

Диабетическая ретинопатия: современные проблемы (взгляд диабетолога)

И.И. Дедов, О.М. Смирнова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор – член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

Диабетическая ретинопатия (ДР) является хорошо известным и легко диагностируемым хроническим осложнением со стороны органов зрения, которое может быть выявлено практически у всех пациентов с сахарным диабетом (СД). В настоящее время в мире насчитывается 45 миллионов слепых людей и 180 миллионов со сниженным зрением. За последующие 30 лет, предположительно, количество слепых возрастет на 27% и лиц со сниженным зрением на 45% соответственно (ВОЗ 2002 г). ДР является наиболее частой причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в большинстве стран мира. ДР была описана впервые более 100 лет назад MacKenzie (1879), однако и сегодня данное осложнение представляет огромную проблему для здравоохранения. Несмотря на широкое внедрение для диагностики и лечения новых эффективных инструментальных методов, ДР остается по-прежнему главной причиной утраты зрения. В течение ряда лет изучается как естественное развитие данного осложнения СД, так и его взаимосвязь с некоторыми хорошо изученными звеньями патогенеза.

Стоимость хирургического лечения (витректоми) 1 больного с ДР составляет до 12 000 долл. в год, что соответствует стоимости лечения 65 больных с помощью лазерной фотокоагуляции или скрининга и раннего лечения на обратимой стадии 126 больных.

Приводятся разные цифры распространенности ДР при СД 1 и 2 в разных странах. В большинстве работ указывается, что обычно ДР не выявляется в течение первых пяти лет заболевания СД 1 и может быть отмечена впервые в период препубертата при плохом контроле СД. Тем не менее, начало диабета в препубертатном периоде может быть самостоятельным фактором риска для более позднего прогрессирования пролиферативной ДР [1]. В противоположность этому, у больных с недиагностированным СД 2, признаки ДР выявляются в момент диагностики заболевания у 7–30% пациентов. Причем, пролиферативная ДР не составляет у них большой проблемы, в противоположность СД 1, тогда как диабетическая макулопатия становится главной причиной ухудшения остроты зрения [2]. Необходимо подчеркнуть, что при длительности течения СД более 10 лет случаи отека макулярной области встречаются с одинаковой частотой независимо от раннего или позднего дебюта диабета.

Существует мнение, что имеется ряд локальных факторов, которые могут снижать риск прогрессирования диабетической ретинопатии. Среди них миопия более 2 диоптрий (Rand et al. 1985) [3], особенно при наличии HLA-DR фенотипов 4/0, 3/0 и X/X; глаукома или атрофия зрительного нерва, ретикулярная деструкция вследствие инфекции, воспаления или врожденной патологии сетчатки (Cleasby, 1968) [4]. Среди факторов, вызывающих прогрессирование диабетической ретинопатии (ДР) [3] можно назвать следующие:

- степень компенсации углеводного обмена;
- продолжительность диабета;
- возраст;

- гипертензия;
- курение;
- заболевания почек;
- беременность;
- генетическая предрасположенность.

Диабетическая ретинопатия характеризуется наличием специфических аномалий в сосудах и ткани сетчатки. Для нее характерно изменение калибра и извитости ретинальных сосудов, появление микроаневризм, кровоизлияний, отека, твердых и мягких экссудатов, новообразованных сосудов, глиальной пролиферации, витреоретинальных тракций.

Изучение морфологических изменений при ДР выявило утолщение базальной мембраны (Friedenwaid, 1950), потерю капиллярных перicyтов (Kuwabara and Cogan, 1963), вследствие этого – развитие ацеллюлярности капилляров, что ведет к тому, что микрокапилляры представлены трубками, состоящими из базальной мембраны. Перфузия кислорода через их стенку ухудшается и развиваются ишемия и гипоксия сетчатки. Все это, в конечном итоге, ведет к развитию неоваскуляризации. Новообразованные сосуды, в свою очередь, функционально неполноценны и становятся новым источником кровоизлияний [5, 6].

