

Роль дисфункции эндотелия в патогенезе диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Обзор



И. В. Воробьева Д. Н. Гигинеишвили

Кафедра офтальмологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздравсоцразвития России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Причиной прогрессирующего снижения зрения при сахарном диабете (СД) является диабетическая ретинопатия (ДР). При сочетании СД 2 типа и артериальной гипертензии (АГ) риск потери зрения повышается в 25 раз. В патогенезе ДР важное значение имеет дисфункция эндотелия и различные биохимические процессы (внутриклеточный избыток сорбитола, неферментное гликирование белков, окислительный стресс). Происходит уменьшение выработки вазодилатирующего фактора — оксида азота, при одновременном увеличении эндотелина, что обуславливает вазоконстрикцию. Ключевые процессы, лежащие в основе развития ДР, такие как увеличение проницаемости сосудистой стенки, отек, неоваскуляризация, воспаление связывают и с эффектами калликреин-кининовой системы. В патогенез ДР может быть вовлечена независимая интраокулярная ренин-ангиотензиновая система, которая является важнейшим медиатором ангиогенеза и повышения проницаемости сосудов. Повреждение эндотелия ретинальных сосудов приводит к ишемии сетчатки. Происходит рост и развитие новообразованных сосудов, которые могут провоцировать рецидивирующие кровотечения.

АБСТРАКТ

I. V. Vorobyeva, D. N. Gigineishvili

Role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes

The reason for the progressive vision reduction at diabetes mellitus (DM) is diabetic retinopathy (DR). When type 2 diabetes combined with hypertension (HT), it increases the risk of vision loss by 25 times. In the pathogenesis of DR is important to endothelial dysfunction and a variety of biochemical processes (an excess of intracellular sorbitol, non-enzymatic glycation of proteins, oxidative stress). There is a decrease in generation vasodilating factors, nitric oxide, with a simultaneous increase of endothelin, which causes vasoconstriction. Key processes underlying the development of DR, such as increased vascular permeability, edema, neovascularization, inflammation and associated with the effects of kallikrein-kinin system. In the pathogenesis of DR can be involved independent intraocular renin-angiotensin system, which is an important mediator of angiogenesis and increased vascular permeability. Damage to the endothelium of retinal vessels leads to ischemia of the retina. There is growth and development of newly formed blood vessels, which may provoke recurrent bleeding.

Офтальмология. — 2012. — Т. 9, № 3. — С. 9–12.

Поступила 10.04.12. Принята к печати 14.06.12

Рост числа людей, больных сахарным диабетом (СД), как в нашей стране, так и во всем мире, приобрел эпидемические масштабы [7, 16, 25]. Причем, наряду с распространенностью СД, нарастают и социально-экономические потери, связанные с развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений [1]. Причиной прогрессирующего снижения зрения при СД является диабетическая ретинопатия (ДР), которая занимает лидирующее положение в структуре инвалидности по зрению среди лиц трудоспо-

собного возраста в экономически развитых странах [2, 3, 5, 9, 22, 30]. Однако развитие ДР и ее прогрессирование нельзя объяснить одним только воздействием гипергликемии, поскольку нередко ДР продолжает прогрессировать и при удовлетворительной компенсации углеводного обмена. Подавляющее большинство авторов признают влияние артериальной гипертензии (АГ) на возникновение и прогрессирование ДР [19, 20, 22, 24, 26, 27, 6, 39]. При сочетании СД 2 типа и АГ риск полной потери зрения повыша-

ется в 25 раз. Основной причиной снижения зрения у пациентов с непролиферативной ДР является отек центральной области сетчатки — макулярный отек [15, 18, 29, 34].

В течении ДР различают 3 последовательные стадии: непролиферативная, препролиферативная, пролиферативная. При этом процесс в сетчатке развивается, как правило, последовательно: от небольших начальных проявлений, связанных с повышенной проницаемостью мелких кровеносных сосудов сетчатки (непролиферативная ретинопатия), до изменений, связанных с окклюзией сосудов (препролиферативная ретинопатия), а в последующем до наиболее тяжелого поражения (пролиферативная ретинопатия) с появлением новообразованных сосудов и рубцовой ткани [3, 5, 9, 13, 14, 27, 31, 34].

Ранними морфологическими изменениями ДР являются истончение базальной мембраны, пролиферация клеток эндотелия и потеря перicyтов — опорных клеток капилляров сетчатки. В результате этих патологических изменений происходит расширение капилляров и формирование микроаневризм. Возникает дисфункция эндотелия, которая оказывает значительное влияние на гемодинамику глаза. Эти изменения имеют важное значение в патогенезе ДР [10-12].

