

# Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, классификация, лечение

**Н.А. Ермакова**

*Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы*

## Резюме

Описаны стадии, классификация, проявления, осложнения и методы лечения диабетической ретинопатии (ДР). Приведены примеры тактики лечения при различных стадиях ДР и принципы лечения сахарного диабета.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая ретинопатия.

## Abstract

**Diabetic retinopathy. Clinical features, diagnostics, classification, treatment. Lecture**

**N.A. Ermakova**

*Moscow Endocrinology dispensary*

Stages, classification, symptoms, complications and methods of treatment of diabetic retinopathy are described in the article. Principles of the treatment of various stages of retinopathy and diabetes mellitus are described.

**Key words:** Diabetes mellitus, diabetic retinopathy.

Диабетическая ретинопатия (ДР) проявляется геморрагиями, микроаневризмами, неравномерностью калибра сосудов сетчатки, отеком сетчатки, твердым экссудатом, мягким экссудатом («ватные» очаги), ишемическими зонами, неоваскуляризацией сетчатки и/или ДЗН, неоваскулярной глаукомой, гемофтальмами, разрастанием соединительной ткани, отслойкой сетчатки [1,2].

Микроаневризмы (МА) представляют собой локальное расширение стенок ретинальных капилляров вследствие потери ими эндотелиальных клеток и перicyтов. Выглядят они как точечные образования красного цвета различного диаметра, обычно до 100 мкм. По мере прогрессирования ДР численность их увеличивается. При офтальмоскопии МА можно принять за точечные геморрагии. Различия четко видны при проведении флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД): МА флюоресцируют, геморрагии имеют вид темных точек или пятен, которые экранируют подлежащую хориоидальную флюоресценцию. ФАГД выявляет большее количество МА, чем офтальмоскопия.

Твердый экссудат является результатом экстравазального выхода липидов и отражает нарушение липидного обмена у больного. Накапливаются липиды в наружном плексиформном слое. При большом объеме липиды могут истончать над собой сетчатку и создавать впечатление, что они находятся во внутренних слоях сетчатки. Нормализация липидного обмена способствует резорбции этого экссудата.

Мягкий экссудат («ватные» очаги) представляет собой некроз или некробиоз нервных волокон вследствие окклюзии прекапиллярных артериол и свидетельствует о более серьезных нарушениях в сетчатке.

Ретинальные геморрагии имеют различную форму в зависимости от того, в каком слое сетчатки находятся. Геморрагии присутствуют при всех стадиях ДР. В пролиферативной стадии у них, как правило, большой размер

вследствие повышенной проницаемости неоваскулярных сосудов. Неоваскуляризация в большинстве случаев является причиной и гемофтальмов, поэтому появление гемофтальма, особенно рецидивирующего, можно рассматривать как один из симптомов пролиферативной ДР.

Прогрессирование поражения сосудов сетчатки приводит к их окклюзии и появлению неперфузируемых (ишемических) зон сетчатки. Ишемические зоны вырабатывают факторы ангиогенеза, привлекающие в них новообразованные сосуды. Неоваскуляризация может возникнуть в любом отделе сетчатки (в том числе и на периферии), откуда направляется в угол передней камеры (УПК). Так развивается неоваскулярная глаукома. Вот почему следует тщательно осматривать радужку и УПК у больных с СД. Неоваскуляризация радужки (рубхоз) и УПК свидетельствуют о существовании неоваскуляризации на периферии сетчатки.

Вслед за неоваскуляризацией появляется пролиферация соединительной ткани. Тракции приводят к отслойке сетчатки (тракционной и/или регматогенной).

Поражение центральной зоны глазного дна (диабетическая макулопатия) протекает в виде макулярного отека (ДМО) и ишемии макулы. ДМО является следствием и показателем степени нарушения гемофтальмического барьера. В зависимости от его размера различают фокальный и распространенный ДМО. Помимо площади отека имеет значение и его высота. Естественно, чем распространеннее и выше отек, тем хуже прогноз для зрительных функций.

Одним из самых плохих прогностических признаков при ДР является появление ишемических зон в фовеа. Ишемия может охватывать 90, 180, 270, редко 360 градусов парафовеолярной зоны или фовеа.

При обследовании больных с ДР используют достаточно широкий спектр методик: визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию, гониоскопию, оф-

тальмоскопию, фоторегистрацию глазного дна, биомикроскопию глазного дна с помощью бесконтактных и контактных линз, эхографические исследования.

