

# Диабетическая ретинопатия – тяжелое проявление сахарного диабета



П.А. Бездетко

**Сахарный диабет (СД) – заболевание, которое часто приводит к инвалидности и даже смерти. Одними из приоритетных задач современной медицины являются его раннее выявление и адекватное лечение.**

В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения, более 150 млн человек страдают СД. Ежегодно регистрируется 5-7 млн новых случаев заболевания. По прогнозам, каждые 15 лет ожидается двукратное увеличение количества больных СД, к 2025 г., по расчетам экспертов, их число может достигнуть 250-300 млн человек, что составит 6-8% населения планеты.

СД является мультидисциплинарной патологией. Успехи современной эндокринологии и геронтологии значительно увеличили продолжительность жизни больных диабетом. Несмотря на впечатляющие достижения в лечении данной патологии, глаз по-прежнему остается наиболее уязвимым органом у пациентов с СД.

**?** В чем состоит роль офтальмологов в ведении пациентов с данным заболеванием?

Задачи офтальмологов – не только ранняя диагностика и контроль течения СД, но также предупреждение и повышение эффективности лечения такого тяжелого и распространенного осложнения болезни, как диабетическая ретинопатия (ДР).

Увеличение числа больных диабетом и продолжительности их жизни привело к тому, что ДР стала одной из основных причин слепоты и снижения зрения у пациентов с СД – жителей развитых стран в наиболее трудоспособном возрасте (от 25 до 65 лет). Ежегодно около 40 тыс. человек, страдающих СД, теряют зрение вследствие ДР, которая является естественным результатом развития патологических изменений в сосудистом русле глаза. Таким образом, ДР следует рассматривать не как осложнение, а как тяжелое проявление СД. По данным разных авторов, ДР встречается у 25-98,5% больных СД. Наиболее тяжелое поражение сетчатки – пролиферативная ДР – имеет место в 40% случаев СД.

**?** Какие факторы влияют на прогрессирование патологического процесса?

Частота встречаемости ретинопатии, сроки ее манифестации и плановость прогрессирования ретинальных изменений зависят от влияния так называемых объективных неблагоприятных факторов. Среди них можно выделить следующие.

- *Длительность и тип СД.* В случае СД 1 типа через 5-7 лет после начала заболевания клинически определяемые признаки ДР обнаруживаются у 15-20% пациентов, через 10 лет – у 50-60%, а через 30 лет – почти у всех больных.

При СД 2 типа в связи с поздней диагностикой в 15-30% случаев при установлении диагноза уже отмечаются признаки ДР, через 10 лет они имеются у 50-70% пациентов, а через 30 лет – более чем у 90% больных.

- *Компенсация СД и тяжесть его течения.* Наименьшая частота ДР (13-18%) встречается у пациентов с хорошо контролируемым СД. У больных с длительной декомпенсацией заболевания встречаемость ДР повышается до 65-95%. Кроме того, у таких больных ДР развивается гораздо раньше: в 30% случаев ретинопатия манифестирует в первое десятилетие болезни. Тяжесть течения СД определяется глубиной поражения соматических систем и органов (наличием нефропатии и нейропатии). Отмечающиеся осложнения со стороны почек и нервной системы доказывают глубину и системность повреждения микроциркуляторного русла всего организма и, безусловно, усугубляют метаболические сдвиги, способствующие дальнейшему прогрессированию ДР.

- *Возраст пациента.* У лиц с СД 2 типа многими авторами отмечается повышение встречаемости ДР в возрастной категории 50-70 лет.

- *Сопутствующая патология* (артериальная гипертензия, атеросклероз). У пациентов с СД 2 типа прогрессирование ДР коррелирует с повышением уровня систолического артериального давления, тогда как у больных СД 1 типа – диастолического.

- *Генетическая предрасположенность.* Взаимосвязь между генетическими факторами и влиянием окружающей среды при СД остается невыясненной. Существуют гипотезы относительно генетической предрасположенности к ДРП и иммунокомплексному поражению сосудов.

