

Диабетическая ретинопатия у больных сахарным диабетом второго типа. Эпидемиология, современный взгляд на патогенез. Обзор



И. В. Воробьева Д. А. Меркушенкова

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

РЕЗЮМЕ

Диабетическая ретинопатия является ведущей причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в развитых странах. Классические представления о патогенезе диабетического поражения сетчатки на современном этапе расширяются за счет изучения его молекулярных основ с позиции межклеточных взаимодействий в рамках процесса ангиогенеза. В обзоре представлены актуальные эпидемиологические данные о распространенности диабетической ретинопатии и макулярного отека, современный взгляд на роль ангиогенных факторов в патогенезе диабетической ретинопатии и макулопатии.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, сахарный диабет второго типа, патогенез, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез

ABSTRACT

I. V. Vorobieva, D. A. Merkusheva

Diabetic retinopathy in type two diabetic patients: Epidemiology and modern view on the pathogenesis. Review

Development of late microvascular complications — diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy — in type 2 diabetic patients is associated with higher invalidization risk and lethality. Diabetic retinopathy is the leading cause of blindness in people of working age in developed countries. Classical approach to diabetic retinal damage pathogenesis is widened and considered at the molecular level in terms of cell interactions during angiogenesis. In this literal review the actual epidemiological data is presented along with the role of angiogenic factors in diabetic retinopathy and maculopathy pathogenesis.

Key words: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, diabetes mellitus type two, pathogenesis, angiogenesis, VEGF, PEDF

Офтальмология. — 2012. — Т. 9, № 4. — С. 18–21.

Поступила 10.04.12. Принята к печати 14.09.12

Распространенность сахарного диабета (СД) в России и во всем мире продолжает нарастать, несмотря на профилактическую направленность современной медицины. По данным ВОЗ, за 2011 г. в мире насчитывается 346 млн. больных СД. По данным Международной Федерации Диабета (IDF), доля больных СД среди населения планеты в 2010 году составила 6,6%, а в 2030 году ожидается ее увеличение до 7,8%. В России более 8 млн. человек страдает СД, а истинная численность заболевших в 3-4 раза превышает официально зарегистрированную [3]. В структуре СД 80-95% всех случаев приходится на долю СД 2 типа. Хронические сосудистые осложнения СД, такие как нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосу-

дов сердца, мозга, нижних конечностей, ежегодно приводят к инвалидизации и смерти миллионов человек, страдающих этим заболеванием [1, 3].

Диабетическая ретинопатия (ДР) в структуре причин слепоты среди населения развитых стран занимает первое место [4]. По данным крупнейшего исследования WESDR, ДР является причиной потери зрения у 86% больных СД 20-74 лет [17]. У каждого третьего больного СД 2 типа при установлении основного диагноза выявляется ДР. При длительности заболевания более 10 лет ДР диагностируют у 74% больных СД 2 типа. Примерно у двух третей этих больных ДР выявляют через 20 лет после начала заболевания, при этом у пятой части — в поздней, пролиферативной стадии [6].

Прогноз для зрения при ДР у больных СД 2 типа резко ухудшает развитие диабетического макулярно-го отека (ДМО). Среди пациентов с СД 2 типа частота выявления ДМО колеблется от 3% при длительности заболевания менее 5 лет до 28% при длительности СД 20 лет и более. С увеличением тяжести ДР частота развития макулярно-го отека возрастает. При отсутствии лечения у 25% больных ДМО приводит к выраженному снижению остроты зрения в течение трех лет [2].

Клиника диабетической ретинопатии

Изменения глазного дна при СД 2 типа отражают состояние микрососудов в организме в целом. Данные крупнейшего исследования WESDR указывают на возрастание распространенности ДР и ДМО с 14% до 25% за 10 лет при наличии почечной недостаточности (особенно с выраженной протеинурией) [17]. По результатам ETDRS, уровень летальности по истечении 5-летнего периода заболевания СД 2 типа составил 18,9% и коррелировал с частотой развития ДР в 17-25% случаев [1].

Наиболее ранними признаками ДР являются возникающие вследствие потери перicyтов микроаневризмы. Отложения «твердых экссудатов» при офтальмоскопическом осмотре указывают границы ретинального отека (рис. 1). Также характерно возникновение точечных, пламеобразных геморрагий. На более поздних этапах неproлиферативной ДР при прогрессировании гипоксии и ишемии сетчатки возникают «мягкие» экссудаты [2, 6].

