

УДК 617.735-002-02:616.633.66-053.2-07-08

ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА (ОБЗОР)

Н.А. Малышева, Т.Е. Потемина, кафедра патологической физиологии,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»

Малышева Нина Александровна – e-mail: nina-malish@mail.ru

Рассмотрены современные взгляды на патогенетический механизм развития диабетической ангио- и ретинопатии. Отмечены особенности развития данного осложнения у детей. Описаны клинические проявления, стадии и формы заболевания. Дан обзор наиболее перспективных методов диагностики и лечения. Сделан вывод о том, что для эффективного лечения этой тяжелой патологии необходимо использовать ретинопротекторные препараты на более ранней стадии ретинопатии, когда процент регресса осложнений более высок.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия у детей, патогенез, диагностика, лечение.

Pathogenesis of diabetic angiopathy and retinopathy has been observed in our investigations. The peculiarities of these complications in children have been registered. Clinical features, stages and types of retinopathy are described. We try to give a review of the promising methods of diagnosis and treatment of this disease. The treatment by retinoprotectors is especially effective in patients with early signs of retinopathy and angiopathy when the process is reversible.

Key words: diabetic retinopathy, children, pathogenesis, diagnosis, treatment

В настоящее время отмечается увеличение числа больных, страдающих сахарным диабетом 1-го типа (СД 1). По данным ВОЗ (2004) на планете насчитывается около 171 млн больных сахарным диабетом, а по прогнозу экспертов ВОЗ уже в 2025 году число лиц, страдающих этим заболеванием, составит около 300 млн человек [1]. На долю лиц с СД 1 в среднем приходится 5–10% от общего числа больных СД и пик заболеваемости в возрасте от 10 до 20 лет. По данным Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету (1999) продолжительность жизни больных при развитии патологии в детском возрасте составляет около 30 лет (50% от нормы). В связи с пожизненным характером, заболевание имеет следующие стадии [2]: компенсация, декомпенсация, ремиссия и крайние формы – диабетическая, гипогликемическая комы. Основным патогенетическим действием СД 1 на организм человека является абсолютный дефицит инсулина. Основным клиническим проявлением патогенеза СД 1 в наибольшей мере проявляется нарушение инсулиновой регуляции обмена глюкозы, жиров и аминокислот, связан-

ных с энергетическим обменом. При недостатке инсулина нарушаются все виды обмена. Избыток глюкозы в крови приводит к образованию гликированного гемоглобина. HbA1c, благодаря резистентности 2,3-дифосфоглицерофосфатаз, из-за присутствия в местах его фиксации в гемоглобине молекулы глюкозы, обладает высоким сродством к кислороду, что способствует нарушению оксигенации и находит конечное выражение в развитии тканевой гипоксии, что в свою очередь в клинике проявляется развитием микроангиопатий. При исследовании Экгардта Р.Д. (1997) [3] у больных сахарным диабетом 1-го типа по истечении болезни более 5 лет отмечено нарушение системы гемостаза в сторону повышения прокоагулянтного потенциала, что влечёт за собой нарушение гемодинамики. Также у больных сахарным диабетом усиливается превращение глюкозы в инсулин по независимому пути – сорбитоловому, и интенсивность этого пути значительно возрастает (до 10%). Сорбитол очень медленно обменивается во всех тканях, за исключением печени, что и приводит к его тканевой

