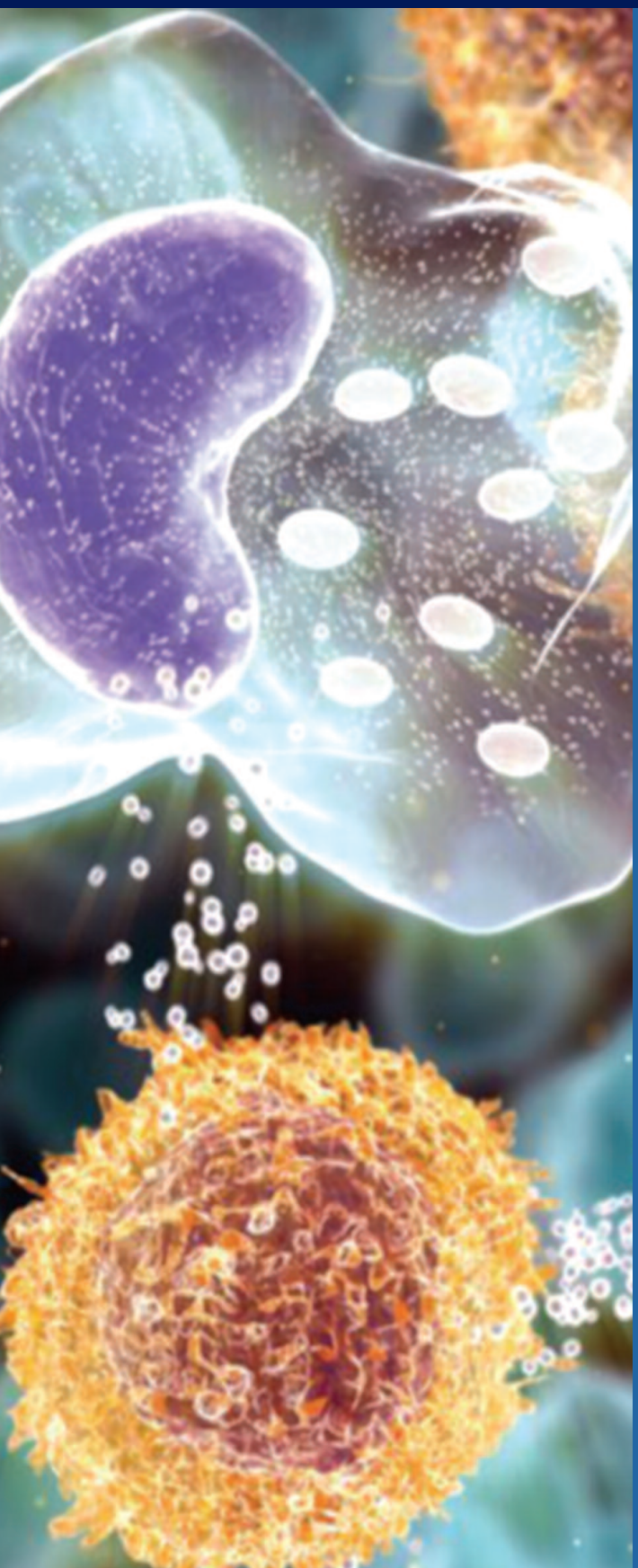
№12 | том 14 | 2012

ISSN2075-1753

CONSILIUM MEDICUM [ЭНДОКРИНОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Сахарный диабет типа 2: легко ли предупредить и можно ли вылечить?

Своевременное начало инсулинотерапии при сахарном диабете типа 2

Возможности профилактики микрососудистых осложнений

Анализ эндокринологической помощи пациентам с сахарным диабетом типа 2 на амбулаторном этапе

Сосудистые поражения нижних конечностей при сахарном диабете

Выбор терапии болевых форм диабетической полинейропатии нижних конечностей

Диабетическая ретинопатия

Визуализация данных самоконтроля гликемии

Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у больных диабетом

Лечение диффузного эутиреоидного зоба

Профилактика дефицита йода в питании на постоянной основе

Эндокринные последствия лечения злокачественных опухолей мозга у детей

MEDIA MEDICA

Диабетическая ретинопатия: современные подходы к ведению пациентов

Ф.Е.Шадричев
Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

Сахарный диабет (СД) и его осложнения являются одной из важнейших медико-социальных и экономических проблем современного здравоохранения. В структуре инвалидности и смертности пациентов, страдающих СД, лидирующее положение занимают его поздние осложнения. Диабетическая ретинопатия – специфичное сосудистое осложнение СД, является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии.

В 1851 г. H. von Helmholtz создал прямой офтальмоскоп, что привело к перевороту в диагностике заболеваний глазного дна. С этого момента стали появляться сообщения с описанием различных изменений сетчатки, в том числе и при общих заболеваниях. В 1855 г. E.Jaeger стал первым, кто обнаружил и впоследствии описал изменения в макулярной области сетчатки у больного СД [16]. Однако о новых наблюдениях не было известно вплоть до 1869 г., когда H.Noyes опубликовал статью, указывающую, что существует связь между СД и изменениями в центральных отделах глазного дна [27]. Его данные были подтверждены в работе E.Nettleship, который в 1872 г. с помощью гистологического исследования обнаружил кистозную дегенерацию макулы у больных СД [26]. В 1877 г. он же совместно с S.Mackenzie опубликовал статью, где подробно описал изменения сетчатки диабетического генеза [22]. В 1876 г. W.Manz описал тракционную отслойку сетчатки и кровоизлияние в стекловидное тело при пролиферативной диабетической ретинопатии, названной им пролиферативным ретинитом [23].

Диабетические поражения сетчатки (пролиферативная ретинопатия и макулярный отек) и в настоящее время являются основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах и третьей по частоте причиной снижения зрения у лиц старше 65 лет (после возрастной макулодистрофии и глаукомы) [32, 33]. Слепота у больных СД наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции.

По данным WESDR[1], пролиферативная ретинопатия встречалась у пациентов с СД типа 1 (СД 1) в 23% случаев. Ее частота зависела от длительности диабета – через 20 лет от начала основного заболевания почти у 1/2 больных выявлялись пролиферативные изменения. Распространенность макулярного отека увеличивалась с тяжестью ретинопатии и с длительностью СД. Так, у пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией макулярный отек выявлялся в 2–6, с препролиферативной – в 20–63, а с пролиферативной ретинопатией – в 70–74% случаев. У пациентов с СД 1 длительностью менее 5 лет макулярный отек не находили, а со стажем 20 и более лет он диагностировался в 29% случаев. У лиц, страдающих СД типа 2 (СД 2), распространенность макулярного отека была в пределах от 3% – при стаже заболевания менее 5 лет, до 28% – при длительности диабета более 20 лет. У пациентов с СД 2 на инсулинотерапии макулярный отек выявлялся чаще (15%), чем среди больных, получавших таблетированные сахароснижающие препараты (4%) [19–21]. В исследовании EURODIAB[2] общая распространенность пролиферативной ретинопатии была меньше – 10,3%. При этом частота пролиферативных изменений также увеличивалась с длительностью СД, достигая 37,0% после 30 лет от его начала [29]. В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге, пролиферативная ретинопатия выявлялась в 7,9% случаев, причем у 46,5% пациентов с выявленной пролиферацией определялся высокий риск значительной потери зрения. Следует подчеркнуть, что распространенность факторов риска была различна у лиц с СД 1 и 2 (53,3 и 37,5% соответственно). Удельный вес тяжелых форм диабетической ретинопатии (пре- и пролиферативной) также зависел от типа и длительности СД и достигал своего максимума – 70,3% – у пациентов с СД 1 (длительность – 20–30 лет) и 48,0% при СД 2 (длительность – 6–10 лет). У больных СД 1 макулярный отек наблюдался в 15,8%, среди пациентов с СД 2 – в 10,2% (клинически значимый отек в 7,3 и 4,7% соответственно). При сравнении распространенности макулярного отека у лиц с разными типами СД и выявленной ретинопатией данные были следующими: у пациентов с СД 1 макулярный отек определялся в 23,6% случаев, с СД 2 – в 24,3% [1].