По мнению E.R. Verman (1991), сетчатка может быть особенно чувствительна к повреждению, поскольку имеет самую высокую скорость утилизации глюкозы и кислорода на единицу веса, чем какая-либо другая ткань, и имеет высокую активность гликолитического и аэробного патологического пути метаболизма глюкозы. Неоспоримым является факт, что главную роль в развитии ДР играет хроническая гипергликемия. Имеются данные, полученные в результате многоцентровых исследований, выполненных при сахарном диабете 1 и 2 типа, подтверждающие первостепенное значение нормогликемии. Многолетние наблюдения за пациентами с сахарным диабетом 1 типа, у которых современными методами интенсифицированной инсулинотерапии, самоконтролем, обучением удалось в течение длительного времени поддерживать состояние нормогликемии, подтвердили значительное снижение риска прогрессирования микрососудистых осложнений. Результаты многоцентрового международного исследования – Diabetes Control and Complication Trial (DCCT 1993) [7], – показали, что поддержание удовлетворительного гликемического контроля в группе лиц без сосудистых осложнений способствовало снижению риска развития:

- диабетической ретинопатии – на 76%;
- диабетической нейропатии – на 60%;
- микроальбуминурии – на 39%;
- альбуминурии – на 54%.

Многоцентровое исследование, выполненное у больных с СД 2 в Великобритании, и его результаты были представлены в 1998 г. Оказалось, что и при СД 2 нормализация показателей углеводного обмена также играет существенную роль как важнейший фактор снижения риска прогрессирования сосудистой патологии – United Kingdom Prospective Diabetes

Study (UKPDS). Основные выводы данного исследования представлены ниже [8, 9].

- **Нормогликемия снижает риск**
 - осложнений сахарного диабета на 12%;
 - инфаркта миокарда на 16%;
 - микрососудистых осложнений на 25%.
- **Контроль АД снижает**
 - все осложнения на 24%;
 - смертность на 32%;
 - инсульты на 44%;
 - сердечную недостаточность на 56%;
 - микрососудистые осложнения на 37%.

Возраст больных СД 1 также может рассматриваться как фактор риска. Известно, что в детском возрасте ДР практически не встречается или встречается очень редко (см. выше). Однако при наступлении периода полового созревания происходит быстрое прогрессирование микрососудистых осложнений, в том числе и ДР. Это связано с тем, что в этот период происходит мощная гормональная перестройка, сопровождающаяся выработкой большого количества контринсулярных факторов – тропных гормонов гипофиза, половых стероидов, ростовых факторов. Развивающаяся при этом декомпенсация сахарного диабета может быть объяснена быстрым увеличением массы тела и возрастанием вследствие этого потребности в инсулине. Период пубертата наиболее угрожаем с точки зрения прогрессирования ДР.

Доказанным является участие гипертензии в качестве важнейшего фактора риска в развитии и прогрессировании ДР. Результаты Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) показали, что повышение диастолического давления на каждые 10 мм Hg повышает риск прогрессирования пролиферативной ДР на 50%. Имеются данные о взаимосвязи системной гипертензии с частотой развития экссудатов, кровоизлияний и других тяжелых повреждений сетчатки.

Наличие дислипидемии также неблагоприятно сказывается на течении ДР. Опубликовано много клинических данных о тесной связи между уровнем холестерина и наличием твердых экссудатов в сетчатке. В исследовании WESDR показано, что повышение уровня холестерина на 50 мг% у пожилых пациентов с СД 1 вызывало увеличение частоты появления твердых экссудатов в сетчатке на 50%. В данных группы ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study), опубликованных позднее, показана тесная взаимосвязь между повышенными уровнями холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов с частотой выявления твердых экссудатов в сетчатке.

Взаимозависимость между курением и прогрессированием ретинопатии неясна. Однако опубликованы результаты нескольких исследований, указывающие на то, что курение вызывает развитие гипоксии, что сказывается на прогрессировании ДР.