**?** Существуют ли факторы, замедляющие развитие ДР?

Да, такие факторы существуют. Так, многие авторы отмечают, что сочетание пролиферативной ДР с пигментной дегенерацией сетчатки, атрофией зрительного нерва сосудистого генеза, хориоретинальным рубцеванием, растяжением сетчатки на фоне миопии высокой степени встречается достаточно редко. Эти данные можно объяснить снижением кровотока в заднем отрезке глаза при указанных заболеваниях, что приводит к уменьшению ишемии в сетчатке и, как следствие, препятствует прогрессированию ДР. Также следует отметить протекторное влияние близорукости на течение ДР, связанное с анатомической отдаленностью задней гиалиоидной мембраны (и аккумулярованных в ней токсинов и ростовых факторов) от поверхности сетчатки.

В основе ДР лежит микроангиопатия, являющаяся одним из характерных осложнений СД и представляющая собой диффузный генерализованный патологический процесс, поражающий всю микрососудистую систему организма. Патогенез диабетических ангиопатий отличается многофакторностью, однако пусковым механизмом является гипергликемия и связанный с ней каскад метаболических, гормональных, реологических и иммунных нарушений.

**?** Какие изменения характерны для разных стадий ДР?

В Украине используют классификацию ДР, предложенную экспертами ВОЗ (1990). Согласно этой классификации выделяют три стадии процесса. Наиболее характерными ранними офтальмологическими проявлениями непролиферативной ДР считаются микроаневризмы и неравномерное расширение капиллярных стенок в венозных посткапиллярах сетчатки. При флюоресцентной ангиографии выявляется фокальная окклюзия капилляров заднего полюса, которая не распространяется на периферию сетчатки. Зоны окклюзии капилляров коррелируют с явлениями повышения сосудистой проницаемости, интратретинальными микроваскулярными нарушениями. Изменения локализируются преимущественно парамакулярно или в пределах заднего полюса. При этом больные предъявляют жалобы на снижение зрения вдаль, умеренный туман перед глазами, желание сменить очки для чтения. В то же время ряд пациентов не отмечают подобных симптомов со стороны органа зрения. При осмотре глазного дна офтальмолог часто выявляет образование твердых экссудатов, точечных и пятнистых кровоизлияний в области заднего полюса и, как сказано выше, микроаневризм. Эти изменения сами по себе не ведут к потере зрения, однако сопровождающийся их отек макулярной зоны вызывает затуманивание и умеренное снижение зрения.

В случае прогрессирования процесса при препролиферативной ДР сосудистые изменения проявляются уже выраженным расширением капилляров с локальным тромбированием, неравномерным расширением калибром вен, образованием соединений между артериолами и венами. На глазном дне в большинстве случаев появляются множественные ретинальные геморрагии. Характерны ишемические фокусы сетчатки в виде мягких экссудатов, окруженных перифокальным отеком, вплоть до локального асептического некроза. Локализируются ишемические фокусы преимущественно в центральной

и парацентральной областях сетчатки. Как правило, пациенты могут жаловаться на существенное стойкое снижение зрения, умеренный или выраженный туман перед глазами, снижение зрения как вдаль, так и вблизи, затруднение при чтении в привычных очках.

Для пролиферативной ДР свойственно прогрессирование ишемии сетчатой оболочки, что приводит к неоваскуляризации, то есть к формированию новых несостоятельных капилляров. На глазном дне рост новообразованных сосудов локализуется в области диска зрительного нерва парацентрально по ходу крупных сосудов в плоскости сетчатки. Собственные сосуды сетчатки являются источником роста аномальных по строению новообразованных сосудов. Несостоятельность сосудистой стенки новых капилляров вызывает выраженную экссудацию в макулярной и парамакулярной областях. Таким образом, новообразованные сосуды являются потенциальными источниками внутриглазных кровоизлияний, что приводит к значительным изменениям зрительных функций. Кровоизлияния могут возникать при нормальных уровнях сахара в крови и артериального давления без предшествующих физических нагрузок, то есть без каких-либо видимых причин.

При пролиферативной форме ДР отсутствие офтальмологических жалоб еще встречается, но в единичных случаях. Основная жалоба большинства пациентов – снижение зрения вплоть до исчезновения предметного зрения. Также больные отмечают плавающие пятна и тяжкие различных размеров перед глазом, чаще темного (черного, темно-красного) цвета, а кроме того, выраженный туман, существенную потерю цветового восприятия, отсутствие возможности читать.