Классификация и клиника диабетической ретинопатии

Существует множество классификационных систем диабетических поражений сетчатки, которые могут значительно отличаться друг от друга. При этом необходимо помнить, что, независимо от применяемой классификации, морфологически патологический процесс делится на две стадии, характеризующиеся отсутствием или наличием пролиферации: непролиферативная и пролиферативная диабетическая ретинопатия. Однако в клинической практике целесообразно выделять три стадии диабетической ретинопатии:

- непролиферативная;
- препролиферативная;
- пролиферативная.

Препролиферативная стадия диабетической ретинопатии стала активно внедряться в различные классификации в начале 1990-х годов, после того, как было доказано, что именно лазерная коагуляция сетчатки является основным (а на тот момент единственным) способом лечения поражений глазного дна диабетического генеза. Эта стадия была выделена для того, чтобы показать, когда нужно начинать лечение для предотвращения развития пролиферации.

При осмотре глазного дна на стадии **непролиферативной ретинопатии** выявляются следующие основные патологические изменения (рис. 1):

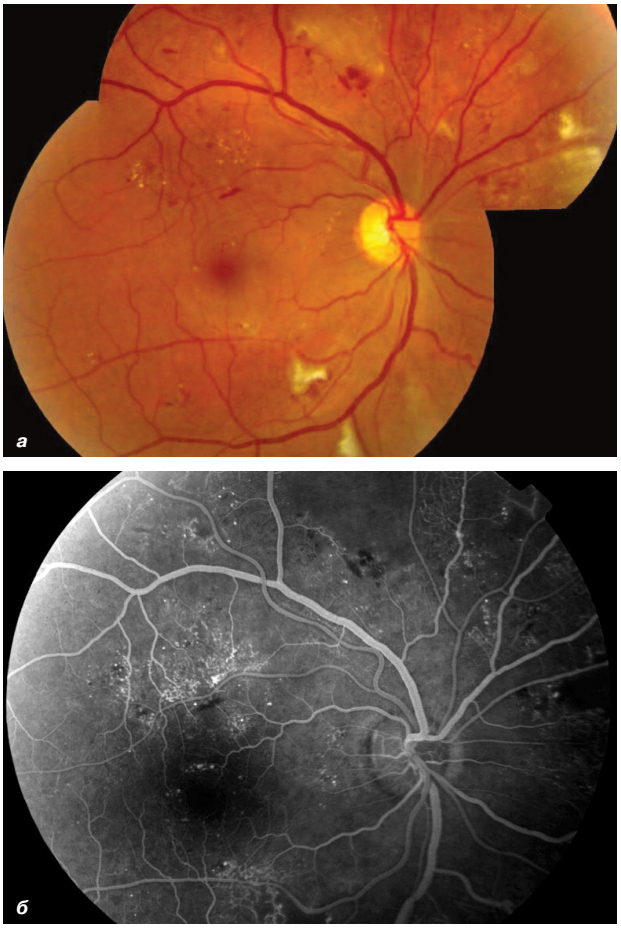
- микроаневризмы – локальные расширения ретинальных сосудов, с которыми связана избыточная проницаемость в центральных отделах сетчатки, приводящая к макулярному отеку;
- кровоизлияния, которые могут быть различной формы в зависимости от того, в каких слоях сетчатки они расположены (штрихообразные – в поверхност-

[1]WESDR – Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy (Висконсинское эпидемиологическое исследование диабетической ретинопатии).

[2]EURODIAB – EURODIAB IDDM Complications Study (Европейское исследование осложнений инсулинозависимого СД).

Рис. 1. Непролиферативная ретинопатия: *а* – цветная фотография; *б* – ФАГ.

Рис. 2. Препролиферативная ретинопатия: *а* – цветная фотография; *б* – ФАГ.



ных слоях, в виде небольших точек или пятен округлой формы – в глубоких слоях сетчатки);

• «твердые» экссудаты – липидные отложения желтоватого цвета, локализующиеся, как правило, по границе ретинального отека и приводящие (если они располагаются в центре макулярной зоны) к значительному снижению зрения;

• «мягкие» экссудаты – представляют собой зону фокальной ишемии сетчатки;

• отек сетчатки – является наиболее важным элементом непролиферативной ретинопатии, который ответственен за потерю центрального зрения у больных СД.

На стадии **препролиферативной ретинопатии** дополнительно появляются венозные аномалии (выраженное расширение вен, неравномерность их калибра, извитость, сосудистые петли) и интраретинальные микрососудистые аномалии (рис. 2). Интраретинальные микрососудистые аномалии – это шунты, открывающиеся в ответ на ишемию сетчатки. Активизация шунтов является одним из защитных механизмов, при помощи которых организм пытается справиться с нарастающим нарушением перфузии сетчатки. Однако вместо улучшения кровотока происходит его дальнейшее ухудшение за счет того, что кровь начинает сбрасываться в систему шунтов в обход зон ишемизированной сетчатки, приводя к нарастающему снижению перфузии (феномен «обкрадывания»). Поэтому выраженность этих патологических элементов напрямую связана с риском развития пролиферативной диабетической ретинопатии.