аккумуляции при длительной гипергликемии. Накопление в высоких концентрациях сорбитола и фруктозы при сахарном диабете в эритроцитах, пероцитах, хрусталике, спинномозговой жидкости, нервах и неспособность этих соединений диффундировать через клеточную мембрану является биохимической основой развития ряда осложнений СД: катарактогенеза, ретинопатии, полинейропатии и нефропатии. При инсулиновой недостаточности происходит усиление распада липидов жировой ткани, что приводит к резкому увеличению концентрации свободных жирных кислот в крови. Недостаточное поглощение глюкозы снижает её утилизацию и, как следствие, 80% энергетического голодания организм восполняет за счёт окисления свободных жирных кислот (СЖК), что приводит к накоплению побочных продуктов распада кетонных тел. В процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ) образуются липоперекиси – неустойчивые вещества, легко подвергающиеся превращениям с образованием более устойчивых продуктов: альдегидов, кетонов и др. Эти вещества приводят к нарушениям функций мембран и метаболизма в целом [4]. За последние годы проведено много исследований по нарушению перекисного окисления липидов при СД 1 [5]. Согласно данным литературы [6] установлено, что уже в дебюте СД 1 в эритроцитарных мембранах имеет место ПОЛ. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о значении нарушений липидного обмена в патогенезе диабетической микроангиопатии при СД 1. Большинство авторов называют гиперлипидемию одним из ведущих факторов риска развития диабетической ретинопатии [7]. Увеличение продолжительности жизни больных сахарным диабетом вывело на первый план проблему поздних осложнений болезни, число которых увеличивается с увеличением длительности диабета. Среди поздних осложнений СД первое место по частоте занимают сосудистые ангиопатии. Диабетические ангиопатии включают в себя поражение крупных артерий, сосудов среднего калибра (макроангиопатии), а также микроциркуляторного русла (МЦР) – капилляров, артериол и венул (микроангиопатии). Диабетическая ретинопатия (ДР) – одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета, приводящее к ранней инвалидизации больных. Она относится к поздним сосудистым осложнениям СД и занимает одно из первых мест среди причин, приводящих к полной потере зрения. У больных СД 1 поражения глаз связано с развитием гемодинамических и морфологических изменений в сосудах МЦР [8], характеризующихся дистрофическими изменениями эндотелиоцитов, а в дальнейшем нарушении избирательной проницаемости сосудистой стенки для белков плазмы крови, активацией перицитов и новообразованием несостоятельных сосудов. Клинические проявления микроангиопатий появляются в течение 1 года или нескольких месяцев после дебюта СД 1 и даже при наличии лишь нарушенной толерантности к глюкозе [9]. При СД 1 микроангиопатии глаза проявляют себя клинически только по истечении опре-

делённого срока, обычно это 3–5 лет, а по истечении этого срока в 4% случаев развивается пролиферативная стадия ретинопатии, приводящая к слепоте [10]. Хроническая гипергликемия, снижение синтеза гликозаминогликанов, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и генетические факторы, модулирующие скорость прогрессирования ангиопатий [11], также являются патогенетическими звеньями в развитии диабетической ангио- и ретинопатии. По данным литературы [12, 13] отслежены показатели изменений обменных процессов, которые показывают критическое состояние организма при развитии осложнений. Эти изменения проявляют себя либо в момент проявления клинически осложнения, либо предшествуют ему. Доказана значимость нарушений липидно-транспортной системы сыворотки крови и уровня компенсации углеводного обмена на развитие диабетической ретинопатии. При этом отсутствуют исследования временной связи влияний данных нарушений на развитие ретинопатии у детей, больных сахарным диабетом 1-го типа от дебюта заболевания до изменений на глазном дне. Развитие этого осложнения не всегда коррелируется со степенью компенсации углеводного и липидного обменов, длительностью сахарного диабета. Изучение этой проблемы позволит точнее сформировать диагностику, профилактику и тактику лечения диабетической ретинопатии у детей. Ранее считалось, что у детей диабетическая ретинопатия, как правило, длительное время себя не проявляет, и к педиатрической практике отношения имеет в меньшей степени, чем другие осложнения. До недавнего времени развитие поздних осложнений, таких как ДР, у детей и подростков считалось редким случаем. Но улучшенная диагностика (ангиография сосудов глазного дна, использование фундус камеры и т. д.) и более пристальное внимание к этой теме показывают обратное, количество осложнений на глаза маленьких пациентов с каждым годом возрастает [14]. Скрининг диабетических осложнений у детей с ИЗСД показал, что даже при небольшой длительности заболевания у детей (в среднем 4,1 года) ДР была выявлена у 4,5% обследованных [15]. Исследования показывают, что при длительности диабета до 5 лет микроаневризмы выявляются на глазном дне у 20% детей с ИЗСД; при длительности СД 5–10 лет у 60% пациентов диагностирована начальная ретинопатия; после 10 лет количество больных с ретинопатией увеличивается до 80–90%, пролиферативная ретинопатия встречается у 10% подростков [16, 17]. Патогенез диабетической ретинопатии до сих пор окончательно не выяснен. Подчеркивается многофакторность патогенеза ДР, в частности выделяют биохимические, эндокринные и гемодинамические компоненты.