Дальнейшее прогрессирование процесса в сетчатой оболочке приводит к формированию фиброзной пролиферации, которая вслед за формирующимися новообразованными сосудами распространяется по поверхности сетчатки, направляясь к стекловидному телу. Сокрытие фиброзных тяжелей приводит к развитию тракционного синдрома и отслойке сетчатки. При таких изменениях у всех пациентов существенно снижено зрение, перед глазами густой туман; у части больных отмечается полная утрата зрительных функций. Чтобы избежать столь печального финала, пациенту с СД необходимо постоянно осуществлять контроль за состоянием сетчатки.

**?** Как часто больные СД должны посещать офтальмолога?

Количество посещений офтальмолога в год регламентируется формой ДР. Так,

при непролиферативной ретинопатии следует осматривать глазное дно 1-3 раза в год, при препролиферативной ДР рекомендуется посещать офтальмолога 2-4 раза в год, при пролиферативной ретинопатии необходимо находиться под постоянным наблюдением врача-офтальмолога. Осмотры проводятся ежемесячно или один раз в 2-3 месяца. При каждой форме ДР необходимо проводить лечение у специалиста.

#### Какое лечение, направленное на сохранение зрения, должно применяться у пациентов с СД?

Медикаментозная терапия остается патогенетически обоснованным методом лечения ДР. Она направлена на коррекцию метаболических, реологических, иммунных сдвигов, которые играют роль в развитии патологических изменений в сетчатке глаза у больных СД. Положительное влияние на течение ДР оказывают ангиопротекторы, антиоксиданты, препараты, нормализующие гемостаз и реологию крови, угнетающие ангиогенез, улучшающие белковый и липидный метаболизм.

Важным и крайне необходимым является назначение антиоксидантов. В качестве антиоксидантной терапии больные нуждаются в длительном назначении витаминных комплексов независимо от глазных проявлений и степени компенсации СД. Однако не все витаминные комплексы одинаково эффективны. В их состав обязательно должны входить лютеин и зеаксантин в высоких дозировках, микроэлементы (цинк, селен, медь) и витамины.

Наиболее сбалансированным комплексом, содержащим все указанные ингредиенты, является Нутроф® тотал. Он содержит высокие дозировки лютеина и зеаксантина, необходимые для нормального функционирования сетчатки и обеспечения защитных свойств пигментного эпителия; витамины С и Е, а также требующиеся для нормальной деятельности органа зрения микроэлементы: цинк, медь и селен. Также очень важным компонентом, входящим в состав комплекса Нутроф® тотал, является ресвератрол. Такие эффекты ресвератрола, как антиоксидантный, антиангиогенный, противовоспалительный, антипролиферативный, кардио- и вазопротекторный, антиатеросклеротический, нашли свое применение в разных областях медицины. В экспериментах были доказаны нейропротекторное действие ресвератрола и его позитивное влияние на углеводный и липидный обмен. Поскольку уменьшение роста новообразованных сосудов необходимо при любой стадии ДР, в лечении ДР очень важна и антиангиогенная активность этого вещества растительного происхождения. Ресвератрол уменьшает риск возникновения патологической неоваскуляризации, а также способен дозозависимо уменьшать уже существующие очаги неоваскуляризации. Благодаря описанным свойствам и многоуровневому механизму действия ресвератрол нашел широкое применение в офтальмологии.

В лечении пациентов с СД стоит учитывать, что при высоких концентрациях

глюкозы развивается хроническое воспаление с медленно прогрессирующими патологическими изменениями в пигментном эпителии сетчатки, что приводит к нарушению гематоретинального барьера и потере центрального зрения. Ресвератрол может ингибировать активность циклооксигеназы 2 типа, которая ответственна за продукцию провоспалительных простагландинов, при сохранении экспрессии белка межклеточных щелевых контактов (коннексин-43) и самого щелевого соединения. Сцепление клеток сохраняется, тем самым предотвращается деградация гематоретинального барьера.

