

УДК 617.735-002-002

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ МАКУЛОПАТИЯ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ (обзор литературы)

© О.В. Фабрикантов, Т.С. Гурко

Ключевые слова: диабетический макулярный отек; патогенез; эпидемиология; консервативное лечение. Освещается этиология и патогенез диабетической макулопатии. Учитывая механизм развития заболевания, представлены консервативные методы лечения. Освещен современный подход к терапии диабетического макулярного отека.

Под диабетическим макулярным отеком (ДМО) понимают утолщение сетчатки в пределах одного диаметра диска зрительного нерва от центра макулы [1].

Факторами риска развития ДМО являются: длительность сахарного диабета (СД), тяжесть ретинопатии, нефропатия, гипертензия, особенно с повышением диастолического давления, гипергликемия, высокое содержание холестерина.

ДМО имеет хроническое течение.

ДМО может сочетаться с расширением аваскулярной зоны, эпиретинальной неоваскуляризацией, интра-ретинальными микрососудистыми аномалиями, тракцией задней гиаловидной мембраны стекловидного тела, образованием эпиретинальной мембраны, разрывами макулы, субретинальными кровоизлияниями и фиброзом. В таких случаях используется более обобщенный термин «диабетическая макулопатия» (ДМ).

По данным различных авторов, частота ДМО составляет 2,1–84 % в зависимости от типа и длительности сахарного диабета. Частота ДМО увеличивается с увеличением тяжести диабетической ретинопатии (ДР). Так, при начальной фоновой диабетической ретинопатии ДМО встречается у 2–6 % пациентов, при препролиферативной ДР – в 20–63 % случаев, при пролиферативной ДР достигает 70–74 %.

ДР развивается с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Рассматривая частоту отдельных форм макулопатии, Х. Абас (1989) отмечает, что отечная форма диагностируется у 84 % пациентов, ишемическая форма – у 12 %. В структуре отечной формы ДМ фокальный отек составляет 55 %, диффузный – 29 %. По данным В.Ф. Эггарда, при первом типе СД чаще встречается ишемическая форма ДМ по сравнению с отечной (14,4 и 3,2 %, соответственно), а при втором типе СД, наоборот, отечная форма (20,7 и 3,4 %, соответственно) [2–3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, 3 % населения земного шара страдает СД, и предполагается, что каждые 15 лет число больных диабетом будет удваиваться. Одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений СД является диабетическая ретинопатия, которая занимает второе место в глазной патологии среди причин, ведущих к утрате зрения. В развитых странах это заболевание

выдвигается на 1 место среди основных причин слепоты. Тяжесть ДР зависит от длительности СД и степени его компенсации. При продолжительности заболевания 10–15 лет в 85–98 % случаев, а при длительности 5 лет у 17–29% диагностируют ДР у больных с СД 2 типа [4]. Слепота у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции. Инвалидность по зрению отмечается более чем у 10 % больных СД [5]. По другим литературным данным, к моменту установления диагноза СД около 5 % пациентов имеют признаки ДР, через 10 лет от начала заболевания патологические изменения глазного дна отмечаются у 40–50 %, при давности более 20 лет ДР проявляется у 90 % пациентов. Пациенты с 1 типом СД, заболевшие в детстве, при достижении 25 лет и выше имеют пролиферативную стадию ДР в 36,2 % случаев [6].

Главными звеньями патогенеза ДМ являются отек сетчатки желтого пятна вследствие увеличения проницаемости ретинальных сосудов и ретинальная ишемия в результате капиллярной и артериолярной неперфузии сетчатки. Основная причина возникновения ДМО – повышение проницаемости внутреннего гематофтальмического барьера, которое возникает вследствие нарушения нормального функционирования эндотелиальных клеток сосудов сетчатки при диабете. Большое значение имеет взаимодействие гидростатического и онкотического давления между плазмой крови внутри капилляров и межклеточными пространствами сетчатки. Следствием этого взаимодействия являются следующие дополнительные факторы накопления жидкости в сетчатке:

- уменьшение онкотического давления плазмы крови (гипоальбуминурия как следствие протеинурии при нефропатии);
- ухудшение венозного оттока (обструкция венулы, сердечная недостаточность);
- нарушение функций пигментного эпителия сетчатки.

Обструкция капилляров и мелких сосудов в макулярной области вызывает увеличение размеров фoveальной аваскулярной зоны за счет частичного или полного разрушения ее капиллярного кольца. Результатом является ишемия макулы, приводящая к снижению остроты зрения и цветового восприятия [1, 7].