Основными методиками, которые представляют объективные данные для определения тактики лечения больных, являются оптическая когерентная томография (ОКТ) и ФАГД.

Офтальмоскопия или биомикроскопия макулярной зоны с бесконтактными и контактными линзами, конечно, позволяют определить наличие отека и даже его распространенность. Однако точную карту локализации отека и его высоту дает возможность получить именно ОКТ. Она помогает проводить дифференциальную диагностику между ДМО и ВМД у больных СД 2-го типа.

ФАГД выявляет на глазном дне те изменения, которые не обнаруживаются никакими другими методиками. На ФАГД хорошо видны проницаемость сосудов, окклюзия ретинальных сосудов, ишемические зоны сетчатки. ФАГД помогает отличить микроаневризмы от геморрагий, достоверно определяет неоваскуляризацию сетчатки и/или ДЗН. При проведении ФАГД обязательно выведение всех зон сетчатки: ДЗН, макулярной зоны и периферических отделов во всех отведениях.

Таким образом, для решения вопроса о выполнении панретиальной лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) следует проводить ФАГД, для решения вопроса о лазеркоагуляции макулярного отека – ОКТ и ФАГД.

К настоящему моменту имеется несколько классификаций ДР. Американская диабетическая ассоциация (АДА, 2000) классифицирует состояние сетчатки при СД как:

- ДР 0 – на глазном дне нет признаков поражения;
- НПДР а (начальная стадия непролиферативной ДР) – наличие микроаневризм и точечных геморрагий;
- НПДР б (средняя степень непролиферативной ДР) – наличие на сетчатке микроаневризм более чем в 2 квадрантах, точечных и штрихообразных микрогеморрагий;
- НПДР с (тяжелая степень непролиферативной ДР) – наличие более 20 геморрагий в каждом из 4 квадрантов, четкообразование, интратретинальные микрососудистые аномалии, отложение экссудата;
- ПДР (пролиферативная ДР) – новообразованные сосуды с возможными пре- или интратретинальными геморрагиями.

Отдельно выделяют осложнения ДР: отек макулярной зоны сетчатки, гемофтальм, глиоз, неоваскулярную глаукому, тракционную отслойку сетчатки.

Хотя классификация АДА разработана для удобства определения стадии заболевания, требующей проведения

панретиальной лазерной коагуляции, непонятно, что в ней является показанием для ЛКС, кроме пролиферативной ДР. Коагулировать геморрагии, интратретинальные микрососудистые аномалии и твердый экссудат нелогично.

От классификации ДР АДА мало отличается классификация ETDRS [4]. В ней только пролиферативная ДР подразделяется на 2 подстадии.

Классификация, представленная в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» под редакцией И.И. Дедова и М.В. Шестаковой (5-й выпуск, 2011) [3] выделяет 4 стадии ДР:

1. Непролиферативная ДР (микроаневризмы, мелкие интратретинальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые экссудаты, мягкие экссудаты, ишемическая или отечная макулопатия).

2. Препролиферативная ДР (присоединение венозных аномалий – четкообразность и извитость, колебания калибра; множество мягких и твердых экссудатов; интратретинальные микрососудистые аномалии – ИРМА; более крупные ретинальные кровоизлияния).

3. Пропролиферативная ДР (неоваскуляризация ДЗН и/или других отделов сетчатки, ретинальные и преретинальные и интратретинальные кровоизлияния, гемофтальм, образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации).

4. Терминальная ДР (неоваскуляризация угла передней камеры глаза, ведущая к возникновению вторичной рубцовой глаукомы. Образование витреоретинальных шварт с тракционным синдромом, приводящим к отслойке сетчатки).

Макулопатия может быть на любой стадии ДР.

В этой классификации непонятным остается, по каким критериям оценить более крупные или мелкие геморрагии, количество мягких и твердых экссудатов. В ней нет главного фактора, определяющего препролиферативную стадию – наличие ишемических зон. Если учесть, что нарушение гематоофтальмического барьера начинается с посткапиллярных венул в начальной фазе ДР, то непонятно, почему венозные аномалии относятся к препролиферативной стадии. Искусственно разобщены симптомы, относящиеся к пролиферативной и терминальной стадиям. Неоваскулярная глаукома – это проявление неоваскуляризации, а образование шварт – это событие, сопровождающее любой ангиогенез. Сама по себе пролиферативная ДР – это уже терминальная стадия.

