

Диабетический макулярный отек. Классификация, клиника, лечение

И.А. Романенко, В.В. Черкасова, Е.А. Егоров

РГМУ,

Московский городской глаукомный центр на базе 15-й ГКБ им. О.М. Филатова

Diabetic macular edema. Classification, clinic, treatment (Literary review)

I.A. Romanenko, V.V. Cherkasova, E.A. Egorov

**Department of Ophthalmology of Medical Faculty
GOU VPO Russian State Medical University of Roszdrav
Moscow Glaucoma Center on the base of Municipal Clinical
Hospital №15 named after Filatov O.M.**

Review presents data on etiology, classification of diabetic retinopathy, main approaches and new methods of treatment in patients with diabetic macular edema.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является одной из ведущих причин слепоты у лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах. На ее долю приходится 80–90% всей инвалидности по зрению, обусловленной сахарным диабетом (СД) [21]. У пациентов с СД 1-го типа через 5 лет после начала заболевания симптомы ДР обнаруживаются в 25% случаев, через 10 лет – почти в 60%, а через 15 лет – в 80% [18]. По данным Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, представляющая наибольшую угрозу зрению пролиферативная ретинопатия имела примерно у 50% пациентов с длительностью СД 1-го типа 20 лет и более [14,20]. При СД 2-го типа, составляющем 90–95% всех случаев этого заболевания, в связи с поздней диагностикой признаки ДР выявляются в момент постановки/установления диагноза СД в 15–30% случаев, через 10 лет – в 50–60%, а через 30 лет – более чем у 90% больных [3]. Проллиферативные процессы наблюдаются у 2% пациентов, страдающих СД менее 5 лет, и у 25% из тех, кто болен диабетом на протяжении 25 лет и более [19].

Наиболее значимыми факторами риска развития и прогрессирования ДР считаются: длительное течение СД, высокий уровень гликемии, повышенное артериальное давление, нарушение липидного обмена. Кроме того, в различных исследованиях отмечено влияние таких факторов, как возраст, тип СД, состояние свертывающей системы крови, наличие нефропатии, низкая физическая активность [11].

Из множества классификаций ДР в России наиболее широко используется классификация, предложенная Kohner E. и Porta M. (1991). Она проста и удобна в практическом применении, позволяет четко определить стадийность процесса диабетического поражения сетчатки. Согласно этой классификации различают 3 основные стадии ретинопатии [1].

Непролиферативная ретинопатия характеризуется появлением микроаневризм, кровоизлияний, «твердых» и/или «мягких» экссудатов, отеком сетчатки.

На стадии **препролиферативной ретинопатии** офтальмоскопически видны интратретинальные микросо-

судистые аномалии – ИРМА (шунты, открывающиеся в ответ на ишемию сетчатки), венозные аномалии (выраженное расширение вен, неравномерность их калибра, извитость, сосудистые петли). Для правильного определения препролиферативной стадии ДР используют правило «4–2–1» – множественные кровоизлияния в сетчатку в четырех квадрантах, венозные аномалии в двух квадрантах и выраженные ИРМА хотя бы в одном квадранте. Наличие таких изменений напрямую связано с высоким риском развития ДР [1].

Проллиферативная ретинопатия характеризуется двумя видами пролиферации – сосудистой и фиброзной. При офтальмоскопии выявляют неоваскуляризацию сетчатки и диска зрительного нерва, преретинальные кровоизлияния, кровоизлияния в стекловидное тело, эпиретинальный и витреоретинальный фиброз, тракционную отслойку сетчатки, новообразованные сосуды на радужке и в углу передней камеры, что может привести к развитию неоваскулярной глаукомы [1].

Многочисленными клиническими исследованиями установлено, что одной из основных причин снижения зрения у больных СД является макулярный отек. Риск возникновения отека макулы выше у пациентов с СД 2-го типа. С увеличением тяжести ДР частота макулярного отека возрастает, достигая 70% при пролиферативной стадии данного осложнения [4].

Развитию диабетической макулопатии способствуют два процесса:

- микроокклюзия капилляров (наиболее раннее проявление);
- гиперпроницаемость капилляров, связанная с прорывом внутреннего гематоретинального барьера (стенки капилляров сетчатки), иногда в сочетании с нарушением наружного гематоретинального барьера (пигментного эпителия сетчатки) [1].