Макулярный отек может возникать фокально, из декомпенсированных микроаневризм или расширенных сегментов капилляров. Острота зрения обычно не изменяется или уменьшается на 1–2 строчки. В случае обширной декомпенсации капиллярной сети макулы развивается диффузный макулярный отек, границы которого прослеживаются не всегда. При длительном существовании отека дегенеративные изменения в макуле прогрессируют. Клинически это проявляется кистообразованием в сетчатке с накоплением внеклеточной жидкости в наружном плексиформном и внутреннем ядерном слоях. Острота зрения быстро снижается до 0,1–0,2. Параллельно с усилением кистообразования при длительно существующем макулярном отеке наблюдается прогрессирование атрофических изменений ретинального пигментного эпителия. Микроаневризмы (МА) в макуле без признаков трансудации не ухудшают остроту зрения даже при их фовеолярной локализации. Фокальный макулярный отек возникает из парафовеально локализованных микроаневризм и дилатированных капилляров сетчатки, при этом на начальных этапах развития макулопатии снижение зрения может не отмечаться.

Твердые экссудаты (ТЭ) – это отложение липопротеидов, попадающих в сетчатку через стенки патологически измененных капилляров. Небольшие ТЭ могут самостоятельно рассасываться или уменьшаться в количестве. В случае отложения массивных ТЭ в центре макулы обычно отмечается прогрессирующее и необратимое снижение остроты зрения до 0,1 и менее. ТЭ более характерны для фокального макулярного отека, часто локализуются вокруг «текущих» микроаневризм вдоль границы отека сетчатки и с течением времени приводят к появлению кольцевидных отложений вокруг них. При диффузном ДМО ТЭ могут отсутствовать или отмечаться в непропорционально малом количестве.

Ишемия макулы. Обструкция капилляров и мелких сосудов при диабете вызывает появление локальных зон неперфузии сетчатки в заднем полюсе глаза, которые можно выявить при проведении ФАГ. В макулярной области этот процесс приводит к увеличению размеров фовеальной аваскулярной зоны. Ярко выраженная ишемическая ДМ может сопровождаться очень высокими зрительными функциями, однако в дальнейшем центральное зрение постепенно ухудшается [1].

В настоящее время консервативное лечение как самостоятельный вид лечения не применяется. Основными направлениями консервативного лечения являются: нормализация углеводного, белкового, жирового обмена, значений артериального давления.

Коррекция системных нарушений может вызывать спонтанную резорбцию ДМО. Необходима нормализация этих показателей при подготовке пациента к лазерной коагуляции (ЛК). В.Н. Канюков с соавт. предлагает проводить за 5 дней до лазерного лечения блокаду крылонебного ганглия 0,25 % раствором Маркаина (группа местных анестетиков) в сочетании с длительным приемом ингибиторов АПФ [8]. Е.Л. Сорокин рекомендует применять препарат Эйконол, содержащий полиненасыщенные жирные кислоты омега-3. Его применение снижает уровень атерогенных фракций липидов, что улучшает реологические свойства крови и благоприятно влияет на проницаемость гематоофтальмического барьера [9].

Применение ангиопротекторов при лечении ДМО до и после лазерной коагуляции показало хорошие результаты.

Широкое распространение получил препарат Доксисум, применяемый длительным курсом в дозе 750–1500 мг в сутки. Г. Соловьева сообщает об эффективности нового ангиопротектора Докси-Хем при лечении ДР, указывает на способность резорбции МО [10].

Патогенетически обусловлено применение антиагрегантов.

Эффективным препаратом является Сулодексид (из группы низкомолекулярных гепаринов). По данным К.Т. Керимова с соавт., он затормаживает появление или прогрессирование признаков ретинальной ишемии, способствует регрессу МО. Наибольший эффект наблюдается при комбинации Сулодексида с макулярной лазеркоагуляцией [11].

Дезинтоксикационная терапия также используется при лечении ДМО.

В комплексном лечении ДР Е.Л. Сорокин предлагает совместно с ЛК использовать метод непрямого электрохимической детоксикации крови с помощью гипохлорита натрия, который является эффективным средством сорбционной детоксикации. Он окисляет эндотоксины до гидрофильных соединений. Назначается в виде 0,03 %-ного раствора внутривенно капельно по 200 мл до ЛК и в течение 1–2 дней после нее.

Гипербарическая оксигенация тканей (ГБО) применяется в комплексном лечении ДР и ДМО. ГБО повышает уровень оксигенации тканей, улучшает микроциркуляцию. По мнению Е.Л. Сорокина, механизм воздействия связан с ограничением повреждающего воздействия избытка катехоламинов на гематоофтальмический барьер и микроциркуляторное русло, стимуляцией антиоксидантной активности в условиях хронической гипоксии [9]. По данным профессора А.А. Рябцева, ГБО обеспечивает профилактику развития поздних грубых нарушений со стороны органа зрения у больных СД. Результаты лечения с применением ГБО лучше, если СД компенсирован и его длительность не более 5 лет.