На стадии преproлиферативной ДР дополнительно выявляют интравитреальные микрососудистые и венозные аномалии (рис. 2). Появление интравитреальных микрососудистых аномалий является предвестником скорого развития пролиферативной ДР, для которой характерны два основных компонента — сосудистая и соединительно-тканная пролиферация. Несостоятельность стенки новообразованных сосудов ведет к частым преретинальным и витреальным геморрагиям, гемофтальму, рубцеванию задних отделов стекловидного тела и образованию витреоретинальных сращений с риском тракционной отслойки сетчатки [6].

Макулярный отек может сопутствовать любой стадии ДР и при отсутствии лечения у 50% пациентов приводит к снижению остроты зрения на 2 строки и более за 2 года. В 15-25% случаев ДМО приводит к значимой потере зрения, несмотря на проведенное лазерное лечение (рис. 2, 3) [2].

Патогенез диабетической ретинопатии

Эволюция научных взглядов на патогенез ДР сегодня подводит офтальмологов к новому пониманию данной проблемы — на молекулярном уровне с позиции межклеточных взаимодействий в рамках процесса ангиогенеза.

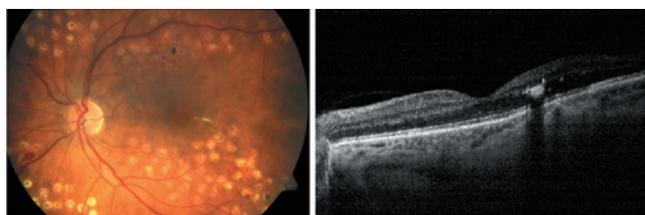


Рисунок 1. Пациент В., 59 лет. OS непролиферативная ДР, фокальный ДМО, состояние после лазеркоагуляции сетчатки.

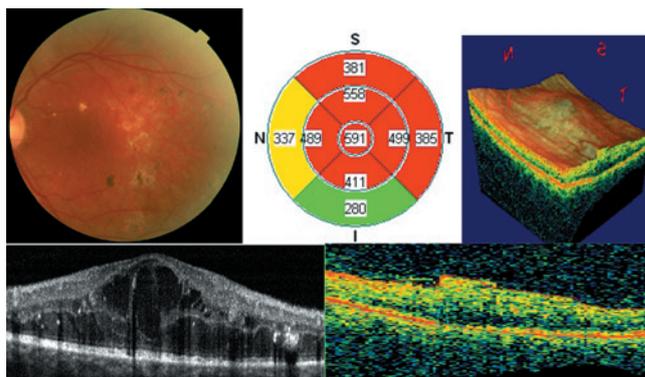


Рисунок 2. Пациент Е., 52 г. OS преproлиферативная ДР, диффузный ДМО с толщиной сетчатки до 600 мкм.

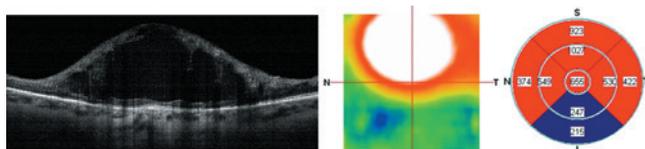


Рисунок 3. Гигантский отек макулярной зоны у больного СД 2 типа с толщиной сетчатки до 1000 мкм.

В основе поражения органа зрения при СД лежит хроническая гипергликемия, шунтирование метаболизма глюкозы по полиоловому пути, нарушение функции внутреннего, а затем и наружного слоя гематоретинального барьера (ГРБ). Нарушение функции ГРБ предшествует клиническим проявлениям ДР, а степень увеличения его проницаемости коррелирует с тяжестью ДР [15]. Неферментативное гликозилирование белков сосудистой стенки, прямое глюкозотоксическое воздействие на клеточные структуры, а также аутоокисление глюкозы, белков и липидов приводит к развитию оксидативного стресса [1]. Дислипидемия, а также иммунокомплексное повреждение базальной мембраны, перicyтов и эндотелия усугубляют изменение сосудистой стенки.