Макулярный отек может быть фокальным и диффузным. **Фокальный отек** развивается вследствие локальной диффузии из микроаневризм или измененных сосудов, а **диффузный отек** – в результате гиперпроницаемости всей перимакулярной капиллярной сети [1,29]. Laurson M.L. et al. считают отек макулы диффузным, если утолщение сетчатки достигает площади 2 или более диаметров диска и распространяется на центр макулы, и фокальным – если он не захватывает центр макулы и не превышает 2 диаметров диска [23]. Фокальный отек часто сопровождается кольцевидным отложением «твердых» липидных экссудатов. Диффузный отек при длительном существовании может приводить к кистозным изменениям сетчатки с формированием прозрачных микрокист. Кистозный макулярный отек часто сопровождается значительным снижением остроты зрения и может приводить к таким осложнениям, как дистрофия пигментного эпите-

лия сетчатки, ламеллярное макулярное отверстие, эпиретинальная мембрана [1].

В ходе многоцентрового клинического исследования по изучению раннего лечения ДР Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) был предложен термин «клинически значимый макулярный отек», определяемый по наличию любого из трех критериев: утолщение сетчатки в пределах до 500 мкм (1/3 ДЗН) от анатомического центра макулы; формирование «твердых» экссудатов в области макулы или в пределах 500 мкм от ее центра, в сочетании с макулярным отеком; наличие утолщения сетчатки площадью, равной площади ДЗН, в зоне от 500 до 1500 мкм от анатомического центра макулы [10].

Помимо стандартного офтальмологического обследования, включающего визометрию, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию с помощью асферической линзы высокой диоптрийности или контактной линзы Гольдмана, проводят также ряд дополнительных исследований.

Стереоскопическое фотографирование стандартных полей сетчатки дает объективную информацию о состоянии глазного дна и позволяет сохранять эти сведения и обмениваться ими.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) дает возможность оценить толщину сетчатки в мкм, объем в мм³, и ее структуру. При наличии диабетического макулярного отека могут наблюдаться следующие морфологические изменения: утолщение сетчатки, кистозные изменения, субфовеолярная отслойка нейроретина, витреоретинальные тракции, эпиретинальный фиброз, макулярные разрывы [5]. Получение четкого представления о виде макулярного отека определяет дальнейшую тактику ведения больного. Кроме того, на основании данных ОКТ проводятся попытки разработать новую классификацию диабетической макулопатии (ДМ), которая учитывала бы интересы витреоретинальной хирургии [26].

Гейдельбергская ретинальная томография (HRT) также позволяет выявлять макулярный отек и проводить количественную оценку толщины сетчатки (индекс отека), однако HRT не может предоставлять данные по оценке ретинальной структуры [5].

С помощью флуоресцентной ангиографии удастся выявить самые ранние признаки ДМ, ее результаты важны при выборе тактики лечения. При отечной форме ДМ с фокальным отеком будет видна фокальная экстравазальная флуоресценция из просачивающихся микроаневризм. Она наиболее хорошо заметна в позднюю венозную фазу ангиограммы. При диффузном отеке в артериовенозную фазу выявляется расширение капилляров и еще большее количество микроаневризм. Часть из них имеет нечеткие контуры, что указывает на имеющееся пропотевание. Геморрагии и мягкий экссудат выглядят как темные, нефлуоресцирующие зоны. Уже в раннюю венозную фазу в макуле выявляется диффузное просачивание флуоресцеина, а при наличии кистозных изменений – характерная фигура «цветка» с последующей длительной гиперфлуоресценцией [14].

При лечении пациентов с СД основные усилия должны быть направлены на поддержание уровня глюкозы крови и артериального давления в пределах допустимых значений. Однако это не всегда достижимо в полном объеме, и с течением времени заболевание прогрессирует, приводя к таким угрожающим зрению осложнениям, как пролиферативная ретинопатия и диабетический отек.