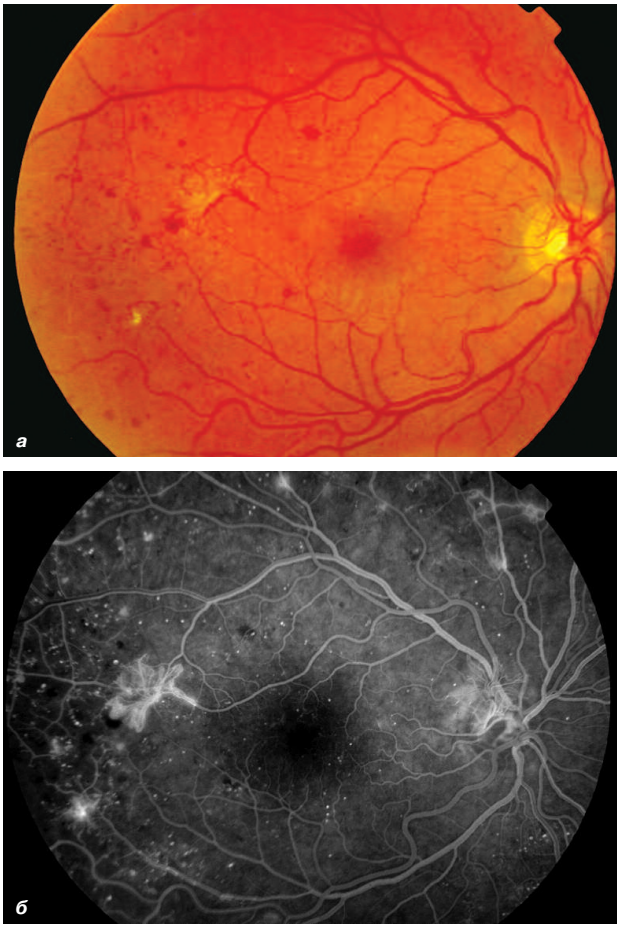
Пролиферативная ретинопатия характеризуется двумя основными компонентами – сосудистой (*неоваскуляризация*) и соединительнотканной (*фиброз*) пролиферацией (рис. 3). Офтальмоскопически выявляются новообразованные сосуды, растущие по задней поверхности стекловидного тела. Несостоятельность стенки новообразованных сосудов ведет к частым кровоизлияниям, как *преретинальным* (кровоизлияния, находящиеся перед сетчаткой и ограниченные задней поверхностью стекловидного тела), так и *витреальным* (кровоизлияния в стекловидное тело). Рецидивирующие кровоизлияния и происходящее вследствие этого рубцевание задних отделов стекловидного тела ведут к образованию патологических витреоретинальных сращений, которые могут вызвать *тракционную отслойку сетчатки*. В дальнейшем возможно разрастание новообразованных сосудов по радужной оболочке (*рубеоз*) и в углу передней камеры, который является зоной оттока внутриглазной жидкости, что приводит к развитию *неоваскулярной глаукомы*.

Неоваскулярная глаукома – это вторичная глаукома, обусловленная пролиферацией новообразованных сосудов и фиброзной ткани в углу передней камеры и на радужке. В ходе своего развития такая фиброваскулярная мембрана сокращается, что приводит к формированию больших по протяженности гониосинехий (спаек в углу передней камеры) и к некупируемому повышению внутриглазного давления.

Поражение области желтого пятна при СД называется диабетической макулопатией. Она может развиваться при любой стадии заболевания и представляет собой одну из основных причин снижения зрения. Выделяют две основные клинические формы макулопатии: отечная и ишемическая.

Отечная макулопатия связана с локальной диффузией из микроаневризм или измененных сосудов, а также нарушенной способностью пигментного эпителия сетчатки реабсорбировать жидкость, накапливающую-

Рис. 3. Пролиферативная ретинопатия: *а* – цветная фотография; *б* – ФАГ.



ся в сетчатке, и транспортировать ее в подлежащие капилляры сосудистой оболочки. В развитии диабетического макулярного отека основную роль играет прорыв внутреннего гематоретинального барьера, который вторичен по отношению к анатомическим повреждениям на уровне клеток эндотелия капилляров (нарушению функционирования систем межклеточных контактов или повреждению эндотелия), вызванным локальной гипоксией сетчатки, осмотическим стрессом и повышенной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста – VEGF[3] и провоспалительных цитокинов.

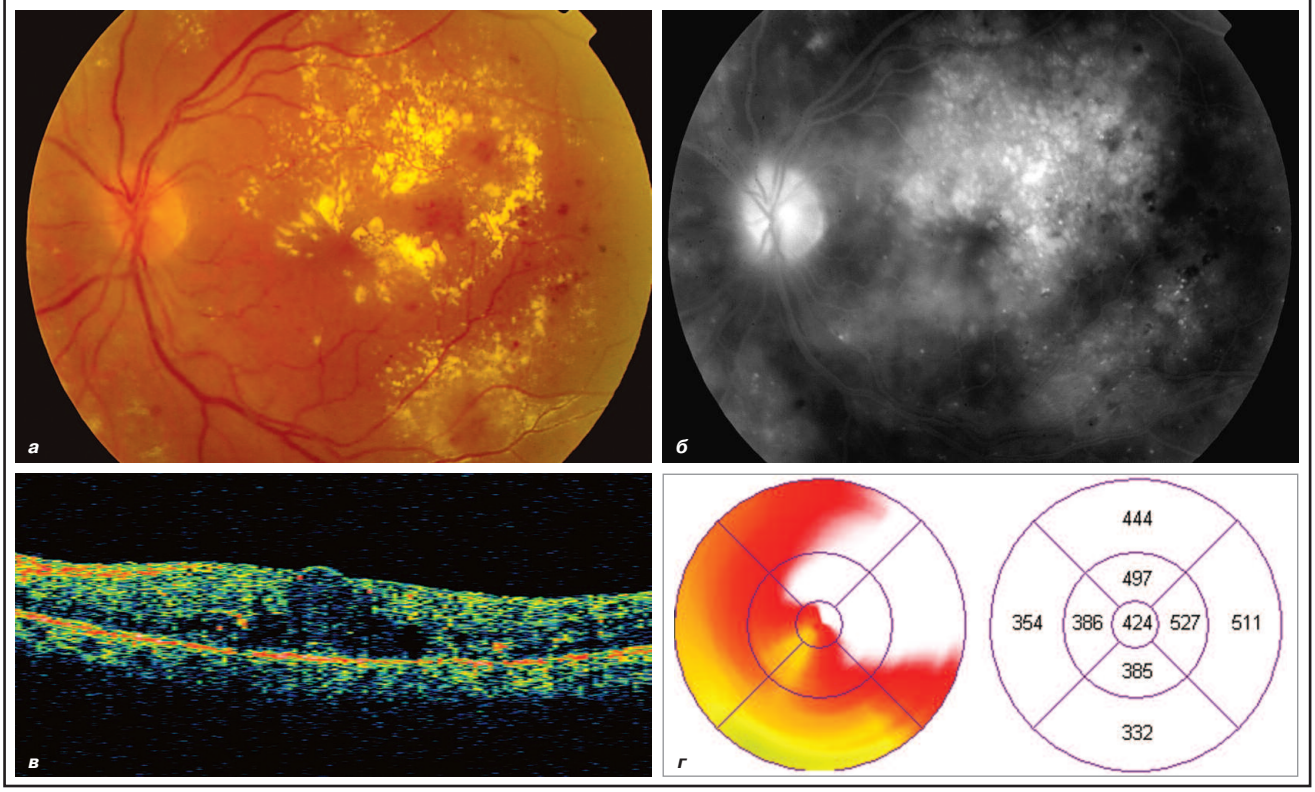
При осмотре глазного дна выявляется утолщение сетчатки в макулярной зоне и отложение липидных экссудатов. Длительно существующий макулярный отек может приводить к кистозным изменениям сетчатки с формированием прозрачных микрокист (рис. 4).