Эндотелий — однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения (состоит приблизительно из $1-6 \times 10^{13}$ клеток) — является внутренним слоем сосудов и выполняет многочисленные функции, а не только барьерную, как считалось до последнего времени [4, 6]. Это гигантский паракринный орган, который непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ. Среди них факторы, контролирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки; участвующие в свертывании и фибринолизе; контролирующие рост клеток и ангиогенез (формирование новых кровеносных сосудов); регулирующие воспаление [6]. При дисфункции эндотелия наблюдается дисбаланс между факторами, обеспечивающими местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, сосудистый тонус, воспаление, а также ремоделирование сосудистой стенки. В основе этих вторичных по отношению к хронической гипергликемии изменений могут лежать различные биохимические механизмы: внутриклеточный избыток сорбитола (полиоловый путь), неферментное гликирование белков, окислительный стресс [2-4, 6, 10].

В развитии окислительного стресса ведущую роль играют полиморфноядерные нейтрофилы (ПМН), благодаря их способности образовывать супероксидные анионы и другие радикалы. Активация ПМН в ответ на повреждение ткани приводит к ос-

вобождению гидролаз, в том числе и протеиназ. Среди протеиназ особое место занимает эластаза, которая осуществляет протеолитическую деградацию как матричных белков (коллаген, эластин), так и факторов гемокоагулирующего каскада, что приводит к нарушениям микроциркуляции и деструкции экстрацеллюлярного матрикса [23].

Наиболее вероятным звеном, повреждающимся в эндотелии при перечисленных нарушениях, является система синтеза важного эндотелиального фактора — оксида азота (NO). Большинство химических факторов, синтезируемых в эндотелии или циркулирующих с кровью, реализуют свое действие через NO [4, 10, 13]. При СД на ранних стадиях патологического процесса вследствие увеличенного синтеза NO и его вазодилатирующего эффекта происходит повышение (усиление) кровотока. Усиление кровотока может приводить к повреждению эндотелиальных клеток, увеличению, так называемого, «shear stress» («стригущий стресс»). По мере прогрессирования дисфункции эндотелия синтез NO снижается, а также снижается чувствительность к нему, что облегчает функционирование механизмов, следствием которых и является ускоренное образование всех структурных изменений в сосудистой стенке, характерных для ангиопатии.

Синтез NO и соответственно его активность стимулирует брадикинин — полипептид, который образуется в крови под действием ферментов (протеиназ) калликреина и XII фактора свертывания крови. Брадикинин является важнейшим кинином плазмы крови и занимает центральное место в калликреин-кининовой системе (ККС). Последние исследования показали, что компоненты ККС присутствуют в стекловидном теле, сетчатке, цилиарной мышце и в трабекулярной сети у больных ДР [28, 32, 38]. Ключевые процессы, лежащие в основе развития ДР, такие как увеличение проницаемости сосудистой стенки, отёк, неоваскулизация, воспаление связывают и с эффектами ККС [21, 28, 32, 38].

Уменьшение выработки вазодилатирующего фактора NO происходит при одновременном увеличении синтеза эндотелина. Это может способствовать повышению реактивности микрососудов, что реализуется в усилении ответа на сосудосуживающие агенты и выражается в дальнейшем в вазоконстрикции. Одним из наиболее сильных вазоконстрикторов является ангиотензин II (АТII), который образуется в результате активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В патогенез развития ДР может быть вовлечена независимая интраокулярная РАС [22, 39]. АТII является важнейшим медиатором ангиогенеза и повышения проницаемости сосудов, ассоциированных с пролиферативной ДР и отеком макулы.

Вышеперечисленные патологические процессы (биохимические, морфологические) нарушают регуляцию гемоваскулярного гомеостаза — функционального равновесия реологического статуса крови и тонуса сосудов. Повреждение эндотелия, увеличение адгезивной способности тромбоцитов и активация факторов коагуляции способствуют окклюзии капилляров сетчатки, что приводит к ее ишемии [11, 33].