Классификация ВОЗ делит ДР на 3 стадии:

- непролиферативная (микроаневризмы, кровоизлияния, экссудативные очаги, отек сетчатки);

**Таблица 1. Главные характеристики стадий ДР и лечебные мероприятия при каждой из них**

Стадия ДР	Главные характеристики	Тактика ведения больных
Непролиферативная ДР	Геморрагии сетчатки, микроаневризмы, экссудаты, сосудистые аномалии при отсутствии ишемических зон и неоваскуляризации	Наблюдение
Препролиферативная ДР	Наличие ишемических зон при отсутствии неоваскуляризации сетчатки и/или ДЗН, и/или УПК	Лазеркоагуляция ишемических зон
Пропролиферативная ДР	Неоваскуляризация сетчатки и/или ДЗН, и/или УПК Проплиферация соединительной ткани (глиоз I–IV степени, витреоретинальные тракции, отслойки сетчатки)	Лазеркоагуляция сетчатки. Введение ингибиторов ФРЭС Витрэктомия (операции на задней гиалоидной мембране, внутренней пограничной мембране, введение газов и жидкостей в полость стекловидного тела и др.) Эндолазеркоагуляция

- препролиферативная (венозные аномалии – четкообразность, извитость, наличие петель, удвоение; большое количество твердых и «ватных» экссудатов, интратретинальные микрососудистые аномалии, множество крупных ретинальных геморрагий);

- пролиферативная (неоваскуляризация ДЗН и/или других отделов сетчатки. Кровоизлияния в стекловидное тело, образование фиброзной ткани в области преретинальных кровоизлияний, вторичная рубцовая глаукома).

Все представленные классификации составлены без учета ангиографического исследования глазного дна, но именно ФАГД выявляет те изменения, которые не видны при использовании других методик. Ни в одной из классификаций не упоминается об ишемических зонах, а ведь они являются главной характеристикой препролиферативной ДР и первым показанием для проведения ЛКС.

В таблице 1 представлены главные характеристики стадий ДР и тактика ведения больных (Н.А. Ермакова, 2012).

При наблюдении больных с ДР следует помнить о «точке невозвращения». Такой точкой является наступление препролиферативной стадии ДР. С этого момента процесс в глазу развивается уже по своим законам, часто не зависящим от компенсации метаболических нарушений СД. Течение СД, начиная с этой стадии, мало влияет на данный процесс, как ранее влияло на появление непролиферативной ДР (тогда процесс еще мог быть обратимым). Ишемические зоны сетчатки выделяют факторы, вызывающие ангиогенез, что никакой компенсацией СД уже не остановить.

Одним из главных инициаторов ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС), хотя в этом участвуют и другие ростовые факторы. В последнее время стало известно о целом ряде провоспалительных агентов, вызывающих неоваскуляризацию, таких как:

- компоненты альтернативного пути комплемента (факторы Н и В);
- моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1);
- молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1);
- интерлейкины IL12p40, IL1a2, IL3, IL6, IL8, IL17, IL22;
- металлопротеиназа 9 (MMP 9);
- монокин, индуцированный интерфероном гамма (MIG).

Эти факторы обязательно следует принимать во внимание, поскольку провоспалительный (аутоиммунный) компонент присутствует при любом процессе, протекающем с нарушением гематофтальмического барьера. Нарушение гематофтальмического барьера «вскрывает» аутоантигены сетчатки, к которым нет иммунной толерантности, поскольку барьер образуется раньше, чем формируется центральная толерантность в тимусе.

В комплекс лечебных мероприятий при СД входят: компенсация СД, лазеркоагуляция сетчатки, интравитреальное введение ингибиторов ФРЭС, витрэктомия, операции на задней гиалоидной мембране, внутренней пограничной мембране, введение газов и жидкостей в полость стекловидного тела, эндолазерная коагуляция и др.

Целями при компенсации СД являются не только достижение должного уровня гликемии, но и нормализация липидного обмена, АД, снижение массы тела у тучных больных. Таким образом, должны быть ликвидиро-

ваны или, по крайней мере, минимизированы все факторы риска развития микро- и макроангиопатий при СД.