Оценивая влияние различных факторов на возникновение макулярного отека, необходимо учитывать не только местные, но и системные факторы (компенсация СД, уровень артериальной гипертензии – АГ, степень выраженности дислипидемии, наличие и тяжесть нефропатии).

Ишемическая макулопатия связана с резким нарушением кровотока в центральных отделах сетчатки и дает наихудший прогноз в отношении зрения. Проявляется ишемическими «тонкими» отеками. Диагноз ставится на основании биомикроскопии сетчатки и флюоресцентной ангиографии – ФАГ (рис. 5).

Диабетическая папиллопатия характеризуется преходящим отеком диска зрительного нерва, наличием «мягких» экссудатов и ретинальных геморрагий в поверхностных слоях сетчатки по краю диска зрительного нерва. Она может возникать у пациентов с длительным течением СД (особенно при СД 1). Патогенез диабетической папиллопатии до конца неясен (возможно, она является одним из проявлений транзиторной ретинопатии и связана с резким снижением уровня гликe-

Рис. 4. Макулярный отек: *а* – цветная фотография; *б* – ФАГ; *в*, *г* – томограмма макулярной области. Отмечается активное накопление красителя, утолщение сетчатки и кистозные изменения.



[3]VEGF – vascular endothelial growth factor.

мии). Течение обычно доброкачественное, и специфического лечения не требуется. Диагноз ставится на основании биомикроскопии сетчатки, периметрии, оптической когерентной томографии и ФАГ.

Снижение остроты зрения при диабетическом поражении сетчатки происходит в результате трех основных причин: макулопатии, кровоизлияний и тракционной отслойки сетчатки.

Быстрое снижение уровня сахара крови может привести к развитию **транзиторной ретинопатии**. Этот необычный клинический феномен встречается после быстрого снижения уровня гликемии у пациентов, у которых ранее наблюдалась выраженная декомпенсация СД (интенсификация инсулинотерапии у больных СД 1, перевод больных СД 2 на инсулинотерапию, постановка инсулиновой помпы, трансплантация поджелудочной железы). Развитием транзиторной диабетической ретинопатии также можно объяснить встречающееся в отдельных случаях значительное ухудшение состояния сетчатки при беременности, т.е. в ситуации, когда женщины часто стремятся улучшить компенсацию СД. Возможно, это связано с тем, что в условиях гипергликемии происходит значительное усиление ретинального кровотока. Резкое снижение уровня сахара крови приводит к его замедлению, что при наличии грубых структурных изменений ретинальных сосудов усиливает ишемизацию сетчатки (транзиторная ретинопатия характеризуется появлением большого количества «мягких» экссудатов и ретинальных геморрагий). Причина этого, возможно, кроется в связанном с гипергликемией повышенном синтезе сосудорасширяющих простагландинов, поддерживающем перфузию сетчатки даже в тех случаях, когда имеются значительные изменения капилляров. Предполагается, что при достижении хорошей компенсации СД синтез сосудорасширяющих простагландинов снижается, а следовательно, уменьшается стимул для усиленного кровотока через сохранившиеся капилляры, что приводит к ишемии, за которой (крайне редко) могут следовать пролиферативные изменения. Течение обычно доброкачественное, лазеркоагуляция сетчатки, как правило, не требуется. Изменения подвергаются обратному развитию в течение нескольких месяцев (рис. 6). Диагноз ставится на основании биомикроскопии сетчатки и анамнестических данных (быстрое снижение уровня гликемии).

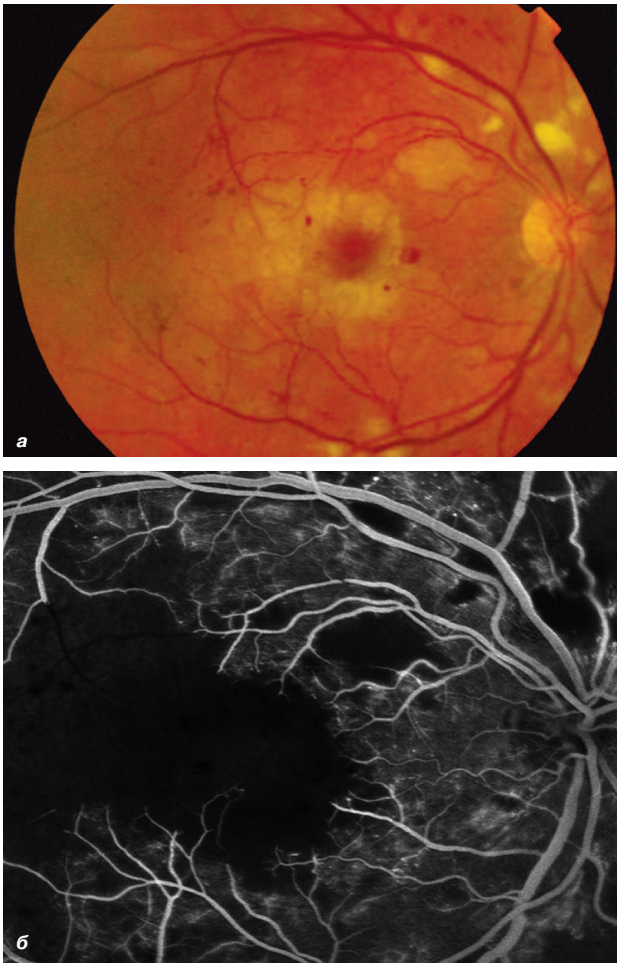
Диагностика диабетической ретинопатии

Следует учитывать, что даже далеко зашедший процесс, в подавляющем большинстве случаев приводящий (при отсутствии лечения) к слепоте, может протекать бессимптомно – пациенты не догадываются о наличии у них такого грозного осложнения вплоть до снижения зрения, которое на этих стадиях часто необратимо. Поэтому диагностика диабетической ретинопатии должна быть направлена на выявление начальных изменений, что особенно важно, принимая во внимание наличие в арсенале современной офтальмологии такого эффективного метода сохранения зрения при поражениях сетчатки диабетического генеза, как лазеркоагуляция сетчатки.

Идеальным методом выявления (скрининга) диабетической ретинопатии является стереоскопическое фотографирование стандартных полей сетчатки. Такое исследование позволяет получить объективную информацию о состоянии сетчатки. Выполнение процедуры проводится техническим персоналом, а оценка фотографий выполняется позже врачом-офтальмологом, специализирующимся в области ретинальной патологии [7, 28].

Основным способом диагностики и динамического наблюдения диабетических поражений сетчатки в нашей стране остается биомикроскопия сетчатки при помощи асферических линз. У больных СД проводится только с широким зрачком.

Рис. 5. Ишемическая макулопатия: *а* – цветная фотография; *б* – ФАГ. Виден отек сетчатки и значительное нарушение перфузии в макулярной зоне.