Взаимосвязь между специфическими генетическими факторами и диабетической ретинопатией неясна. Неизвестен ген или гены, ответственные за прогрессирование ДР. В исследовании WESDR обнаружена взаимосвязь между разными HLA-антигенами и ДР. В группе молодых больных с пролиферативной ДР установлена взаимосвязь последней с уровнем гликогеоглобина, гипертензией, длительностью диабета, нарастающей протеинурией, наличием HLA DR 4 и отсутствием DR 3. Отмечено в 5,4 раза более частое развитие пролиферативной ретинопатии по сравнению с группой, где не выявлены HLA-гаплотипы DR 3 и DR 4. В то же время, дальнейшее 6-летнее наблюдение за когортой больных, имеющих HLA DR4, не выявило большего прогрессирования ДР по сравнению с группой, не имеющей этих антигенов. По-

видимо, этот процесс в большей степени контролируется другими факторами риска.

Биохимические процессы, приводящие к морфологическим изменениям в сетчатке, хорошо изучены. Пусковым моментом, безусловно, является хроническая гипергликемия, которая приводит к активизации альдозоредуктазной активности, повышению неферментативного гликирования белков, изменению мио-инозитол фосфатидилинозитолового механизма, повышению активности протеинкиназы С, снижению гепаринсульфатпротеогликана, усилению самоокисления глюкозы, изменению активности и уровней вазоактивных субстанций, таких как эндотелин, простаноиды, оксид азота (NO), гистамин и т.д.

Одна из гипотез предполагает, что активация альдозоредуктазы приводит к накоплению сорбитола и избирательной денервации муральных клеток в стенках капилляров сетчатки. Вторым механизмом влияния усиления полиолового патологического пути может быть утолщение базальной мембраны капилляров, которое, в свою очередь, гипотетически приводит к закрытию капилляров сетчатки. Однако применение ингибиторов альдозоредуктазы у больных с СД 1 не подтвердило возможности предотвращения с их помощью прогрессирования ДР. Взаимосвязь между неэнзиматическим или энзиматическим гликированием белков и прогрессированием ДР доказана. Клинические исследования с использованием аминоксидина, который блокирует гликирование, продолжаются.

Хроническая гипергликемия может оказывать прямой эффект на генетический материал клетки. Этот путь, возможно, реализуется не как независимый механизм, а через другие процессы – сорбитоловый шунт или гликирование. Например, в эксперименте по изучению базальной мембраны сетчатки у крыс, находящихся в условиях хронической галактоземии, обнаружены фибриллы коллагена. В норме базальная мембрана при электронной микроскопии гомогенна. Найденные фибриллы коллагена были идентифицированы как III тип коллагена, который обычно представлен в интерстициальной ткани и отсутствует в базальной мембране, где обычно имеется коллаген IV и V типов. Выказано предположение, что ген III типа коллагена, супрессированный в нормальных условиях в перидитах и эндотелиальных клетках, которые синтезируют базальную мембрану капилляров сетчатки, «включается» в условиях диабета или галактоземии. Доказано прямое влияние на геном в экспериментах, когда перидиты сетчатки культивировали в условиях гипергликемии. По мнению F.A. L'Esperance et al., диабетическая ретинопатия развивается как следствие ишемии сетчатки. Повреждение сосудов, заключающееся в утолщении базальной мембраны, утрате перидитов, фокальной пролиферации эндотелиальных клеток, облитерации капилляров, появлении микроваскулярных шунтов, – весь этот комплекс поражений и диагностируется как диабетическая микроангиопатия. Помимо повреждения стенки сосуда отмечаются изменения вязкости крови и свойств форменных элементов крови.

Другой возможный механизм развития ДР связан с избыточной продукцией гормона роста и ростовых факторов. Гипергликемия, являющаяся следствием недостатка инсулина, вызывает повышение выделения гормона роста.

- Повышенные уровни гормона роста в условиях гипоинсулинемии изменяют синтез белков гепатоцитами, что приводит к диспротеинемии.
- Повышение уровня фибриногена и α -2 глобулина усиливает агрегацию эритроцитов.
- Повышение уровня гормона роста связано с повышением продукции фактора Виллебранта эндотелиальными клетками.

- Гипергликемия ухудшает продукцию простоциклина эндотелиальными клетками.

- Повышение уровня фактора Виллебранта и снижение уровня простоциклина вызывают усиление агрегации тромбоцитов.