СД приводит к истощению клеточной защитной антиоксидантной системы и увеличению в плазме, мембране и клетках уровня свободных радикалов, т. е. к окислительному стрессу. Это явилось причиной применения препаратов, имеющих высокую антиоксидантную активность. Л.К. Мошетова с соавт. изучала применение препарата Танакан в дозе 120 мг в сутки в течение 2 месяцев. Установлено, что Танакан снижает выраженность оксидантного стресса, улучшает функциональное состояние сетчатки, уменьшает ее отек [12].

Для ДР и ДМО характерна выраженность воспалительно-деструктивных процессов и активация иммунного реагирования, о чем свидетельствует достоверное повышение концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1В, ФНО-а, молекул межклеточной адгезии и адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, коэффициента соотношения ИЛ-1В, ИЛ-4 и ЦИК в сыворотке крови обследованных пациентов [13–14]. Также установлена взаимосвязь между повышением содержания провоспалительных цитокинов, молекул межклеточной адгезии, минимизацией лечебного эффекта ЛК и прогрессированием патологического процесса. И.В. Роменская предлагает проводить ЛК при ДР и ДМО после курса

медикаментозной терапии, включающий в себя прием в течение 1 месяца полиферментного препарата Вобензим по 5 табл. 3 раза в день и антагониста ангиотензина 2 – Микардиса – по 1 табл. (40 мг) 1 раз в день. Использование предлагаемой схемы до проведения ЛК снижает активность воспалительного процесса и иммунного реагирования, что создает благоприятный фон для проведения лазерного лечения больных СД и снижает риск возникновения послеоперационных осложнений [13, 15]. Проведение ЛК без предварительной терапии приводит к нарастанию активности деструктивно-воспалительного процесса, о чем свидетельствует достоверное повышение провоспалительных цитокинов, молекул межклеточной адгезии и адгезии сосудистого эндотелия, коэффициента соотношения ИЛ-1В, ИЛ-4 и ЦИК в сыворотке крови обследуемых пациентов. Указанные нарушения сопровождаются отсутствием стабилизации ДМО [16–17].

В Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза» применяется комбинированный метод уменьшения высоты и объема ДМО перед проведением ЛК. Методика включает парабульбарные инъекции дексазона с эмоксипином с последующим воздействием переменного магнитного поля (патент на изобретение № 2486878 от 28 декабря 2011 г. «Способ комбинированного лечения диабетического диффузного макулярно-оттека»).

Интравитреальное введение лекарственных средств является новой тенденцией в лечении ДМО. Основные исследования ведутся в направлении создания средств, обладающих антиангиогенными свойствами и уменьшающих сосудистую проницаемость. Это антагонисты VEGF, антагонисты гормона роста, ангиостатические кортикостероиды, антагонисты интегрин, талидомид, ингибиторы протеинкиназы С, ангиостатины и эндостатины. Применения антител к VEGF особенно эффективны на ранних стадиях ДР и ДМО. Другим эндогенным ингибитором ангиогенеза является фактор, выделенный из клеток пигментного эпителия РЕДФ. Он подавляет ангиогенез, вызванный широким спектром факторов роста, в т. ч. и VEGF. Кортикостероиды эффективно выключают ген синтеза VEGF, что приводит к уменьшению отека и улучшению зрительных функций. Однократная интравитреальная инъекция триамцинолона ацетонида в дозе 25 мг временно повышает остроту зрения у пациентов с диффузным ДМО. Действие инъекции сохраняется 2–9 месяцев, поэтому для поддержания лечебного эффекта рекомендуют повторное введение препарата. В целях пролонгации терапевтического действия разработан интравитреальный имплант с флюоцинолоном, медленно поступающий в полость глаза.

Исследуются фармакологические средства, способные прямо или косвенно влиять на развитие ДР и ДМО, путем подавления полиолового пути расщепления глюкозы, выработки конечных продуктов гликолиза, окислительного стресса. Комбинация различных методов лечения будет более эффективной в профилактике и лечении ДМО [18–19].

Лазерхирургическое лечение является основным методом как при ДР, так и при ДМ. По данным масштабных рандомизированных исследований ETDRS (Группа по изучению раннего лечения ДР, 1985), проводимых Национальным институтом глаза (США), своевременно проведенное лазерхирургическое лече-