Особо следует подчеркнуть необходимость самоконтроля гликемии, чему больной может научиться в школе диабета.

Большое внимание при СД 2-го типа уделяется дозированной физической нагрузке, поскольку она способствует снижению инсулиновой резистентности. Физическая нагрузка снижает потребность в инсулине, поэтому при планировании каких-либо физических упражнений или работ у больных, получающих инсулин, следует пересматривать дозу вводимого препарата (больной должен научиться делать это сам).

Компенсация СД, выявление ДР на ранних стадиях и своевременное проведение терапии дают возможность остановить прогрессирование ДР. Поэтому важно скорректировать метаболические нарушения до наступления «точки невозвращения».

Основным методом лечения ДР, обладающим длительным действием, является лазеркоагуляция сетчатки. Медикаментозная терапия (за исключением ингибиторов ФРЭС) не дает эффекта при ДР.

Показаниями для ЛКС являются:

- препролиферативная ДР;
- пролиферативная ДР;
- отечная макулопатия (высота отека менее 400 мк).

Лазеркоагуляцию следует начинать при появлении ишемических зон (препролиферативная стадия) до развития неоваскуляризации. В этой стадии ЛКС проходит практически без осложнений.

Если провести ЛКС своевременно и в полном объеме в препролиферативную стадию, то, как правило, других более трудоемких и дорогих методов лечения не требуется. Но что же понимать под полным объемом ЛКС?

Известно, что пролиферативная стадия требует проведения панретинальной ЛКС. А что делать, когда появляется небольшое количество ишемических зон? Коагулировать только эти зоны или проводить панретинальную ЛКС?

Не надо забывать, что появление ишемических зон знаменует собой переход ДР в «точку невозвращения». Процесс будет прогрессировать, поэтому лучше в плановом порядке провести панретинальную ЛКС. При отсутствии неоваскуляризации ЛКС проводить намного легче.

Для того чтобы не упустить время начала ЛКС, т.е. провести ее своевременно, необходимо динамическое наблюдение больных.

В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [3] предлагается следующая частота офтальмологического осмотра в зависимости от стадии ДР (табл. 2).

Смысл проведения ЛКС заключается в «выведении из употребления» части сетчатки, уменьшении ишемии,

**Таблица 2. Частота офтальмологического осмотра в зависимости от стадий ДР**

Стадия ДР	Частота осмотра
Нет ДР	Не менее 1 раза в год
Непролиферативная ДР	Не менее 2 раз в год
Непролиферативная ДР + макулопатия	По показаниям, но не менее 3 раз в год
Препролиферативная ДР	3–4 раза в год
Прролиферативная ДР	По показаниям, но не менее 3–4 раз в год
Терминальная ДР	По показаниям

а следовательно, подавлении продукции факторов ангиогенеза. Доказано, что правильно проведенная ЛКС у больных с ишемическими зонами препятствует переходу ДР в пролиферативную стадию. ЛКС способствует регрессу и уже имеющейся неоваскуляризации.

Лазеркоагуляция проводится при диаметре коагулята 200–500 мк, степени коагулята 2, расстоянии между коагулятами, равном ½ диаметра коагулята. Для предотвращения чрезмерного ожога сетчатки панретинальную ЛКС следует осуществлять за 8–10 сеансов, что в среднем занимает 2–3 мес. (препролиферативная ДР). Проллиферативная ДР требует более быстрого проведения ЛКС.

В понятие панретинальной ЛКС входит лазеркоагуляция всей сетчатки до зубчатой линии. Именно такая коагуляция предотвращает развитие неоваскуляризации сетчатки, УПК и радужки.

Лазеркоагуляция не должна проводиться по геморрагиям сетчатки, поскольку гемоглобин поглощает лазерную энергию, что может привести к тракциям стекловидного тела, сморщиванию передней пограничной мембраны и поражению слоя нервных волокон. Совершенно бесполезно коагулировать твердый экссудат – он не поглощает лазерную энергию. Не следует проводить ЛКС и в зоне хориоретинальных рубцов во избежание хориоидальной неоваскуляризации (особенно в макулярной зоне).

В случае неудачной ЛКС следует обратить внимание на неадекватность терапии (недостаточность количества коагулятов).

Правильно проведенная ЛКС не дает ни снижения зрительных функций, ни появления скотом, ни сужения полей зрения.