- Усиленная агрегация эритроцитов и тромбоцитов вызывает нарушение гемореодинамики в системе микроциркуляции.

- Ухудшение кровотока в системе микроциркуляции ведет к гипоксии и ишемии сетчатки.

- Гипоксия и ишемия сетчатки вызывают избыточную продукцию вазопротеративного фактора, который стимулирует рост новых сосудов вокруг диска зрительного нерва и в других участках сетчатки.

Продолжается изучение природы вазопротеративных факторов, которым отводится важная роль в процессах неоваскуляризации сетчатки. Высказываются предположения, что все они являются пептидами, обладающими выраженными митогенными свойствами. Подобные свойства приписываются факторам роста фибробластов (FGF), сосудистому эндотелиальному фактору (VEGF), инсулиноподобным факторам роста (IGF) и др. [5, 6].

Таким образом можно заключить, что хроническая гипергликемия, являясь иницирующим фактором развития ДР, вызывает ряд биохимических нарушений. Вслед за этим развиваются функциональные изменения сетчатки, включающие:

- замедление скорости кровотока и насыщения кислородом;

- нарушения электрофизиологии сетчатки;
- повышение проницаемости капилляров.

Это приводит к морфологическим изменениям сосудов сетчатки:

- утрате перicyтов;
- утолщению базальной мембраны;
- развитию ацеллюлярности капилляров;
- запустеванию капилляров;
- формированию микроаневризм и кровоизлияний;
- пролиферации эндотелия;
- неоваскуляризации.

Клинические проявления и стадии развития ДР хорошо изучены. Эти данные легли в основу международной классификации диабетической ретинопатии. Важно отметить, что на ранних стадиях развития заболевания не отмечается изменений остроты зрения и поэтому пациенты не обращаются за помощью. В связи с этим возрастает значение необходимости скрининга диабетической ретинопатии. В настоящее время в большинстве стран используется классификация ДР, предложенная E. Kohner [2]. Выделяют три ее стадии: I стадия – непролиферативная ДР, – имеются микроаневризмы, кровоизлияния, отек, экссудаты. Указанные патологические изменения нерезко выражены и носят единичный характер. II стадия – препролиферативная ДР, – характеризуется наличием венозных аномалий, большим количеством экссудатов, множеством крупных ретинальных геморрагий. III стадия – пролиферативная ДР, – имеются массивные кровоизлияния в сетчатку, стекловидное тело, неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или периферических участков сетчатки, фиброзная ткань в области преретинальных кровоизлияний, витреоретинальные тракции и отслойка сетчатки. Новообразованные сосуды радужной оболочки (рубеоз) часто являются причиной развития вторичной глаукомы.

Для выявления изменений сетчатки необходим периодический контроль (скрининг и мониторинг) состояния сосудов глазного дна у всех больных сахарным диабетом методом прямой офтальмоскопии при расширенных зрачках. Рекомендуется проводить первый осмотр офтальмолога

через 1,5–2 года от начала заболевания у больных с СД 1 и вместе с диагностикой заболевания у больных с СД 2. В детском возрасте рекомендуют первые осмотры проводить с 10-летнего возраста, то есть с начала пубертата. В дальнейшем при благополучном течении заболевания эти осмотры рекомендуются повторять 1 раз в год, а при выявлении патологии – 1 раз в 3–6 месяцев. При наличии дополнительных факторов риска – беременности, нефропатии, артериальной гипертензии – вопрос о частоте осмотров решается индивидуально. При появлении внезапного снижения остроты зрения необходимо немедленно направить пациента к офтальмологу.

Лечение диабетической ретинопатии строится на следующих важнейших принципах и включает в себя:

- контроль гипергликемии;
- контроль гипертензии;
- контроль гиперлипидемии;
- отказ от курения;
- выявление поражений сетчатки;
- лечение собственно поражения сетчатки.