Дополнительными методами обследования являются оптическая когерентная томография и ФАГ, благодаря которым выявляются патологические изменения, не различимые при биомикроскопии. Оптическая когерентная томография – это исследование, позволяющее оценивать толщину и топографию различных слоев сетчатки в центральной (макулярной) области. Она дает очень важную информацию о степени выраженности и характере макулярного отека. Процедура не вредна для пациента и не имеет побочных эффектов. Методика основывается не на рентгенологическом исследовании, а на принципе интерферометрии. ФАГ– методика, основанная на явлении флюоресценции – способности вызывать свечение введенного в кровяное русло вещества (натриевой соли флюоресцеина) в ответ на световое воздействие. Для проведения ФАГ используются аппараты (ретинальные камеры или ангиографы), предназначенные для фотографирования глазного дна.

Профилактика диабетической ретинопатии

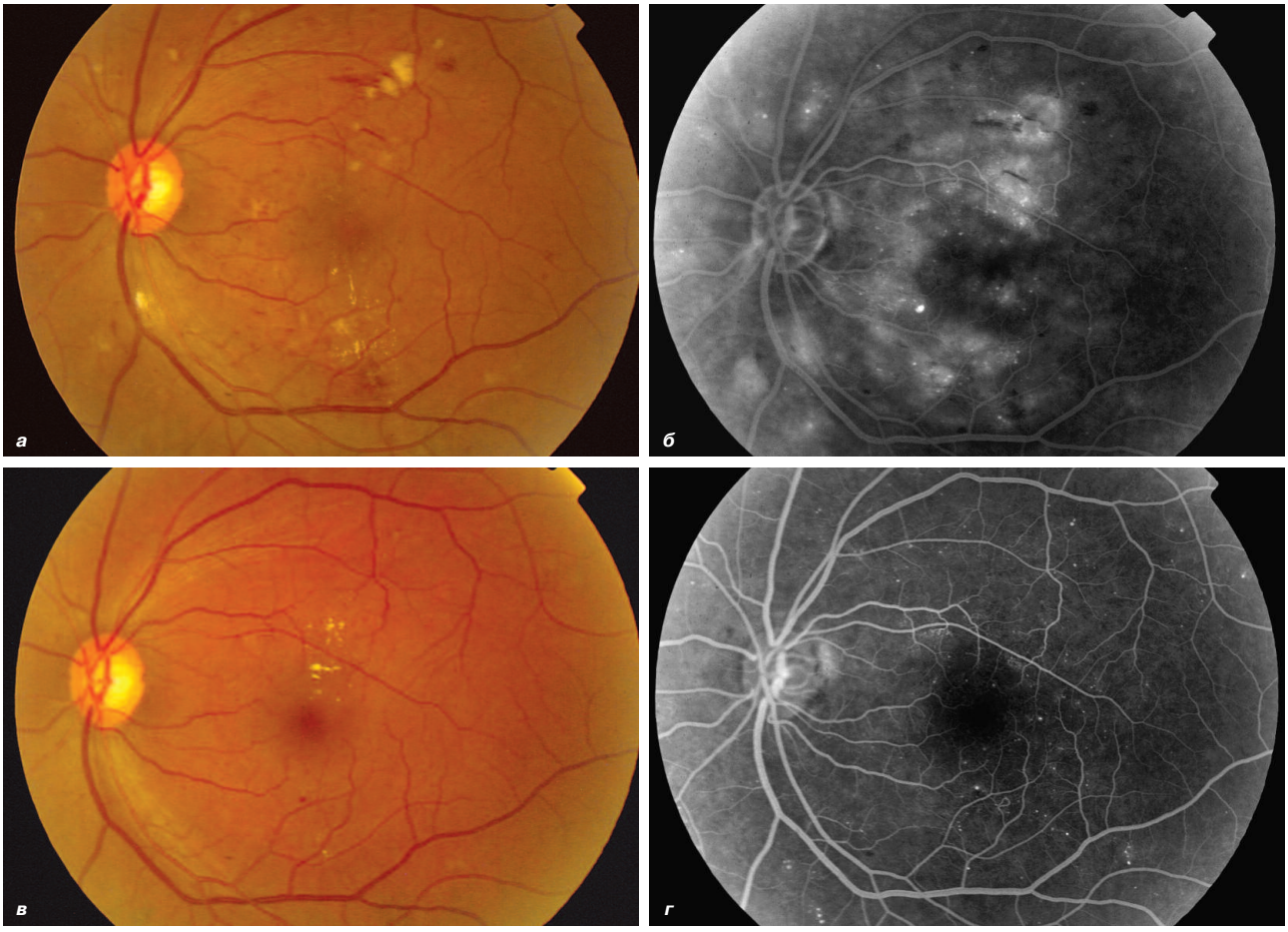
Как было показано в ряде крупных многоцентровых исследований, основными способами профилактики диабетических поражений сетчатки являются:

- максимально стабильная компенсация СД;
- нормализация артериального давления (АД).

В исследовании DCCT[4] (СД 1) снижение на 2% уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} при помощи интенсивной инсулинотерапии позволило на 63% умень-

[4]DCCT – Diabetes Control and Complications Trial (исследование компенсации диабета и его осложнений).

Рис. 6. Транзиторная диабетическая ретинопатия (цветная фотография и ФАГ) после резкого снижения уровня гликемии (*а, б*) и через 8 мес (*в, г*). Отмечается регресс макулярного отека, уменьшение количества микроаневризм и зон просачивания красителя.



шить риск прогрессирования ретинопатии, на 47% – риск развития пролиферативной ретинопатии, на 26% – риск развития макулярного отека, на 51% – необходимость в лазеркоагуляции сетчатки [10, 11]. В исследовании UKPDS[5] (СД 2) снижение на 1% уровня HbA_{1c} при помощи интенсивной инсулинотерапии позволило на 17% уменьшить риск прогрессирования ретинопатии, на 23% – риск кровоизлияний в стекловидное тело, на 29% – необходимость в лазеркоагуляции сетчатки [31].

В исследовании UKPDS жесткий контроль АД (снижение в среднем с 164/94 до 144/82 мм рт. ст.) приводил к уменьшению риска прогрессирования ретинопатии и снижения зрения на 34 и 47% соответственно, а также необходимости в лазеркоагуляции сетчатки на 35% [30].

Понимание того, что современные способы лечения диабетических поражений сетчатки обладают серьезными побочными эффектами, которые могут оказывать значительное влияние на зрительные функции, стимулирует постоянный поиск новых способов профилактики развития и прогрессирования диабетической ретинопатии. Одним из таких направлений является коррекция нарушений липидного обмена.

Первым крупным исследованием, оценивающим влияние гиполипидемической терапии на течение диабетической ретинопатии, было CARDS[6] (2838 пациентов с СД 2). В нем был оценен эффект аторвастатина в сравнении с плацебо. Положительного влияния на диабетические изменения сетчатки выявлено не было – снижение потребности в лазерном лечении в группе получавших аторвастатин было ниже, но статистически недостоверно [9].