Экссудативные отслойки сетчатки, экссудация в стекловидное тело, увеличение отека сетчатки, повышение ВГД, субретинальный и эпиретинальный фиброз являются симптомами гиперкоагуляции (интенсивность ЛКС, размер коагулятов, количество, частота сеансов). Следует не забывать, что площадь лазерных коагулятов расширяется со временем.

Введение ингибиторов ФРЭС перед ЛКС при пролиферативной ДР позволяет провести ЛКС с меньшим количеством осложнений.

При ДМО применяются фокальную ЛКС или лазеркоагуляцию в виде «решетки», но она осуществима только при высоте отека не более 400 мк, иначе лазеркоагуляты не проявляются. Уменьшить отек можно интравитреальным введением ингибиторов ФРЭС, а затем уже на меньшей высоте отека провести лазеркоагуляцию.

В последнее время появились призывы лечить ДМО постоянным введением ингибиторов ФРЭС. Это представляется не совсем обоснованным.

Для получения должного эффекта интравитреальные инъекции должны проводиться 1 раз в каждые первые 3 нед. ежемесячно первые 3 мес., а затем 1 раз в 2–3 мес. Это следует делать в течение всей жизни больного, потому что по мере увеличения длительности СД патологические процессы в сетчатке не улучшатся и сам по себе отек макулярной зоны не разрешится.

На мой взгляд, при высоком отеке целесообразно с помощью ингибиторов ФРЭС его уменьшить (динамика хорошо отслеживается на ОКТ), а затем провести ЛКС, которая обладает длительным эффектом.

При лечении ДМО следует помнить, что ни ЛКС, ни ИФРЭС не смогут в полной мере разрешить проблему, если не скорректированы метаболические нарушения, в

частности содержание липидов в крови. Хорошо известно, что отек сетчатки чаще появляется рядом с твердыми экссудатами. Офтальмолог может уже по главному дну определить повышенное содержание липидов крови. А ведь липидемия является независимым фактором риска развития ДР, в том числе и ДМО. Нормализация липидного обмена при коррекции других метаболических нарушений способствует разрешению отека.

Вопросы эти надо решать до возникновения дистрофических процессов в сетчатке, иначе эффекта не будет.

Противопоказания к проведению ЛКС:

- фиброваскулярная пролиферация;
- тракционный синдром;
- тракционная или регматогенная отслойка сетчатки.

Эти осложнения являются показаниями для витрэктомии. Рецидивирующие гемофтальмы не дают возможности провести ЛКС в полном объеме, поэтому тоже считаются показанием для витрэктомии.

Показания для интравитреального введения ингибиторов ФРЭС:

- пролиферативная ДР (перед ЛКС или витрэктомией);
- отечная макулопатия с высотой отека более 400 мк (перед ЛКС);
- неоваскулярная глаукома (с последующей витрэктомией, эндолазерной коагуляцией и др.);
- неоваскуляризация + тракционная отслойка сетчатки (с последующим оперативным вмешательством).

Большое значение в последнее время придается операциям на задней гиалоидной мембране и внутренней пограничной мембране.

Особо следует обратить внимание на оперативное вмешательство при наличии катаракты у больных с СД. Одновременно с экстракцией катаракты следует проводить эндолазерную коагуляцию периферии сетчатки, используя склеральное вдавление. Если этого не сделать, то впоследствии в силу развития вторичной катаракты будет сложно или даже невозможно провести адекватную ЛКС в периферических отделах сетчатки.

В заключение следует отметить, что понимание течения различных форм СД, выявление и нивелирование факторов риска развития осложнений СД, раннее выявление ДР, диспансерное наблюдение, своевременное лечение ДР позволяют длительно сохранять зрительные функции. Однако это требует не только знаний и умений эндокринологов и офтальмологов, но и активного участия самого пациента в процессе лечения. Именно тогда СД становится не заболеванием, а образом жизни.

### Литература

1. *Diabetic retinopathy*, edited by Elia J. Duh. // *Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, LLC, 2008. 500 p.*
2. *Diabetic retinopathy // volume editor, Gabriele E. Lang – (Developments in ophthalmology, ISSN 0250–3751. Vol. 39) // Copyright 2007 by S. Karger AG, P.O. Box, CH–4009 Basel (Switzerland). 169 p.*
3. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 5-й выпуск. М., 2011. 115 с.*
4. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10 // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. P. 786–806.*