При длительности СД более 10 лет происходит компенсаторная активация синтеза NO в водянистой влаге. В условиях оксидативного стресса NO взаимодействует со свободными радикалами кислорода с образованием токсичного для перicyтов пероксинитрита. Истощение источников синтеза NO приводит к изменениям регионарного гемостаза и нарушению регуляции тонуса ретинальных сосудов [5]. Значительный вклад в патогенез ДР вносит тканевая ренин-ангиотензиновая и кинин-калликреиновая си-

стемы. Ангиотензин-превращающий фермент, с одной стороны, регулирует образование мощного вазоконстриктора ангиотензина II, а, с другой стороны, осуществляет деградацию брадикинина, нарушает синтез простаглицлина и NO в эндотелии сосудов, стимулирует агрегацию тромбоцитов и систему образования эндотелина-1 [8, 10].

Нарастающая гипоксия является стимулом к выделению провоспалительных цитокинов, ангиогенных и антиангиогенных факторов роста, которые запускают процесс неоваскуляризации сетчатки [12]. Развитие и прогрессирование ДР и ДМО определяется равновесием между проангиогенными и антиангиогенными факторами [16].

В условиях гипоксии в сетчатке под действием VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) при участии протеаз (матриксных металлопротеиназ, урокиназы и др.) проходят начальные этапы ангиогенеза: деградация базальной мембраны эндотелия капилляров, выход и миграция эндотелиальных клеток в экстрацеллюлярном матриксе. VEGF опосредует рост новообразованных сосудов до момента привлечения перicyтов, стабилизирующих сосудистую сеть [12]. Также VEGF вызывает повышение проницаемости сосудистой стенки, нарушение работы ГРБ за счет фосфорилирования плотных контактов эндотелиальных клеток [14]. Повышение проницаемости ГРБ ведет к формированию ДМО.

VEGF вызывает увеличение экспрессии молекул адгезии лейкоцитов VCAM1, ECAM1, PECAM-1, P-selectin, которые повышают адгезию лейкоцитов в микрососудах сетчатки, что приводит к потере эндотелиальных клеток и нарушению проницаемости ГРБ, диapedезу и инфильтрации сетчатки лейкоцитами [20].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) привлекает перicyты и гладкомышечные клетки вокруг формирующихся сосудистых трубочек и вызывает микрососудистое ветвление, является аутокринным стимулятором пролиферации клеток пигментного эпителия сетчатки. В плазме крови и стекловидном теле больных с ДР отмечается повышенный уровень PDGF [19].

Ангиопоэтин-2 усиливает эффекты VEGF, приводит к ослаблению контактов между эндотелиальными

клетками и перicyтами, что позволяет эндотелиальным клеткам мигрировать, повышает проницаемость ГРБ. Ангиопоэтин-1 — антагонист ангиопоэтина-2 — способствует ассоциации перicyтов и эндотелия, уменьшает проницаемость сосудов и обладает противовоспалительной активностью [13]. В стекловидном теле у больных с непролиферативной ДР и ДМО концентрация проангиогенного ангиопоэтина-2 в 2 раза превышает концентрацию ангиопоэтина-1. Наиболее высокие уровни VEGF и ангиопоэтина-2 были отмечены у больных с препролиферативной и пролиферативной ДР [18].

Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) усиливает активность промотера гена VEGF при помощи гипоксия-индуцибельного фактора (HIF α) и, таким образом, вызывает повышение экспрессии VEGF, повышение уровня ICAM-1, лейкостаз и повышение проницаемости ГРБ. У больных с пролиферативной ДР лечение соматостатином (антагонистом IGF-1) блокирует фосфорилирование рецептора IGF-1 и снижает продукцию VEGF [21].

Эффекты фактора роста фибробластов (FGF-2) были изучены на культурах клеток бычьего ретинального эндотелия: FGF-2 стимулирует пролиферацию, миграцию и выживание эндотелиальных клеток в присутствии PDGF, участвует в обеспечении ветвления новообразованных капилляров [12].

PEDF (фактор, выделяемый пигментным эпителием) является антагонистом ангиогенных факторов роста и выполняет защитную роль при ДР. У больных ДР содержание PEDF в стекловидном теле значительно снижено, а в плазме крови повышено. У больных с пролиферативной ДР на фоне повышенного уровня VEGF уровень PEDF в стекловидном теле ниже, чем у больных с непролиферативной ДР [22].