В ответ на гипоксию и действие провоспалительных цитокинов перicyты сосудов сетчатки, клетки Мюллера, нейроны ганглионарного, внутреннего и наружного ядерных слоев сетчатки начинают продуцировать VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), который является ключевым медиатором активации роста сосудов — ангиогенеза [8, 11, 12, 16, 35]. VEGF, источником которого служат ретинальные клетки, связывается с эндотелиальными клетками стенок кровеносных сосудов. Он избирательно стимулирует

пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, их предшественников и моноцитов, синтезирующих рецепторы к нему. Происходит рост и развитие новообразованных сосудов в сетчатке [3, 15, 37]. Однако они являются функционально неполноценными и имеют склонность к повышенной проницаемости, провоцирующей рецидивирующие кровотечения [17].

Таким образом, нарушение течения биохимических реакций при СД приводит к развитию микроангиопатии. В ответ на гипоксию и ишемию происходит выброс ангиогенных цитокинов ишемизированной сетчаткой. Возникает дисбаланс ключевых ангиогенных факторов и их антагонистов (гиперпродукция VEGF и дефицит PEDF), что, в свою очередь, запускает механизм прогрессирования ДР с формированием тяжелых неоваскулярных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Карпова Е.В. Подходы к терапии пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 – го типа, преимущества ингибитора ДПП – 4 вилдаглиптина и клинические аспекты его применения // РМЖ. Эндокринология. – 2011. – Т. 19, № 13 (407). – С. 853-857.
2. Астахов Ю.С., Залеская А.Г., Карпова И.А. и др. Факторы, влияющие на прогрессирование диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа после перевода на инсулинотерапию // Клиническая офтальмология. – 2005. – Т. 6, № 3. – С. 110-114.
3. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Шадринцев Ф.Е. Современные направления медикаментозного лечения непролиферативной диабетической ретинопатии // Клиническая офтальмология (РМЖ). – 2003. – № 3. – С. 96-101.
4. Балаболкин М.И. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2-го типа/М.И. Балаболкин, В.М. Кремницкая, Е.М. Клебанова // Кардиология. – 2004. – № 7. – С. 90-97.
5. Воробьева И.В., Репкина М.Ю. Практические рекомендации о наблюдении больных с диабетической ретинопатией // РМЖ. Эндокринология. – 2009. – Т. 17, № 24. – С. 1591-1595.
6. Гомазков О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево» // Природа. – 2000. – № 5. – С. 38-46.
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение. Практическое руководство для врачей. М., 2011.
8. Ермакова Н.А., Сыроедова О.Н., Анциферов М.Б. и др. Роль фактора роста эндотелия сосудов в развитии диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 1-го типа // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 1. – С. 25-28.
9. Измайлов А.С., Балашевич И.И. Диабетическая ретинопатия. СПбМАПО.: СПб. –2004. – С. 124.
10. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7 – С. 248-252.
11. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др. Функциональная диагностика ретинальной ишемии. Сообщение I. Реакция мюллеровских клеток на ранних стадиях диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. – 2004. – № 6. – С. 11-13.
12. Нероев В.В., Сарыгина О.И., Левкина О.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. – 2009. – № 2. – С. 58-60.
13. Нестеров А.П. Диабетическая ретинопатия // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 1. – С. 3-9.
14. Офтальмология: национальное руководство / Под ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошетоной, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. – М.: ГЭОТАР
15. Медиа, 2008. – С. 615-623.
15. Романенко И.А., Черкасова В.В., Егоров Е.А. Диабетический макулярный отек. Классификация, клиника, лечение // Клиническая офтальмология. – 2010. – Т. 11, № 1. – С. 30-32.
16. Сухарева О.Ю., Шестакова М.В. Современные стандарты и рекомендации терапии сахарного диабета типа 2: фокус на метформин // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11 – № 12. – С. 18-24.
17. Халаим А.В., Столяренко Г.Е. Опыт применения препаратов-ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста в офтальмологии // Вестник офтальмологии. – 2007. – Т. 123, № 5. – С. 54-57.
18. Шадринцев Ф.Е., Астахов Ю.С., Григорьева Н.Н. и др. Сравнительная оценка различных методов диагностики диабетического макулярного отека // Вестник офтальмологии. – 2008. – № 4. – С. 25-27.
19. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Современный подход к профилактике и лечению диабетической ретинопатии: результаты исследования DIRECT, 2009. Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 1. – С. 3-39.
20. Шилов А.М., Мельник М.В., Чубаров М.В., Рыбкина Т.Е. Артериальная гипертензия и сахарный диабет // Рос. мед. вести. – 2004. – № 1. – С. 17-22.
21. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопросы мед. химии. – 2001. – № 1. – С. 20-38.
22. Abbate M, Cravedi P, Iliev I, et al. Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from clinical trials and perspectives // Curr Diabetes Rev. – 2011. – Vol. 7. – P. 190-200.
23. Ai S, Cheng XW, Inoue A, et al. Angiogenic activity of bFGF and VEGF suppressed by proteolytic cleavage by neutrophil elastase // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. – Vol. 14. – P. 395-401. Epub 2007 Oct 15.
24. American Diabetes Association: Standarts of medical care in diabetes-2011 // Diabetes care. – 2011. – Vol. 34, Suppl. I: S4-88.
25. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U. S. population in 1988-1994 and 2005-2006 // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. –P. 287-294.
26. Delano FA, Chen AY, Wu KI, et al. The autodigestion hypothesis and receptor cleavage in diabetes and hypertension // Drug Discov Today Dis Models. – 2011. – Vol. 8. – P. 37-46.
27. F.T. Shaya, M. Aljawadi. Diabetic retinopathy // Clin Ophthalmol. – 2007. – Vol. 1. – P. 259-265.
28. Feener EP. Plasma kallikrein and diabetic macular edema // Curr Diab Rep. – 2010. – Vol. 10. – P. 270-275.
29. Hirai F.E., Knudtson M.D., Klein B.E., et al. Clinically significant macular edema and survival in type 1 and type 2 diabetes // Am.J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 145. – P. 700-706.