Задача терапевта-эндокринолога и диабетолога заключается, прежде всего, в снижении действия факторов риска. В настоящее время однозначно решен вопрос о необходимости поддержания высокой степени компенсации углеводного обмена у всех пациентов с СД. Следует считать опасным заблуждением мнение некоторых эндокринологов, что при уже развившейся ретинопатии и наличии выраженной декомпенсации углеводного обмена не следует стремиться к достижению целевых значений гликемии. Действительно, установлено появление свежих кровоизлияний в сетчатку после гипогликемий. По этой причине необходимо проводить подбор адекватной сахароснижающей терапии, постепенно добиваясь снижения гликогемоглобина HbA_{1c} примерно на 1% в месяц.

Для лечения собственно сетчатки применяют методы, которые можно назвать хирургическими: гипофизэктомия, лазерная фотокоагуляция, витректомию. Лазерная фотокоагуляция (ЛФК) применяется для лечения ДР более 40 лет. Впервые она была выполнена в 1959 г. Meyer-Schwickerath. Энергия лазерного излучения поглощается пигментным эпителием, при этом отмечается повышение температуры до 70°, возникают очаги асептического воспаления, которые далее замещаются рубцом. Это ведет к разрушению и запустеванию новообразованных сосудов.

Предполагают, что в основе позитивного действия лазерной фотокоагуляции (ЛФК) лежит редукция или деструкция полей гипоксии сетчатки, которые продуцируют вазопротеративные факторы. Отмечается более плотное прилегание (адгезия) сетчатки к хориокапиллярам после ЛФК, что дает лучшую перфузию кислорода из хориоретинального слоя. И, наконец, разрушение неполноценных полей сетчатки и затромбированных капилляров улучшает питание остальной части сетчатки.

Фокальная ЛФК заключается в нанесении коагулятов на участки локализации микроаневризм, мелких кровоизлияний, экссудатов. Барьерная ЛФК проводится при более выраженных изменениях в сетчатке при непролиферативной ДР в сочетании с отеком макулярной области. Панретинальная ЛФК проводится при препролиферативной ДР. Стабилизировать патологический процесс при препролиферативной и пролиферативной ДР возможно только при раннем проведении ЛФК. У большинства больных при этом отмечается повышение остроты зрения. В поздних стадиях ДР проведение ЛФК может лишь приостановить дальнейшее прогрессирование процесса. Осложнениями ЛФК могут быть кровоизлияния в стекловидное тело, вблизи диска – термический папиллит, атрофия зрительного нерва с дефектами полей зрения, иридоциклит, кератопатия, отслойка сетчатки, макулопа-

тия, вторичная глаукома. Показаниями для ЛФК являются отек макулы и макулопатия, препролиферативная и пролиферативная стадии ДР. Сроки проведения ЛФК – не позднее 2 месяцев, а при наличии дополнительных факторов риска (беременность, нефропатия и т.п.) – не позднее 2 недель.

Витрэктомия проводится у пациентов с далеко зашедшими изменениями сетчатки. В ряде случаев эти операции выполняются в виде попытки сохранить пациенту остатки зрения при резком снижении его остроты для профилактики отслойки сетчатки. При витрэктомии производится ампутация витреоретинальных тяжей и аспирация измененного стекловидного тела с последующей его заменой индифферентным раствором. В литературе дискутируется вопрос о сроках проведения витрэктомии.

Гипофизэктомия у больного с быстро прогрессирующей пролиферативной ДР была впервые выполнена в 1953 г. E. Poulsen [10]. E. Kohner (1976) обобщила литературу по 1000 случаев гипофизэктомий, выполненных с помощью хирургических, криохирургических, лучевых методов, и показала, что полученные результаты сопоставимы с результатами ЛФК, более того, при гипофизэктомии лучше сохранялась острота зрения. Однако из-за развития после подобных операций пангипопитуитаризма в настоящее время гипофизэктомия для лечения диабетической ретинопатии не используется.

Для медикаментозного лечения ДР использовался ряд препаратов. В 50-е годы применяли анаболические стероиды, затем препараты, препятствующие агрегации тромбоцитов (аспирин, дипиридамол, тиклопидин), ингибиторы альдозоредуктазы, клофибрат, правастатин. Сравнительные исследования, выполненные во многих странах мира, показали, что все они по эффективности несравнимы с лазерной фотокоагуляцией и поэтому не могут быть рекомендованы в качестве патогенетического лечения диабетической ретинопатии.