Интерес к изучению роли ангиогенных факторов в патогенезе диабетического поражения сетчатки глаза вызван постоянным поиском новых средств профилактики и лечения диабетической ретинопатии в России и во всем мире. Данные многочисленных клинических и научных исследований противоречивы. В связи с этим нами будут изучены некоторые аспекты патогенеза диабетической ретинопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Афонина Ж.А., Войчик Э.А. Лечение тоннельных невралгий у больных сахарным диабетом // РМЖ. — 2008. — № 12. — С. 1621-1626.
2. Балашевич Л.И. Глазные проявления диабета. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2004. — 453 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Гэотар-Медиа: М., 2009. — 254 с.
4. Мошетова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Строков И.А., Яровая Г.А. Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии // РМЖ. — 2006. — № 1. — С. 36-38.
5. Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э., Никитин Н.А. Биологическая роль оксида азота (NO) в офтальмопатологии // Вестн. офтальмол. — 2007. — Т. 123, № 2. — С. 40-42.
6. Щадричев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия // Современная оптометрия. — 2008. — № 4. С. 36-42.
7. Эггардт В.Ф., Олевская Е.А. Диабетическая макулопатия (клиника, диагностика, лечение) // Учебное пособие. — Челябинск, 2005. — 33 с.
8. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // Вопросы мед. биохимии. — 2001. — № 1. — С. 5-15.
9. Bui B.V., Loeliger M., Thomas M., et al. Investigating structural and biochemical correlates of ganglion cell dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats // Exp. Eye Res. — 2009. — Vol. 88. — P. 1076-1083.
10. Clermont A.C., Bursell S.E. Retinal blood flow in diabetes // Microcirculation. — 2007. — Vol. 14. — P. 49-61.
11. Cusick M., Meleth A.D., Agrón E., et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy

Study Research Group // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 617-625.

12. Distler J.W., Hirth A., Kurowska-Stolarska M. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis // Q J Nucl Med. – 2003. – Vol. 47. – P. 149-161.
13. Eklund L., Olsen B.R. Tie receptors and their angiotensin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling // Exp. Cell Res. – 2006. – Vol. 312. – P. 630-641.
14. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // Endocr. Rev. – 2004. – Vol. 25. – P. 581-611.
15. Fox T.E., Han X., Kelly S., et al. Diabetes alters sphingolipid metabolism in the retina: a potential mechanism of cell death in diabetic retinopathy // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 3573-3580.
16. Grant M.B., Afzal A., Spoerri P., et al. The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy // Expert Opin Investig Drugs. – 2004. – Vol. 13. – P. 1275-1293.
17. Klein B.E. K., Klein K., Moss S.E., et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema // Ophthalmology. – 1984. – Vol. 91. – P. 1464-1474.
18. Lip P.L., Chatterjee S., Caine G.J. et al. Plasma vascular endothelial growth factor, angiotensin-2, and soluble angiotensin receptor tie-2 in diabetic retinopathy: effects of laser photocoagulation and angiotensin receptor blockade // Br J Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – P. 1543-1546.
19. Praidou A., Klangas I., Papakonstantinou E., et al. Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy // Curr Eye Res. – 2009. – Vol. 34. – P. 152-161.
20. Rangasamy S., McGuire P. G., Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets // Middle East Afr J Ophthalmol. – 2012. – Vol. 19. – P. 52-59.
21. Sall J.W., Klisovic D.D., O'Dorisio M.S., et al. Somatostatin inhibits IGF-1 mediated induction of VEGF in human retinal pigment epithelial cells // Exp Eye Res. – 2004 – Vol. 79. – P. 465-476.
22. Yokoi M., Yamagishi S., Saito A., et al. Positive association of pigment epithelium-derived factor with total antioxidant capacity in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy // Br J Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91. – P. 885-887.



КАПЛИ ВНУТРИГЛАЗНЫЕ Тобразон

ТОБРАМИЦИН 0,3% + ДЕКСАМЕТАЗОН 0,1%
5 мл

**ПРЕДОТВРАЩАЕТ
ВОСПАЛЕНИЕ**

ДЕКСАМЕТАЗОН:

Уменьшает воспалительную реакцию глаз

**ЛЕЧИТ ИНФЕКЦИЮ
ТОБРАМИЦИН:**

Эффективен в лечении бактериальной инфекции глаз
Безопасный и хорошо переносимый

ЭФФЕКТИВЕН ПРИ

- КОНЪЮНКТИВИТАХ • КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТАХ
- БЛЕФАРИТАХ • БЛЕФАРОКОНЪЮНКТИВИТАХ



Представительство "КАДИЛА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Лтд":
119571 г. Москва, Ленинский проспект 148, оф. 205
Тел.: 8 (495) 937 5736 www.cadilapharma.com