-
30. International Diabetes Federation. New diabetes figures. Press release, 25 August 2003.
 31. Kanski J.J. Clinical Ophthalmology, 6th edition/Elsevier Mosby, 2009. – Vol. 944. – P. 24-32.
 32. Nakamura S, Morimoto N, Tsuruma K, et al. Tissue kallikrein inhibits retinal neovascularization via the cleavage of vascular endothelial growth factor-165 // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1041-1048.
 33. Nicoletti V.G., Nicoletti R., Ferrara N., et al. V.G. Diabetic patients and retinal proliferation: an evaluation of the role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2003. – Vol. 111. – P. 209-214.
 34. Porta M, Maldari P, Mazzaglia F. New approaches to the treatment of diabetic retinopathy // *Diabetes Obes Metab.* – 2011. – Vol. 13. – P. 784-790.
 35. Schaal K.B., Hoh A.E., Scheuerle A., et al. Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 104. – P. 285-289.
 36. The UKPDS Research Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ.* – 1998b. – Vol. 317. – P. 703-713.
 37. Waisbourd M, Goldstein M, Loewenstein A. Treatment of diabetic retinopathy with anti-VEGF drugs // *Acta Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 89. – P. 203-207.
 38. Webb JG. The kallikrein/kinin system in ocular function // *J Ocul Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 27. – P. 539-43.
 39. Wright AD; Dodson PM. Diabetic Retinopathy and Blockade of the Renin – Angiotensin System: New Data from the DIRECT Study Programme // *Eye.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1-6.



антоцианы черники

антоцианы
Черники

Витамины
витамины

ЛЮТЕИН
лютеин
Лютеин
ЛЮТЕИН

В эффективности коррекции миопии научно доказано. Современная миопия, возникающая преимущественно у детей и подростков, характеризуется высокой скоростью прогрессирования. Индивидуально подобранный витаминно-минеральный комплекс способствует достижению стабильного зрения.

Черничный экстракт. Качество доказано.

Как это работает, при чем тут черника?

Во многом это зависит от того, сколько антоцианов содержится в ягоде. Черника богата антоцианами, которые способствуют улучшению микроциркуляции в сосудах глаза, что способствует профилактике дистрофических изменений сетчатки.

Системный подход к профилактике и комплексной терапии нарушений зрения



Фокус®

ФОКУС. Корректирующая система для зрения

- Содержит лютеин, ликопин, бета-каротин, стандартизованный экстракт черники, 4 витамина и цинк.
- Эффективность клинически доказана:
 - улучшает основные зрительные функции,
 - способствует предотвращению появления и прогрессирования дистрофических изменений сетчатки.
- Включает брошюру с комплексом упражнений, улучшающих процессы микроциркуляции в тканях глаз.

ФОКУС ФОРТЕ. Витаминно-минеральный комплекс для глаз

- Содержит важнейшие для здоровья глаз вещества: лютеин, зеаксантин, бета-каротин, стандартизованный экстракт черники, 4 витамина, цинк, медь и селен.
- Увеличено на 50 % количество лютеина (по сравнению с корректирующей системой для зрения Фокус).
- Эффективность клинически доказана:
 - улучшает основные зрительные функции,
 - снижает утомляемость глаз,
 - способствует профилактике прогрессирования миопии и астигматизма.

