1 квадранте глазного дна, а у 32% пациентов — более чем в 4 сегментах стандартной макулярной карты, что значимо превысило аналогичные показатели у пациентов, получавших лазерное лечение [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение протокола SAVE в клинической рутинной практике позволяет определить направление лечения ДМО: медикаментозное, лазерное, хирургическое.

Анализ выявленных биомаркеров ДМО помогает выбрать дальнейшую тактику лечения конкретного пациента: назначить необходимую медикаментозную терапию ДМО, спрогнозировать возможный ответ на применение анти-VEGF препаратов и кортикостероидов (в зависимости от преобладающих биомаркеров ДМО у пациента), а также предопределить дальнейшие действия врача (возможное проведение лазерной коагуляции сетчатки) при наличии выраженной периферической ишемии сетчатки.

Важно учитывать все диагностические маркеры ДМО, поскольку их анализ позволяет корректировать ожидания от терапии. Однако по-прежнему не существует четких критериев, которые могут служить противопоказанием к назначению анти-VEGF терапии ДМО.

Литература/References

- Caruso R., Magon A., Baroni I. et al. Health literacy in type 2 diabetes patients: a systematic review of systematic reviews. *Acta Diabetol.* 2018;55(1):1–12. DOI: 10.1007/s00592-017-1071-1.
- Saeedi P., Paterson I., Paraskevi S. et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- Prokofyeva E., Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: A literature review. *Ophthalmic Res.* 2012;47:171–188. DOI: 10.1159/000329603.
- Romero-Aroca P., Baget-Bernaldiz M., Pareja-Rios A. et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res.* 2016;2156273. DOI: 10.1155/2016/2156273.
- Kempner J.H., O'Colmain B.J., Leske M.C. et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:552–563. DOI: 10.1001/archophth.122.4.552.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. Клинические рекомендации. 10-й выпуск. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2021. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th Edition. Moscow, 2021 (in Russ.).]
- Yau J.W.Y., Rogers S.L., Kawasaki R. et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556–564. DOI: 10.2337/dc11-1909.
- Klaassen I., van Noord C.J.F., Schlingemann R.O. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res.* 2012;34:19–48. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2013.02.001.
- Antonetti D.A., Barber A.J., Hollinger L.A. et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem.* 1999;274(33):23463–23467. DOI: 10.1074/jbc.274.33.23463.
- Joussen A.M., Poulaki V., Mitsiades N. et al. Suppression of Fas-FasL-induced endothelial cell apoptosis prevents diabetic blood-retinal barrier breakdown in a model of streptozotocin-induced diabetes. *FASEB J.* 2002;17(1):76–78. DOI: 10.1096/fj.02-0157fj.
- Hwang T.S., Gao S.S., Liu L. et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(4):367–373. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5658.
- Mathew C., Yunirakasiwi A., Sanjay S. et al. Updates in the management of diabetic macular edema. *J Diabetes Res.* 2015;794036. DOI: 10.1155/2015/794036.
- Wessel M.M., Nair N., Aaker G.D. et al. Peripheral retinal ischemia, as evaluated by ultra-widefield fluorescein angiography, is associated with diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(5):694–698. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300774.
- Bolz M., Lammer J., Deak G. et al. SAVA: a grading protocol for clinically significant diabetic macular edema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(12):1612–1617. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304564.
- Vujosevic S., Torresin T., Berton M. et al. Diabetic macular edema with and without subfoveal neuroretinal detachment: two different morphologic and functional entities. *Am J Ophthalmol.* 2017;181:149–155. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.06.026.
- Kanski J.J., Bowling B. *Clinical ophthalmology: a systematic approach.* Edinburgh (NY): Elsevier/Saunders, 2011.
- Gerendas B.S., Waldstein S.M., Simader C. et al. Three-dimensional automated choroidal volume assessment on standard spectral-domain optical coherence tomography and correlation with the level of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(5):1039–1048. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.08.001.
- Tao L., Wu Z., Guymer R., Lu C. Ellipsoid zone on optical coherence tomography: a review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2016;44(5):422–430. DOI: 10.1111/ceo.12685.
- Muftuoglu I., Mendoza N., Gaber R. et al. Integrity of outer retinal layers after resolution of central involved diabetic macular edema. *Retina.* 2017;37(11):2015–2024. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001459.
- Sun J.K., Lin M.M., Lammer J. et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1309–1316. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2350.
- Sun J.K., Radwan S.H., Soliman A.Z. et al. Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema. *Diabetes.* 2015;64(7):2560–2570. DOI: 10.2337/db14-0782.
- Bolz M., Schmidt-Erfurth U., Deak G. et al. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116(5):914–920. DOI: 10.1016/j.optha.2008.12.039.
- Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F. et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmol J Int.* 2017;237(4):185–222. DOI: 10.1159/000458539.