Пусковым механизмом биохимического компонента является гипергликемия, отрицательно влияющая на инсулиннезависимые клетки (эндотелиоциты и перициты). Повышенная концентрация глюкозы в клетках в присутствии фермента альдозоредуктазы обуславливает развитие ее метаболизма

по полиоловому пути с образованием фруктозы и сорбитола. Накопление сорбитола приводит к нарушению осмотического и электролитного баланса, к отеку, нарушению структуры и функции клетки [18, 19]. Полагают, что этот механизм играет существенную роль в гибели перicyтов, нарушении функции капиллярного эндотелия и его частичной утрате [20]. Также гипергликемия приводит к неферментативному гликозилированию белков, угнетению антиоксидантной защиты, активации ПОЛ и опосредовано повышает тромбоцитическую активность тромбоцитов и инициирует фибринолитические расстройства [21]. Перicyты с множеством тонких нитей из мембранного материала располагаются во внутреннем слое базальной мембраны капилляра сетчатой оболочки и укрепляют механическую структуру капилляра, участвуют в ауторегуляции капиллярного кровотока. Bloodworth, при сахарном диабете, часто находил нарушение целостности этих тонких нитей базальной мембраны капилляра сетчатой оболочки [22], что также, как и потеря перicyтов, способствует атонии капилляров и образованию микроаневризм. Эндотелий ретинальных сосудов является главной структурой в системе гематоофтальмического барьера, на местном уровне поддерживает гемокциркуляцию в соответствии с потребностями нервной сетчатки, регулирует активность тромбоцитов, предупреждает пристеночное отложение фибрина и образование внутрисосудистых тромбов. В связи с биохимическими нарушениями, возникающими из-за метаболического дисбаланса и непосредственного токсического действия глюкозы, развивается «окислительный стресс», повышается содержание свободных радикалов. Развивается тканевая (ретинальная) гипоксия, которая играет ведущую роль в патогенезе ДР [23]. Дефицит инсулина в крови больных СД увеличивает способность эритроцитов образовывать внутрисосудистые изменения, а также изменения в белковых фракциях сыворотки крови. Повышенная вязкость приводит к нарушению текучести крови в системе микроциркуляции, способствует возникновению истинного капиллярного стаза, вызывая дальнейшие необратимые явления в сосудах сетчатки [24]. Усиливается кровоток, что в совокупности с гемореологическими изменениями крови приводит к повреждению эндотелиальных клеток. Изменение или частичная потеря эндотелиальных клеток вызывает повышение ретинальной капиллярной проницаемости. Протеин свободно просачивается в поверхностные и глубокие слои сетчатки, что способствует формированию мягких и твердых экссудатов. Одновременно происходит отложение фибрина на сосудистой стенке – гликирование. Этим стимулируется активность коллагеназы и накопление гиалина, возникают перекрестные связи между белками, что обуславливает потерю васкулярной эластичности. Также уменьшается способность к регуляции ретинального кровотока, впоследствии к этому присоединяется венозный застой в системе глаза. Выше перечисленные гемодинамические нарушения включают в себя ускорение,

затем замедление скорости ретинального кровотока, прогрессирующее повышение проницаемости ретинальных сосудов параллельно с прогрессированием тяжести ретинопатии [25]. Усилению процессов свободнорадикального окисления и развитию метаболического ацидоза отводится немаловажная роль в патогенезе ДР [26]. У больных сахарным диабетом происходит интенсификация перекисного окисления липидов в сетчатке и пигментном эпителии с образованием избыточного количества свободных радикалов, приводящих к дестабилизации и последующей деструкции клеточных [27]. Свободнорадикальные процессы вызывают повреждение и разрушение фоторецепторов и связанных с ними клеток пигментного эпителия. Ацидоз, в свою очередь, также может приводить к развитию дистрофических и атрофических изменений клеточных элементов [28]. Все клеточные деструкции приводят к прорыву внутреннего гематоретинального барьера, который вторичен по отношению к анатомическим повреждениям на уровне клеток эндотелия капилляров: нарушение функционирования систем межклеточных капилляров или повреждения эндотелия, вызванные локальной гипоксией прилегающей ткани сетчатки или осмотическим стрессом. Повышение проницаемости капилляров и гемодинамические нарушения предшествуют структурным изменениям стенки капилляров. Таким образом, современные представления о патофизиологии диабетического поражения сетчатки позволяют выделить основные подходы к диагностике и лечению при диабетической ретинопатии. Предшествующие клиническим проявлениям гемодинамические расстройства можно зарегистрировать, используя реоофтальмографию, ультразвуковую и лазерную доплерографию глазных артерий [29]. В связи с тем, что одним из главных патогенетических компонентов развития диабетической ретинопатии являются гемодинамические расстройства, безусловный интерес представляют эти объективные методы, характеризующие состояние гемодинамики глаза. Так как общеизвестно, что даже компенсация уровня СД не обеспечивает приостановления тех каскадных реакций в микроциркуляторном русле сетчатки, которые неизбежно приводят, как правило, к слобовидению или слепоте. Установлено, что больные СД с минимальной ретинопатией или её отсутствием уже страдают от нарушения функции крупных сосудов, питающих глаз [30]. В литературе встречаются публикации, посвященные изучению кровотока глазничной артерии, в том числе и при ДР у детей, больных СД 1 [31]. На начальных этапах ангиоретинопатии происходит микротромбирование капилляров, возникают неперфузируемые микрососуды. Это приводит к увеличению скорости кровотока в суженных капиллярах, что согласуется с законами гемодинамики. Из-за повышения давления на сосудистую стенку и гибели перicyтов она истончается, возникают аневризматические выпячивания, формируются коллатерали. На этом этапе, возможно, некоторое снижение скорости кровотока. В последующем стенка сосуда становится несостоятельной,