Клинические исследования убедительно показали, что снижение уровня артериального давления у больных СД

значительно уменьшает скорость развития и прогрессирования ДР [12,33]. Появляются новые доказательства в пользу того, что активация ренин–ангиотензиновой системы (РАС) играет важную роль в патогенезе ДР. Основные компоненты этой системы были обнаружены и в тканях глаза. Так, стимуляция ангиотензиновых рецепторов (АТ 1) ангиотензином, вырабатываемым сетчаткой, оказывает влияние на следующие патогенетические звенья ДР: воспаление, оксидативный стресс, пролиферация клеток, миграция перицитов, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса за счет увеличения в нем металлопротеиназ, ангиогенез и фиброз [34]. В последнее время появляются свидетельства нейропротекторного действия блокаторов ангиотензиновых рецепторов при ДР [22,20]. Проведенное в Европе исследование EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (EUCLID) показало, что лизиноприл (ингибитор АПФ), хоть и не снижает частоту возникновения диабетической ретинопатии у пациентов, уменьшает скорость прогрессирования этих изменений, замедляя переход к пролиферативной стадии [9,13]. По результатам клинического исследования Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABC), поддержание уровня артериального давления в пределах нормальных значений снижает скорость прогрессирования ретинопатии у пациентов с СД 2-го типа, однако это происходит независимо от использовавшегося гипотензивного препарата: эналаприла или нисолдипина. Таким образом, был сделан вывод о преимущественной роли снижения уровня АД вне зависимости от того, каким препаратом это было достигнуто.

Гипергликемия, сопутствующая СД, активирует протеинкиназу C (PKC), β-изоформа которой участвует в регуляции проницаемости эндотелия сосудов и выработке VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) [37]. Препарат Ruboxistaurin (Arxxant, Eli Lilly and Company) является специфическим ингибитором PKC-β1 и PKC-β2. Представлены данные о возможностях препарата замедлять прогрессирование макулярного отека при диабете и снижать число больных, нуждающихся в лазерном лечении [27, 28].

Интравитреальное введение стероидов позволяет весьма эффективно воздействовать на макулярный отек и улучшать остроту зрения, особенно в случае резистентности к лазерному лечению [16,24]. Kang и соавт. полагают, что введение стероидов в стекловидное тело спустя 3 недели после лазерной фотокоагуляции было более эффективным, чем отдельные интравитреальные инъекции [17]. Auldin и соавт. придерживаются мнения о целесообразности проведения лазеркоагуляции в центральной зоне сетчатки после введения стероидов в стекловидное тело [8,13]. Возможные осложнения от данных манипуляций могут быть обусловлены действием самих стероидов (образование катаракты, повышение внутриглазного давления) или возникать вследствие проведения инъекций (отслойка сетчатки, гемофтальм, эндофтальмит). В настоящее время идут исследования в отношении бионедрагирующего импланта внедряемого в стекловидное тело – Retisert (Bausch and Lomb, Rochester). Необходимо проводить дальнейшие оценки эффективности и безопасности этого способа.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) признан одним из ключевых в прогрессировании ДР [7,25]. Введение VEGF в стекловидное тело экспериментальным моделям (животным) приводит к развитию многих процессов, сходных с таковыми при ДР. Соответственно вещества, которые подавляют действие VEGF, выглядят очень

многообещающими с точки зрения их способности снижать проницаемость сосудов и уменьшать неоваскуляризацию [31,35]. Локальное введение ингибиторов VEGF посредством интравитреальных инъекций позволяет доставлять препарат к месту его непосредственного воздействия и тем самым минимизировать число системных побочных реакций. Однако этот способ является инвазивным и требует проведения достаточно регулярных повторных инъекций, что увеличивает риск развития местных осложнений: эндофтальмита, гемофтальма, катаракты, отслойки сетчатки [35,32]. В настоящее время продолжается интенсивная клиническая разработка трех ингибиторов VEGF: ранибизумаб (Луцентис, Novartis Pharma), афлиберцепт (Regeneron, Pharmaceuticals/Sanofi-Aventis), пегаптант натрия (Макуген, Pfizer). Результаты проведенных контролируемых исследований убедительно доказали эффективность и безопасность применения ранибизумаба (Луцентиса) при диабетическом макулярном отеке, в настоящее время Европейское медицинское агентство приступило к рассмотрению регистрационного досье ранибизумаба (Луцентиса), который, вероятно, станет первым официально разрешенным антиангиогенным препаратом для лечения диабетического макулярного отека.

Пегаптант натрия – это модифицированный олигонуклеотид, селективно связывающийся и обладающий высоким сродством к изоформе VEGF₁₆₅, подавляя его активность. VEGF₁₆₅ встречается только при патологической глазной неоваскуляризации [15]. Важной чертой этого препарата является отсутствие иммуногенности. Пегаптант был одобрен Food and Drug Administration (FDA – управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами в США) для лечения влажной или неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в 2004 г. В России препарат не зарегистрирован.