Все перечисленные препараты воздействуют на отдельные звенья патогенеза, не изменяя ситуации в целом. Без поддержания компенсации углеводного обмена, ключевого фактора патогенеза диабетической ретинопатии, и своевременного проведения лазерной фотокоагуляции, препятствующей прогрессированию неоваскуляризации сетчатки, невозможно на сегодняшний день успешно лечить диабетическую ретинопатию.

Медикаментозная терапия в этих условиях может использоваться только в качестве симптоматической.

В литературе обсуждается вопрос о перспективности некоторых препаратов, в частности аминогуанидина, ингибиторов АПФ и гормональных антагонистов гормона роста. Аминогуанидин блокирует гликозилирование и может предотвратить прогрессирование ДР. Ингибиторы АПФ эффективны при другом позднем осложнении сахарного диабета – диабетической нефропатии, будущие исследования докажут, могут ли они снизить или предотвратить структурные изменения при ДР. Антагонисты гормона роста (например, аналоги соматостатина) также рассматриваются в качестве перспективного кандидата на лечение ДР. Опубликован ряд работ по использованию октреотида (аналог соматостатина) и ингибиторов протеинкиназы С (PKC). Эти препараты снижают продукцию различных факторов роста, играющих решающую роль в развитии неоваскуляризации [1].

Начаты исследования и с другими препаратами (Avastin, Lucentis, Celebrex, Triamcinolon интравитреально, Retisert, Posurdex).

Резюмируя все вышесказанное можно заключить, что имеется много перспективных направлений в проведении исследований по эффективному лечению и профилактике диабетической ретинопатии. Результаты ДССТ, приведенные выше, свидетельствуют о роли поддержания нормогликемии у больных с сахарным диабетом 1 типа. Однако эти результаты получены у группы хорошо мотивированных и обученных больных. В реальной жизни большинство пациентов, страдающих сахарным диабетом, находится в состоянии субкомпенсации. Особенно это касается больных с СД 2 типа, людей пожилого и старческого возраста.

В заключение необходимо сказать, что перспективными направлениями в лечении ДР на сегодняшний день по-прежнему остается обучение пациентов и врачей, достижение максимально возможной высокой степени контроля глюкозы и артериального давления в течение всей жизни больного, обеспечение пациентов самыми современными сахароснижающими препаратами и средствами самоконтроля, обязательное и своевременное проведение скрининга и мониторинга пациентов, изучение патогенеза и разработка новых эффективных препаратов и методик лечения.

Литература

1. M. Porta. The Expanding Role of Octreotide II: Advances in Endocrinology and Eye Diseases. Eds SW Lamberts, E Ghigo pp. 149–164, DioBioScientifica Ltd, Dristol (2002).
2. Kohner E.M., Hamilton A.M., Joplin G.F., Faser T.R. Florid diabetic retinopathy and its response to treatment by photocoagulation or pituitary ablation.
3. Rand L.I. et.al. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. New Engl. J. Med. 1985. 313: 1433-1438.
4. Cleasby G.W. Photocoagulation therapy of diabetic retinopathy. In: Symposium on the Treatment of Diabetic Retinopathy. 1968. Public Health Service Publication No. 1890, pp. 465–477. U.S. Government Printing Office, Washington.
5. Merimee T.J. Diabetic Retinopathy: A synthesis of perspectives. New Engl. J. Med. 1990. 322: 978–983.
6. Burges W.H. and Maciag T. The heparin-binding (fibroblast) growth factor family of proteins. A. Rev. Biochem. 1989. 58: 575–606.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. New Engl. J. Med. 1993; 329: 977–986.
8. Dobson P.M. Retinopathy and diabetes. In: Dobson P.M., Gibson J.M., Kritzing E.E. (eds.) Clinical Retinopathies. London: Chapman and Hall, 1994.
9. S. Eames and P. Dobson. Treatment of diabetic retinopathy. Diabetes rev. Int. 1994, vol. 3. № 3, 5.
10. Poulsen J.E. Recovery from retinopathy in a case of diabetes with Simmonds disease. Diabetes, 1953, 2: 7–12.