Формула комплекса Нутроф® тотал дополнена омега-3 жирными кислотами, которые улучшают обменные процессы и кровоснабжение в сетчатке, входят в состав фоторецепторов, обладают нейропротекторным действием. Для обеспечения высокой приверженности к лечению очень важен комфорт терапии. Схема приема препарата Нутроф® тотал (по 1 капсуле 1 р/сут в первой половине дня) является максимально удобной для пациентов. Этот продукт прекрасно переносится больными, может применяться в качестве компонента комплексной терапии. При длительном использовании комплекс позволяет сохранить высокие показатели зрительных функций.

В последнее время активно применяется введение лекарственных средств в стекловидное тело (интравитреально). Такие вещества, как пегаптаниб, ранибизумаб, бевацизумаб, введенные интравитреально, способствуют стабилизации и уменьшению процессов неоваскуляризации и пролиферации, уменьшению макулярного отека.

При переходе ретинопатии в препролиферативную форму показано проведение лазерной коагуляции сетчатки, вместе с тем при пролиферативной ДР данный метод может быть малоэффективным. Целесообразность лазерного лечения в каждом конкретном случае определяют офтальмологи, работающие в специализированных лазерных центрах. Необходимо отметить, что в случае проведения удачного лазерного или эндовитреального лечения необходима длительная медикаментозная терапия, которая дополняет и помогает сохранить полученные результаты.

При выраженных изменениях в сетчатке и стекловидном теле и недостаточной перспективе лазерного лечения широко применяют витреоретинальные оперативные вмешательства. Производятся оперативная замена стекловидного тела, иссечение рубцовых мембран перед сетчаткой и коагуляция ткани сетчатки.

Поражение сетчатки при СД является хроническим процессом, что дает эндокринологу и офтальмологу время для предупреждения его развития. Однако позднее появление функциональных нарушений обуславливает запоздалую диагностику и несвоевременное лечение ДР. Постоянное и раннее офтальмологическое наблюдение дает возможность своевременно обнаружить возникновение ретинопатии, правильно подобрать необходимое лечение, предупредить развитие осложнений, а в случае крайней необходимости – оказать паллиативную помощь на поздних стадиях заболевания.



## ДАЙДЖЕСТ

# ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

### Многообещающая альтернатива пересадке роговицы при кератоконусе

Согласно результатам недавнего исследования, представленного на ежегодном конгрессе Американской академии офтальмологии, минимально инвазивная пересадка только второго слоя роговицы – боуменовой мембраны – при кератоконусе может быть эффективной и безопасной альтернативой полной трансплантации роговицы.

Кератоконус представляет собой дегенеративное невоспалительное заболевание глаза, при котором роговица остончается и принимает коническую форму. Манифестирует в детском или подростковом возрасте и приводит к серьезным нарушениям зрения, в числе которых близорукость, астигматизм и слепота. Распространенность данной патологии – 1 случай на 2 тыс. Изменение формы роговицы затрудняет ношение контактных линз, а коррекция зрения при помощи очков не всегда эффективна. Традиционные методы лечения кератоконуса включают лазерный кросс-линкинг роговичного коллагена и глубокую послойную или сквозную кератопластику. Однако последняя сопряжена с большим риском осложнений, таких как помутнение роговицы, нарушение заживления послеоперационной раны или отторжение трансплантата.

В рамках исследуемого варианта терапии кератоконуса донорскую боуменовую мембрану помещают в средний роговичный слой пациента через крошечные трубки, что способствует укреплению и разглаживанию роговицы. Преимущества данного способа – минимальная инвазивность процедуры и минимальный риск отторжения трансплантата.

В испытании приняли участие 19 пациентов (22 глаза) с остротой зрения (в очках) 20/400, у которых из-за значительного истончения или деформации роговицы кросс-линкинг был невозможен. За 5-летний период наблюдения у 90% больных трансплантация боуменовой мембраны способствовала улучшению остроты зрения до 20/200 и стабилизации заболевания. Ни у одного из пациентов не было зафиксировано послеоперационных осложнений. Все участники впоследствии могли носить контактные линзы на протяжении длительного времени.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что у пациентов с кератоконусом трансплантация одного слоя роговицы может исключить либо отсрочить тотальную трансплантацию роговицы и другие потенциально опасные процедуры.