Возможности применения фенофибрата с целью профилактики прогрессирования поражений глазного дна диабетического генеза и снижения потребности в лазерном лечении были представлены в исследовании FIELD[7] (9795 пациентов с СД 2). Были получены данные, что лечение фенофибратом снизило на 31% потребность в лазеркоагуляции сетчатки и на 79% – частоту прогрессирования имеющейся диабетической ретинопатии. При этом нужно подчеркнуть, что благоприятные эффекты фенофибрата наблюдались независимо от степени гликемического контроля, уровней липидов крови и АД [17, 18].

Еще одно международное многоцентровое исследование ACCORD-EYE[8] (1593 пациента с СД 2) оценивало риск развития и прогрессирования диабетических изменений сетчатки в зависимости от эффективности гликемического контроля, АД и комбинированной терапии фенофибратом и симвастатином против терапии симвастатином в комбинации с плацебо. В ACCORD-EYE применение фенофибрата снизило прогрессирование диабетической ретинопатии на 40%. При этом необходимо подчеркнуть, что в ACCORD-EYE прогрессирование определялось более жесткими кри-

[5]UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study (проспективное исследование диабета, проведенное в Объединенном Королевстве).
[6]CARDS – Collaborative Atorvastatine Diabetes Study (совместное исследование аторвастатина при диабете).
[7]FIELD – The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial (исследование влияния фенофибрата на уменьшение количества случаев осложнений диабета).
[8]ACCORD-EYE – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете – глазное подисследование).

териями, такими как увеличение уровня ретинопатии на 3 шага и более по шкале ETDRS, в то время как в исследовании FIELD – на 2 шага и более по шкале ETDRS. Пациенты в ACCORD-EYE имели худшие показатели, чем в исследовании FIELD, по длительности СД (10 и 5 лет соответственно) и по уровню HbA_{1c} (8,2 и 6,9% соответственно). Очень важно, что жесткий контроль гликемии (HbA_{1c} менее 6,0% против HbA_{1c} от 7,0 до 7,9%) снизил уровень прогрессирования ретинопатии только на 33%, при этом увеличив количество случаев фатальных гипогликемий и сердечно-сосудистую смертность [8].

На данный момент нельзя точно указать механизмы, посредством которых фенофибрат оказывает превентивное действие в отношении микрососудистых осложнений СД. Возможно, что эти эффекты обусловлены подавлением экспрессии воспалительных медиаторов в тканях глаза, влиянием на синтез оксида азота, а также снижением перфузионного давления крови. Кроме того, отмечено, что фенофибрат может тормозить миграцию эндотелиальных клеток сосудов, влиять на ангиогенез и подавлять активность окислительного стресса [4].

Лечение диабетической ретинопатии и макулярного отека

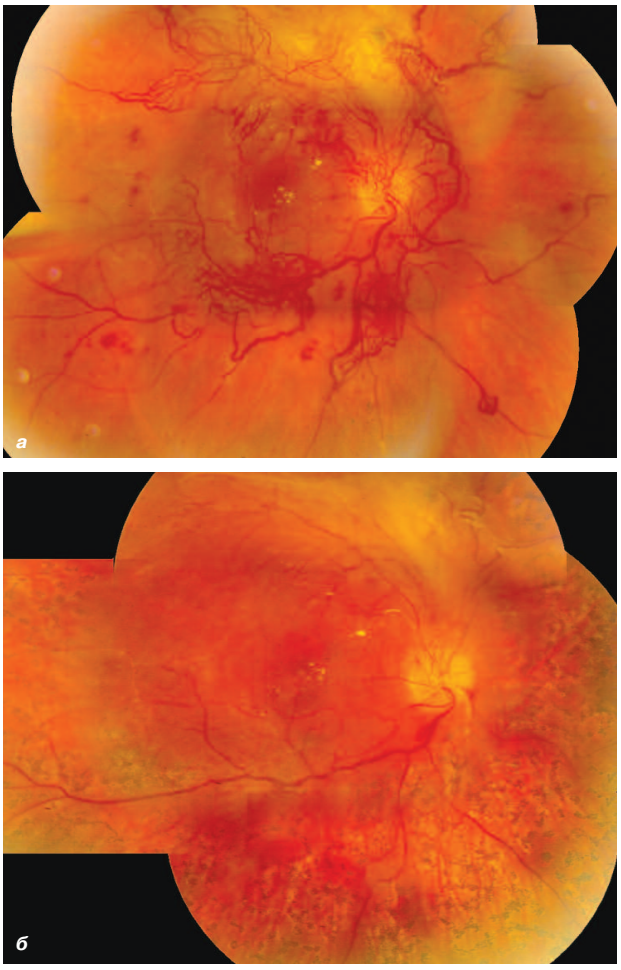
Основным способом предотвращения слепоты вследствие СД продолжает оставаться **лазеркоагуляция сетчатки**. После завершения в начале 1990-х годов больших многоцентровых исследований DRS[9]–ETDRS[10] (которые и в настоящее время считаются классическими) были сформулированы основные показания и варианты лазерных вмешательств [13–15].

Принцип лазеркоагуляции сетчатки состоит в том, что при точно дозированном облучении лазером энергия поглощается ретинальными структурами. Выделяющееся при этом тепло приводит к повышению температуры до образования локальных участков ожога с последующим воспалением, которые в течение нескольких последующих дней превращаются в ограниченные рубцовые очажки. Лазеркоагуляция при диабетической ретинопатии направлена на выключение зон ретинальной ишемии, подавление неоваскуляризации и на облитерацию сосудов с повышенной проницаемостью.

Панретинальная лазеркоагуляция сетчатки заключается в нанесении ожогов практически по всей площади сетчатки, исключая макулярную область. Смысл такого лечения в разрушении лазером всех зон сетчатки с нарушенным кровоснабжением. Воздействие на эти зоны лазером приводит к тому, что сетчатка прекращает вырабатывать вещества, стимулирующие рост новообразованных сосудов, а уже имеющиеся участки неоваскуляризации исчезают или уменьшаются. При своевременном выявлении новообразованных сосудов лазерное лечение позволяет предупредить слепоту в подавляющем большинстве случаев (рис. 7).

При фокальном методе лечения обрабатываются отдельные точки просачивания, которые обнаруживаются при осмотре или при помощи ФАГ. Лазерным лучом прицельно воздействуют на сосуд или микроаневризму. Если жидкость просачивается через стенку кровеносных сосудов во всей центральной области, а не только в отдельных ее зонах, то лазерные ожоги наносят по всей поверхности отечной макулы, в перекрестьях воображаемой решетки (отсюда название этого типа коагуляции сетчатки). Воздействие по типу решетки дает хороший результат в плане обратного развития макулярного отека и сохранения стабильной остроты зрения. Возможно также выполнение комбинированного воздействия – коагуляции по типу решетки и фокальной.

Рис. 7. Пролиферативная ретинопатия: цветная фотография до (*а*) и после (*б*) выполнения панретинальной лазеркоагуляции сетчатки. Отмечается исчезновение новообразованных сосудов на сетчатке.