- Gerendas B., Simader C., Deak G.G. et al. Morphological parameters relevant for visual and anatomic outcomes during anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in the RESTORE trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(13):1791–1791.
- Bressler S. Factors associated with changes in visual acuity and central subfield thickness at 1 year after treatment for diabetic macular edema with ranibizumab. *Archives of Ophthalmology.* 2012;130(9):1153. DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.1107.
- Sophie R., Lu N., Campochiaro P.A. et al. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1395–1401. DOI: 10.1016/j.optha.2015.02.036.
- Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology.* 2015;122:2044–52. DOI: 10.1016/j.optha.2015.06.017.
- Polo R.C., Sánchez C.R., Guisado D.M.G., Luque M.J.D. Aflibercept for clinically significant diabetic macular edema: 12-month results in daily clinical practice. *Clin. Ophthalmol.* 2018;12:99–104. DOI: 10.2147/OPTH.S154421.
- Будзинская М.В., Фурсова А.Ж., Педанова Е.К. Специфические биомаркеры ответа на антиангиогенную терапию. *Вестник офтальмологии.* 2020;2:117–124. [Budzinskaya M.V., Fursova A.Zh., Pedanova E.K. Specific biomarkers of response to antiangiogenic therapy. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2020;2:117–124 (in Russ.).] DOI: 10.17116/ofthalma2020136021117.
- Шпак А.А. Новая номенклатура оптической когерентной томографии. *Офтальмохирургия.* 2014;3:80–82. [Shpak A.A. A new nomenclature of the optical coherence tomography. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2015;(3):80–82 (in Russ.).]
- Busch C., Okada M., Zur D. et al. International Retina Group. Baseline predictors for visual acuity loss during observation in diabetic macular edema with good baseline visual acuity. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(7):801–806. DOI: 10.1111/aos.14390.
- Santos A.R., Costa M.A., Schwartz C. et al. Optical coherence tomography baseline predictors for initial best-corrected visual acuity response to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment in eyes with diabetic macular edema: the Chartres Study. *Retina.* 2018;38:1110–1119. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001687.
- Pelosini L., Hull C., Boyce J. et al. Optical coherence tomography may be used to predict visual acuity in patients with macular edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2011;52(5):2741–2748. DOI: 10.1167/iovs.09-4493.
- Nakano E., Ota T., Jingami Y. et al. Correlation between metamorphopsia and disorganization of the retinal inner layers in eyes with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(9):1873–1878. DOI: 10.1007/s00417-019-04393-0.
- Nadri G., Saxena S., Stefanickova J. et al. Disorganization of retinal inner layers correlates with ellipsoid zone disruption and retinal nerve fiber layer thinning in diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications.* 2019;33(8):550–553. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.05.006.
- Onishi A.C., Ashraf M., Soetikno B.T., Fawzi A.A. Multilevel ischemia in disorganization of the retinal inner layers on projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2019;39(8):1588–1594. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002179.
- Zur D., Igllicki M., Sala-Puigdollers A. et al. Disorganization of retinal inner layers as a biomarker in patients with diabetic macular edema treated with dexamethasone implant. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(2):217–223. DOI: 10.1111/aos.14230.
- De S., Saxena S., Kaur A. et al. Sequential restoration of external limiting membrane and ellipsoid zone after intravitreal anti-VEGF therapy in diabetic macular edema. *Eye (Lond).* 2021;35(5):1490–1495. DOI: 10.1038/s41433-020-1100-0.
- Vujosevic S., Simó R. Local and systemic inflammatory biomarkers of diabetic retinopathy: an integrative approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):BIO68–BIO75.35. DOI: 10.1167/iovs.17-21769.
- Huang C.H., Yang C.H., Hsieh Y.T. et al. Hyperreflective foci in predicting the treatment outcomes of diabetic macular edema after anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Sci Rep.* 2021;11:5103. DOI: 10.1038/s41598-021-84553-7.
- Xue K., Yang E., Chong N.V. Classification of diabetic macular edema using ultra-widefield angiography and implications for response to anti-VEGF therapy. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(5):559–563. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308704.
- Wykoff C.C., Shah C., Dhoot D. et al. Longitudinal retinal perfusion status in eyes with diabetic macular edema receiving intravitreal aflibercept or laser in VISTA study. *Ophthalmology.* 2019;1–10. DOI: 10.1016/j.optha.2019.03.040.

Сведения об авторе:

Пшеничнов Максим Валерьевич — к.м.н., заместитель директора по медицинской части; ORCID iD 0000-0002-4879-1900.

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Хабаровский филиал. 680033, Россия, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, д. 211.

Контактная информация: Пшеничнов Максим Валерьевич, tax160@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.08.2021.

About the author:

Maksim V. Pshenichnov — C. Sc. (Med.), Deputy Director for Medical Work, ORCID iD 0000-0002-4879-1900.

Khabarovsk Branch of the S. Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 211, Tikhookeanskaya str., Khabarovsk, 680033, Russian Federation.

Contact information: Maksim V. Pshenichnov, tax160@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 26.08.2021.