ние диабетического макулярного отека позволяет снизить частоту тяжелой потери зрения у этих пациентов на 50 % [20].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балашевич Л.И.* Глазные проявления диабета. СПб., 2004.
2. *Олевская Е.А.* Диабетическая макулопатия: клиника, прогноз развития, дифференцированный подход к лечению: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2004.
3. *Экгардт В.Ф.* Диабетическая ретинопатия. Патогенез, клиника и лечение. Челябинск: Книга, 2001. 100 с.
4. *Шадричев Ф.Е., Астахов Ю.С., Крянева О.Я., Лисочкина А.Б.* Диабетическая ретинопатия. СПб.: СПбГМУ, 1998. 48 с.
5. *Тирси Азис, Симонова С.В.* Лазеркоагуляция в лечении диабетической ретинопатии // Актуальные вопросы офтальмологии: сб. тр. науч.-практ. конф., посвящ. 170-летию Моск. офтальмол. клин. б-цы. М., 1996. С. 261-264.
6. *Дудникова Л.К.* Ранние стадии ДР (диагностика, клиника, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1982. 33 с.
7. *Балаболкин М.И.* Патогенез и механизмы развития ангиопатий при сахарном диабете // Кардиология. 2000. Т. 40. № 10. С. 74-87.
8. *Канюков В.Н., Селиванова Л.Ю.* Комплексное патогенетическое лечение МО при ИНСД в сочетании с АГ // Материалы докл. 3 Евро-азиатской конференции по офтальмохирургии. Екатеринбург, 2003. С. 53-54.
9. *Сорокин Е.Л., Смолякова Г.П.* Дифференцированные комплексные подходы к лечению диабетической ретинопатии // Новые направления в витреоретинальной патологии: сб. науч. статей / под ред. С.Н. Федорова. М., 2000. С. 77-81.
10. *Соловьева Г.* Роль препарата Докси-Хем (добезилат кальция) в лечении диабетической ретинопатии // Клин. офтальмол. 2003. Т. 4. № 1. С. 43-45.
11. *Керимов К.Т., Гацу А.Ф., Шахмалиева А.М.* Комбинированное лечение макулярного отека при непролиферативной диабетической ретинопатии // Лазерная рефракционная и интраокулярная хирургия: сб. материалов Рос. науч.-практ. конф. СПб., 2002. С. 65-66.
12. *Мошетьева Л.К., Аржиматова Г.Ш., Строков И.А., Яровая Г.А.* Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии // Клин. офтальмол. 2006. № 1. С. 36-38.
13. *Роменская И.В.* Клинико-патогенетическое обоснование комбинированного лазерно-медикаментозного лечения макулярного диабетического отека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
14. *Абдуллаева Э.А. и др.* Эффективность препарата вобензим в лечении ДР // Сахарный диабет и глаз: материалы науч.-практ. конф.-М., 2006. С. 9-15.
15. *Столяренко Г.Е.* Патогистологическое обоснование клин. стадий пролиферативного процесса при диабетической ретинопатии // Вести офтальмологии. 2000. Т. 118. № 2. С. 20-21.
16. *Астахов Ю.С., Лисочкина А.В., Шадричев Ф.Е.* Современные направления медикаментозного лечения непролиферативной диабетической ретинопатии // Клин. офтальмол. 2003. Т. 4. № 3. С. 96-101.
17. *Лысков А.Г., Братко В.И., Черных В.В.* Сочетанное медикаментозное и оперативное лечение диабетической ретинопатии // Сахарный диабет и глаз: материалы науч.-практ. конф. М., 2006. С. 137-139.
18. *Балашевич Л.И., Гацу М.В., Байбородов Я.В., Чиж Л.В.* Современные методы диагностики и лечения диабетических макулярных отеков // Сахарный диабет и глаз: материалы науч.-практ. конф. М., 2006. С. 31-38.
19. *Чиж Л.В.* Диабетический макулярный отек // Офтальмохирургия и терапия. 2004. Т. 4. № 3. С. 47-52.
20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: ETDRS report number I // Arch. ophthalmol. 1985. V. 103. P. 1796-1805.

Поступила в редакцию 19 февраля 2014 г.

Fabrikantov O.L., Gurko T.S. DIABETIC MACULOPATHY. EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, MODERN APPROACHES TO TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

The article presents the etiology and pathogenesis of diabetic maculopathy. Taking into account the mechanism of development of the disease, the conservative methods of treatment are presented. A contemporary approach to the therapy of diabetic macular edema is considered.

Key words: diabetic macular edema; pathogenesis; epidemiology; conservative treatment.

Фабрикантов Олег Львович, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой глазных и нервных болезней; Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, директор, e-mail: naukatmb@mail.ru

Fabrikantov Oleg Lvovich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Eye and Nerve Diseases Department; Tambov Branch IRTC "Microsurgery of Eye" named after Academician S.N. Fedorov, Director, e-mail: naukatmb@mail.ru

Гурко Татьяна Станиславовна, Тамбовский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, врач-офтальмолог, e-mail: naukatmb@mail.ru

Gurko Tatyana Stanislavovna, Tambov Branch IRTC "Microsurgery of Eye" named after Academician S.N. Fedorov, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Ophthalmologist, e-mail: naukatmb@mail.ru