У лазеркоагуляции сетчатки существуют определенные побочные эффекты, поэтому этот метод выполняется только тогда, когда уже имеется макулярный отек (фокальная лазеркоагуляция или по типу решетки) или новообразованные сосуды, или риск их появления крайне высок (панретинальная лазеркоагуляция). Вероятность развития слепоты при появлении макулярного отека или новообразованных сосудов настолько высока, что оправдывает применение лазерного лечения, несмотря на побочные эффекты.

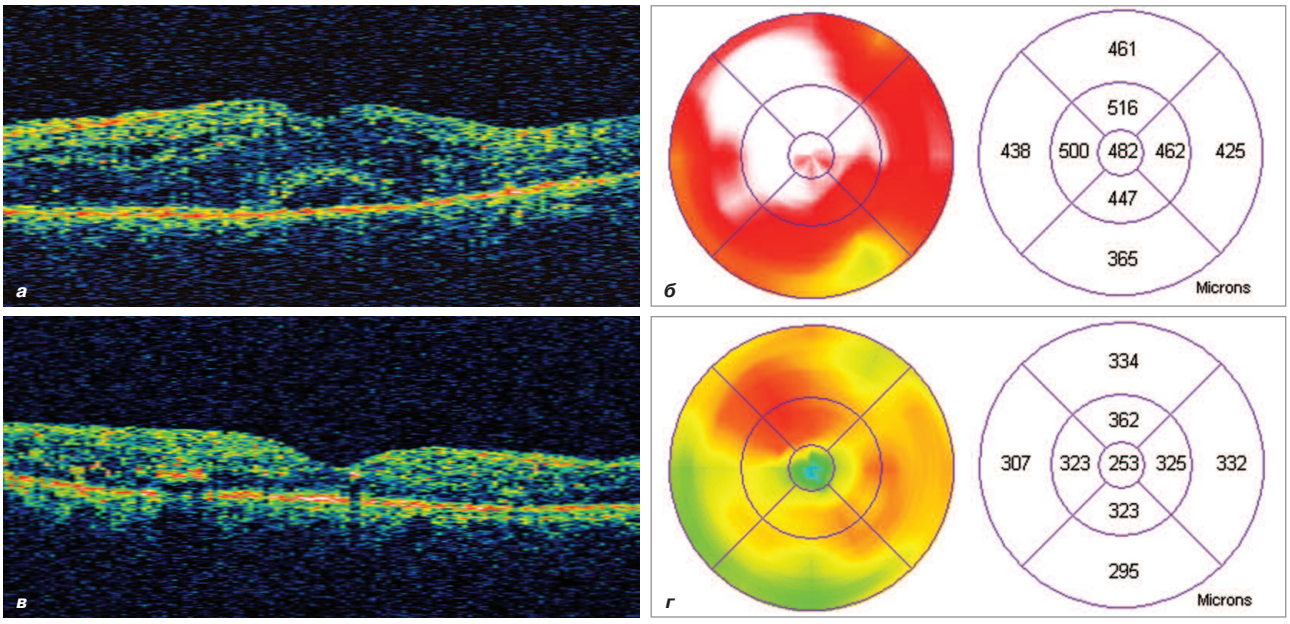
В последующие годы методики лазерного лечения, предложенные исследованиями DRS–ETDRS, значительных изменений не претерпели. В основном работы, проводимые в этой области, сводились к модификациям, направленным на уменьшение различных побочных эффектов лазерного воздействия. Более 40 лет прошло с момента опубликования первых результатов по лечению диабетической ретинопатии с помощью коагуляции сетчатки, а этот способ продолжает оставаться основным эффективным вариантом воздействия в арсенале офтальмолога [2]. С появлением методов интравитреального введения ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста и кристаллических кортикостероидов их стали сочетать с различными вариантами лазерных вмешательств [3, 5, 6]; рис. 8.

Ранибизумаб представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела к VEGF, полученный методом генной инженерии (рекомбинантный препарат). Пре-

[9]DRS – Diabetic Retinopathy Study (исследование диабетической ретинопатии).

[10]ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (исследование раннего лечения диабетической ретинопатии).

Рис. 8. Макулярный отек (томограмма макулярной области) до (*а, б*) и после (*б, в*) выполнения лазеркоагуляции сетчатки по типу решетки в сочетании с интравитреальным введением ингибитора ангиогенеза. Отмечается значительное уменьшение толщины сетчатки.



парат является неселективным – он активен в отношении всех изоформ VEGF-A. В проведенных исследованиях показаны значительное уменьшение толщины сетчатки и повышение остроты зрения у пациентов с макулярным отеком и пролиферативной ретинопатией на фоне терапии ранибизумабом. Так, в исследованиях RESOLVE[11] (151 человек) и RESTORE[12] (345 пациентов) наблюдалось достоверное улучшение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки на фоне терапии ранибизумабом по сравнению с контрольной группой [24, 25]. Результаты исследований RESOLVE и RESTORE, проведенных в исследовательских центрах европейских стран, подкрепляют данные, полученные в независимом исследовании в рамках проекта DRCR.net[13]. В это многоцентровое исследование был включен 691 пациент (854 глаза), больные были разделены на четыре группы в зависимости от проводимой терапии (лазеркоагуляция и имитация инъекции – контрольная группа, ранибизумаб с немедленной лазеркоагуляцией, ранибизумаб с отсроченной лазеркоагуляцией и триамцинолон с немедленной лазеркоагуляцией). Как через 1, так и через 2 года наблюдения острота зрения была выше у пациентов, получивших инъекции ранибизумаба с отсроченной лазеркоагуляцией, по сравнению с пациентами, у которых инъекции ранибизумаба сочетались с немедленным лазерным вмешательством [12]. В настоящее время продолжаются многоцентровые рандомизированные исследования, в которых сравнивается эффективность ранибизумаба с лазеркоагуляцией, а также изучается их совместное применение. Ранибизумаб официально разрешен для интравитреального введения пациентам с влажной (неоваскулярной) формой возрастной макулярной дегенерации, диабетическим макулярным отеком и отеком сетчатки, вызванным тромбозом центральной вены сетчатки и ее ветвей.

В течение многих лет для лечения макулярного отека разной этиологии офтальмологи во всем мире применяют интравитреальное введение **триамцинолона ацетонида**. Многочисленные исследования показали эффективность триамцинолона и при диабетическом макулярном отеке в плане уменьшения толщины сетчатки и повышения зрительных функций даже при выраженных кистозных изменениях [6]. Триамцинолон, как и все кортикостероиды, уменьшает продукцию медиаторов воспаления и в какой-то степени VEGF, вызывает апоптоз лейкоцитов, увеличивает продукцию белков плотных межклеточных контактов, что приводит к уменьшению сосудистой проницаемости.