Parker J. et al. *Alternative to Corneal Transplant for Keratoconus Promising. Medscape, 25 Oct 2016. American Academy of Ophthalmology (AAO) 2016 Annual Meeting: Abstract PO356.*

### Адалимуаб у больных с активным неинфекционным увеитом

Неинфекционный увеит представляет собой группу заболеваний, связанных с воспалительными процессами в сосудистой оболочке глаза. Эта достаточно редкая патология (17-52 случая на 100 тыс. человеко-лет), по оценкам экспертов, в 10-15% случаев ассоциирована с полной потерей зрения. В терапии данного заболевания преимущественно используют глюкокортикоиды. В связи с высокой частотой побочных эффектов при их применении

существует большая неудовлетворенная потребность в разработке более результативной терапии, позволяющей снизить гормональную нагрузку на организм больного.

Целью многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было оценить эффективность и безопасность адалимумаба – человеческого моноклонального антитела против фактора некроза опухоли (ФНО) – в лечении неинфекционного увеита.

В испытании III фазы приняли участие 217 взрослых пациентов (средний возраст 42,7 года, 57% женщин) с активными, несмотря на терапию преднизолоном  $\geq 2$  нед, неинфекционными интермедиарным (средним) увеитом, задним увеитом или панувеитом (45%). Участники были рандомизированы в соотношении 1:1 для использования адалимумаба (нагрузочная доза 80 мг, затем 40 мг через каждые 2 нед) или плацебо. Все пациенты в обязательном порядке получали терапию преднизолоном в дозе 60 мг с последующим постепенным снижением последней в течение 15 нед. Первичной конечной точкой служил период времени до терапевтической неудачи, предполагавшей наличие хотя бы одного из перечисленных признаков в одном глазу: возникновение новых воспалительных поражений хориоретинальных сосудов, степень клеточной реакции влаги передней камеры или помутнения стекловидного тела, а также снижение скорректированной остроты зрения ( $\geq 15$  неправильно названных букв на таблице для определения остроты зрения).

Средний период времени до терапевтической неудачи составил 24 нед в группе адалимумаба и 13 нед в группе плацебо (ОР 0,50; 95% ДИ 0,36-0,70;  $p < 0,001$ ). Риск терапевтической неудачи, связанный с помутнением стекловидного тела (ОР 0,32; 95% ДИ 0,18-0,58;  $p < 0,001$ ), новыми активными воспалительными поражениями (ОР 0,38; 95% ДИ 0,21-0,69;  $p = 0,001$ ), высокой степенью клеточной реакции влаги передней камеры (ОР 0,51; 95% ДИ 0,30-0,86;  $p = 0,01$ ) или снижением остроты зрения (ОР 0,56; 95% ДИ 0,32-0,98;  $p = 0,04$ ), был достоверно ниже в группе активного лечения. Эффективность адалимумаба значительно превышала таковую плацебо у пациентов с диагнозом идиопатического увеита (ОР 0,50; 95% ДИ 0,31-0,80;  $p = 0,003$ ), но не у больных с birdshot-ретинопатией («выстрел дробью») (ОР 0,49; 95% ДИ 0,21-1,14;  $p = 0,09$ ).

Кроме того, результат применения адалимумаба был достоверно лучше в подгруппе пациентов, которые не получали иммуномодулирующую терапию до начала исследования (ОР 0,49; 95% ДИ 0,33-0,73;  $p < 0,001$ ). Учитывая небольшое количество пациентов в каждой подгруппе, полученные результаты следует рассматривать как предварительные. Частота нежелательных явлений составила 971,7 на 100 человеко-лет в группе плацебо (430 событий) и 1052,4 на 100 человеко-лет в группе адалимумаба (657 событий). Серьезные побочные эффекты возникали с большей частотой в группе лечения: 28,8 на 100 vs 13,6 на 100 человеко-лет в группе плацебо.

Jaffe G.J., Dick A.D. et al. *Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. N Engl J Med, 8 Sept 2016.*

Подготовила Дарья Коваленко