Ранибизумаб является антигенсвязывающим фрагментом гуманизированного моноклонального антитела к эндотелиальному фактору роста А (VEGF-A) и предотвращает взаимодействие всех изоформ VEGF-A с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия (VEGR₁ и VEGR₂), что приводит к подавлению пролиферации сосудов и неоваскуляризации. Препарат получил одобрение FDA и EMEA для лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации в 2006 г. Препарат зарегистрирован в России для интравитреального введения для лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации и интенсивно используется по этому показанию в ведущих офтальмохирургических клиниках.

Клиническое исследование RESOLVE, а также презентация первых результатов исследования RESTORE, показали, что безопасность использования ранибизумаба при диабетическом макулярном отеке сопоставима с ранее полученными данными у больных с неоваскулярной ВМД. При сравнении с группой, получавшей плацебо, у пациентов с различными дозировками ранибизумаба к 12-му месяцу отмечалось улучшение остроты зрения, уменьшение толщины сетчатки в центральной зоне. Также этим пациентам реже требовалось проведение лазерной фотокоагуляции [36].

Бевацизумаб – рекомбинантные моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются и ингибируют биологическую активность VEGF. Бевацизумаб содержит человеческие каркасные участки с определяющими комплементарность участками гиперхимерного антитела мыши, которые связываются с VEGF. Препарат

одобрен FDA для лечения внутривенного введения при метастатическом колоректальном раке и не предназначен для внутриглазного введения. В ноябре 2009 г. в научной литературе широко обсуждались случаи стерильного эндофтальмита, связанного в применении бевацизумаба вне показаний, тем не менее интравитреальные инъекции бевацизумаба проводятся некоторыми офтальмологами off-label («не по показаниям»).

Афлиберцепт («VEGF-ловушка») – рекомбинантный химерный белок. Он является мощным блокатором ангиогенеза, который блокирует все изоформы VEGF и обладает большим сродством, чем моноклональные антитела. Он имеет относительно длинный период полувыведения.

Единственным общепринятым методом лечения ДР и диабетического макулярного отека, эффективность которого доказана многоцентровыми исследованиями, является лазерная фотокоагуляция сетчатки. Установлено также, что принципиально важным условием успеха является ранее лазерное лечение [31].

Многоцентровое исследование ETDRS доказало эффективность фокальной лазеркоагуляции при фокальной, клинически значимом макулярном отеке. В то же время, по мнению многих исследователей, несмотря на проведенное лазерное лечение диффузного отека, прогноз в отношении зрительных функций плохой [2].

При непролиферативной стадии ретинопатии и отечной форме ДМ с фокальным отеком принята фокальная лазеркоагуляция сетчатки. Суть этой методики сводится к коагуляции всех «просачивающих» микроаневризмов или их групп, а также других источников просачивания типа интратретинальных микрососудистых аномалий (определяется по ФАГ). Коагуляты наносятся не ближе 500 мкм от центра макулы. При применении этой методики меньше страдает центральное поле зрения, а стабилизация или повышение зрительных функций, по данным разных авторов, колеблется от 73 до 87% [6].

При непролиферативной стадии ретинопатии и отечной форме ДМ с диффузным отеком применяется лазеркоагуляция по типу «решетки». При лечении этой формы ДР добиться регресса макулярного отека и стабилизации зрительных функций достаточно сложно, так как происходит генерализованное нарушение гемоторетинального барьера и лазеркоагуляция не может быть направлена на конкретный источник просачивания [6]. Используются коагуляты размером 100 мкм. При небольших зонах отека коагуляты помещаются на расстоянии в два диаметра коагулята друг от друга. При скоплениях микроаневризм внутри колец «твердых» экссудатов ожоги наносятся еще плотнее. Интенсивность воздействия при выполнении «решетки» меньше, чем при фокальной коагуляции [1].

Изучение причин низкой эффективности лазерного лечения, факторов, приводящих к снижению зрительных функций, а также поиск медикаментозных методов лечения, способных в короткие сроки и на длительное время ликвидировать отек, остается весьма актуальной задачей.

Литература

1. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия (тактика ведения пациентов) // Клиническая офтальмология. 2004. Т. 5. № 2. С. 85–88
2. Гацу М.В. Комплексная система функционально сберегающих лазерхирургических технологий лечения сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2008. – 50 с.

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