Однако в исследовании DRCR.net при сравнении эффективности и безопасности лазеркоагуляции сетчатки и интравитреального введения триамцинолона ацетонида первая (фокальная или по типу решетки) оказалась более эффективна и имела меньше побочных эффектов по сравнению с лечением триамцинолоном при длительных сроках наблюдения. Критериями оценки были острота зрения и толщина сетчатки, измеряемая с помощью оптической когерентной томографии. Через 4 мес оцениваемые показатели оказались лучше в группе триамцинолона, через 1 год результаты были приблизительно одинаковыми в обеих группах, а через 2 года острота зрения оказалась выше, а толщина сетчатки меньше в группе лазерного лечения [12].

Тем не менее применение триамцинолона ацетонида в комбинированной терапии диабетического макулярного отека, в частности перед проведением лазерного лечения, позволяет улучшить функциональные результаты, уменьшить необходимость повторного лечения и очень широко используется в клинической практике уже несколько лет во всем мире. Препарат не имеет официального разрешения для интравитреального введения в офтальмологии, применяется off-label (сверх определенных рекомендаций).

При пролиферативной ретинопатии в стекловидном теле могут формироваться изменения, грубо нарушающие его прозрачность и анатомическую структуру (кровоизлияния, фиброзные тяжи). Формирование и сокращение соединительной ткани может приводить к отслойке сетчатки. В этих случаях единственным спо-

[11]RESOLVE – Ranibizumab in Diabetic Macular Edema with Center Involvement (исследование транибизумаба при диабетическом макулярном отеке с вовлечением центра макулы).

[12]RESTORE – Ranibizumab in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (исследование ранибизумаба у пациентов с нарушением зрения вследствие диабетического макулярного отека).

[13]DRCR.net – Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (клиническое исследование диабетической ретинопатии).

собом предотвращения слепоты может быть **витрэктомия**, направленная на восстановление прозрачности стекловидной полости и правильного анатомического расположения сетчатки. Также в последнее время витрэктомия активно используется при макулярных отеках, связанных с нарушением витреоретинального контакта, или отеках, резистентных к лазерному лечению. В настоящее время основными показаниями для направления к витреоретинальному хирургу являются:

- тракционная отслойка сетчатки, захватывающая макулярную зону или угрожающая ей;
- регматогенная отслойка сетчатки;
- витреоретинальная тракция или преретинальное кровоизлияние у пациентов с активной неоваскуляризацией;
- непрозрачное (не позволяющее в полном объеме выполнить лазеркоагуляцию сетчатки) кровоизлияние в стекловидное тело у пациента, не получавшего раньше лазерного лечения;
- непрозрачное кровоизлияние в стекловидное тело вместе с тракцией сетчатки (выявляемой при эхографии) или с неоваскуляризацией переднего сегмента;
- непрозрачное кровоизлияние в стекловидное тело, сохраняющееся в течение более 3 мес;
- диабетический макулярный отек с тракцией задней гиалоидной мембраны;
- диабетический макулярный отек с фиброзом внутренней пограничной мембраны сетчатки;
- диабетический макулярный отек, резистентный к лазерному (в сочетании с интравитреальным введением ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста и кристаллических кортикостероидов) лечению.

Таким образом, в арсенале современной офтальмологии имеются способы предотвращения потери зрения вследствие диабетического поражения сетчатки (лазеркоагуляция и витрэктомия), но они обладают очень серьезными побочными эффектами. Интравитреальные инъекции кортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза значительно повышают шансы на сохранение зрения больных с диабетической ретинопатий и макулярным отеком, но не могут рассматриваться (в настоящее время) как изолированная терапия.

Основным способом профилактики диабетических поражений сетчатки на сегодняшний день является максимально стабильная компенсация СД 2, нормализация АД, коррекция дислипидемии и применение фенофибрата (у пациентов с СД 2).

Литература

1. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е. Диабетологические центры – новый этап в создании специализированной помощи больным с диабетической ретинопатией. Клин. офтальмология. 2001; 4: 148–53.

2. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии. Клин. офтальмология. 2000; 1 (1): 15–8.

3. Шадричев Ф.Е. Протокол офтальмологического ведения больных сахарным диабетом. Офтальмологические ведомости. 2008; 1 (2): 54–61.

4. Шадричев Ф.Е., Рахманов В.В., Григорьева Н.Н., Шкляров Е.Б. Почему фенофибрат может снижать риск прогрессирования диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Офтальмологические ведомости. 2010; 3 (2): 53–60.

5. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Использование анти-VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека. Офтальмологические ведомости. 2011; 4 (1): 83–93.

6. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Применение кортикостероидов в лечении диабетического макулярного отека. Офтальмологические ведомости. 2011; 4 (2): 76–88.

7. Шадричев Ф.Е., Шкляров Е.Б., Григорьева Н.Н. Скрининг диабетической ретинопатии: от офтальмоскопии к цифровому фотографированию. Офтальмологические ведомости. 2009; 2 (4): 19–30.

8. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effect of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010; 363 (3): 233–43.

9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. On behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatine Diabetes Study (CARDS): multicenter randomized placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685–96.

10. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977–86.

11. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complication Trial. Diabetes 1995; 44: 968–83.

12. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology 2010; 117 (6): 1064–77.

13. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report No 8. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings. Ophthalmology 1981; 88: 583–600.

14. Diabetic Retinopathy Research Group. Report No 14. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. Int Ophthalmol Clin 1987; 27: 239–52.

15. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report No 9. Ophthalmology 1991; 98: 766–85.

16. Jaeger E. Beiträge zur Pathologie des Auges. Wien, 1855–1856.

17. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 1687–97.

18. Keech AC, Simes RJ, Barter P et al. FIELD study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 1849–61.

19. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalol 1984; 102: 520–6.

20. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. Arch Ophthalmol 1984: 102: 527–32.

21. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XI. The incidence of macular edema. Ophthalmology 1989; 96: 1501–10.

22. Mackenzie S, Nettlesbip E. A case of glycosuric retinitis. Roy Ophth Lond Hosp Rep IX 1877: 134.

23. Manz W. Retinitis proliferans. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1876; 22: 229.

24. Massin P, Bandello F, Garweg JG et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. Diabetes Care 2010; 33 (11): 2399–405.

25. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011; 118 (4): 615–25.

26. Nettlesbip E. On oedema or cystic disease of the retina. Roy Ophth Lond Hosp Rep VII 1872: 343–51.

27. Noyes HD. Retinitis in glycosuria. Trans Am Ophthalmol Soc 1869; 4: 71–5.

28. Porta M, Kohner EM, Screening for diabetic retinopathy in Europe. Diabetic Medicine 1991; 8: 197–8.

29. Stephenson J, Fuller JH and EURODIAB IDDM Complications Study. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia 1994; 37: 278–85.

30. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes over 6 years from diagnosis. Diabetologia 2001; 44: 156–63.

31. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. Lancet 1998; 352: 837–53.

32. WHO/IDF Europe. Diabetes Care and Research in Europe: the St Vinsent Declaration. Diabetic Medicine 1990; 7: 360.

33. WHO. Prevention of blindness from diabetes mellitus. Report of a WHO consultation in Geneva 9–11 November 2005. Switzerland. WHO press, 2005.