плазма и эритроциты выходят за пределы капилляра. Появляется большое количество запустевших капилляров, и скорость кровотока существенно падает. Динамика показателей скорости кровотока по сосудам глаза и орбиты (от активации – к угнетению по мере декомпенсации диабета), по-видимому, соответствует общебиологическим адаптационным реакциям [32]. По данным других авторов, полной корреляции между офтальмоскопическими проявлениями при развитии ретинопатии и результатами ангиографии и доплерографии получить не удалось [33]. Но практически не нашёл широкого применения у больных СД детей и подростков для ранней диагностики диабетической ретинопатии такой высокоинформативной, неинвазивной и относительно недорогой метод исследования, как ультразвуковая доплерометрия. Офтальмологический аспект проблемы связан не только с активным участием окулистов в ранней диагностике и контролем над течением СД, но и с задачей предупреждения и повышения эффективности лечения такого тяжёлого и распространённого проявления болезни, как диабетическая ретинопатия (ДР), которая является в настоящее время одной из главных причин слепоты в 13% случаев [34]. В литературе опубликовано большое количество исследований по лекарственному лечению ДР [35, 36]. Проведено большое количество исследований по изучению эффективности различных препаратов у пациентов с ДР. Мировая практика выделяет несколько групп препаратов, наиболее перспективных при ДР: блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, ингибиторы протеинкиназы С, аналоги соматостатина, глитазоны, антилипидемические средства [37]. Вместе с тем, несмотря на большое количество исследований, проблема лекарственного лечения ДР остаётся открытой и нуждается в дальнейшем изучении. Поскольку возможен регресс начальных проявлений диабетических осложнений при достижении компенсации углеводного обмена, их ранняя диагностика и своевременная стабилизация местного метаболизма путём применения патогенетически обоснованных лекарственных средств являются средством профилактики прогрессирования диабетической ретинопатии. Особенно это актуально у детей и лиц молодого возраста, так как позволяет продлить работоспособный период и в будущем улучшить качество жизни пациентов. Таким образом, из вышесказанного следует, что актуальным на данный момент в офтальмологии и детской эндокринологии является ранняя диагностика ретинопатии, возможность выделения детей в группы риска по ретинопатии для своевременной регистрации изменений на глазном дне и возможности применить способы лечения уже на ранней стадии, а в идеале предотвратить проявления осложнений. Множество вариантов лечения ретинопатии и возможностей остановить процесс прогрессирования на раннем этапе, когда функция органа зрения у молодых пациентов не страдает, и отсутствие высокого процента результатов побуждает искать новые методы лечения и профилактики такого осложнения, как ретинопатия.



ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. //Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 4. № 3. С. 31–37.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет М.: Универсум паблишинг. 2003. 456 с.
3. Эгард В.Ф., Тарасова Л.Н., Слободенюк Н.И. и др. Комплексное лечение диабетической ретинопатии. Кн.: Первый российский диабетологический конгресс. М. 1998. 363 с.
4. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Менщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Маик Наука/Интерпериодика. 2001. 343 с.
5. Приступок А.М., Боднар Л.Н. Клиническая оценка показателей перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом. //Врачебное дело. 1983. № 10. С. 79–81.
6. Субботина Т.Н., Титова Н.М., Савченко А.А. Содержание малонового диальдегида и особенности проницаемости эритроцитарных мембран у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом в зависимости от продолжительности и уровня компенсации заболевания. Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: Материалы итоговой научно-практической конференции Института медицинских проблем Севера СО РАМН. Красноярск. 2002. С. 197–199.
7. Канцельсон Л.А., Форофонов Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. М.: Медицина. 1990. С. 43–82.
8. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина. 1996. С. 240.
9. Кондратьев Я.Ю., Носиков В.В., Дедов И.И. Полиморфные генетические маркеры и сосудистые осложнения сахарного диабета. //Проблемы эндокринологии. 1998. Т. 44. № 1. С. 43–51.
10. Klein R.B., Klein E.K., Moss S.E., David M.D. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. //Kugler publications-Amsterdam-Berkley. 1987. P. 47–49.
11. Кондратьев Я.Ю., Носиков В.В., Дедов И.И. Полиморфные генетические маркеры и сосудистые осложнения сахарного диабета. //Проблемы эндокринологии. 1998. Т. 44. № 1. С. 43–51.
12. Волчегорский И.А., Харченкова Н.В. Содержание продуктов ПОЛ, α-токоферола и церулоплазмينا в крови больных с сосудистыми осложнениями инсулинозависимого сахарного диабета. //Клин. лаб. диагностика. 2003. № 4. С. 13–15.
13. Канцельсон Л.А., Форофонов Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. М.: Медицина. 1990. С. 43–82.
14. Дедов И.И. Сахарный диабет: ретинопатии. М.: Медицина. 2001. С. 230–241.
15. Дедов И.И., Лебедев Н.Б., Сунцов Ю.И. и др. //Пробл. эндокринол. 1996. № 5. С. 3–7.
16. Algreve P. Acta paediatr. 1994. V. 83. № 3. 341 p.
17. Becker D. J. IDF Bull. 1996. V. 41. № 9. P. 34–39.
18. Канцельсон Л.А., Форофонов Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. М.: Медицина. 1990. С. 43–82.
19. Yanoff M., Duker J.S. eds. Ophthalmology. St. Louis. 1999.
20. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в диабетологию. М.: Издательство Берг. 1996. 200 с.
21. Дудникова Л.К. Диабетическая офтальмопатия: глазной диабетический синдром. Кн.: Актуальные вопросы офтальмологии. Московская офтальмологическая клиническая больница. Часть 1. М. 1996. С. 199–204.
22. Лекишвили В.П., Скотт Д.Дж. Диабетические ретинопатии. М.: Медицина. 1968. 43 с.
23. Little J. Diabetic Retinopathy. New York: Thieme. 1983. 396 p.
24. Бахрытдинова Ф. А. Автореф. «Гемореологические нарушения у больного с диабетическими ретинопатиями». Кафедра глазных болезней. Второй Ташкентский государственный медицинский институт. 1996.
25. Нероев В.В., Максимов И.Б. Использование препарата ретиналамин в комплексном лечении больных с диабетической ретинопатией. М. 2007.
26. Комаров Ф.И., Нестеров А.П., Марголис М.Г., Бровкина А.Ф. Патология органа зрения при общих заболеваниях. М. 1982.
27. Гаджиев Р.В. Офтальмохирургия. 1992. № 2. С. 48–51.
28. Солдатова А.М. Роль свободнорадикальных, окислительно-восстановительных процессов и видимого света в патогенезе склеротической макулодистрофии. //Офт. журн. 1992. № 5–6. С. 273–278.
29. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина. 1999. С. 292–293.

30. Светличная И.В., Эггард В.Ф. Цветная ультразвуковая доплерография сосудов глаза и орбиты пациентов с сахарным диабетом. //Клиническая офтальмология, прилож. РМЖ. 2005. 6. № 3. С. 115–117.

31. Little J., Jack R., Patz A. (Edd.) Diabetic retinopathy. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. 1983. 250 p.

32. Неудухин Е.В. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков (мифы или реальность). Патология сосудов головы и шеи у детей и подростков. Материалы Всероссийского симпозиума 2003, сентябрь, 19–20. Москва. 2003. С. 96–99.

33. Мельникова М.Б., Делягин В.М., Волков И.Э. Состояние глаза при сахарном диабете 1-го типа у детей. Российская детская клиническая больница. Москва. Россия. Медицинская информационно-консультационная система. С. 116.

34. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты. Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51. № 3. С. 22–32.

35. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. М.: Медицина. 1994.

36. Дедов И.И. Диагностика, лечение и профилактика диабетических осложнений у детей и подростков. М.: Медицина. 1997. С. 25–28.

37. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами α -липоевой кислоты. //Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51. № 3. С. 22–32.