

Диабетическая ретинопатия. Общая информация

Image



## Диабетическая ретинопатия. Общая информация

**Диабетическая ретинопатия (ДР)** — специфичное позднее микрососудистое осложнение сахарного диабета, развивающееся, как правило, последовательно от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до появления новообразованных сосудов и фиброглияльной ткани. Является одним из проявлений генерализованной микроангиопатии.

ДР приводит к значительному снижению зрения вплоть до его полной потери<sup>1</sup>. Потеря зрения из-за ДР, как правило, затрагивает людей трудоспособного возраста.

По международным данным, ДР всех форм встречается у 14–30% пациентов с диабетом, из них на долю ПДР приходится 10%. ПДР диагностируют у 32,4% пациента с СД 1, у 3% — с СД 2 типа<sup>4</sup>. ДР всех форм встречается у 27% пациентов с диабетом, из них на долю ПДР приходится 1,6%, НПДР — 25,2%, ДМО — 4,6%<sup>39</sup>.

Image

Основные факторы риска ДР — это повышенный уровень гликемии, HbA1c, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и др. При этом пациенты с ДР зачастую имеют сложный профиль сопутствующих заболеваний, включая диабетическую нефропатию и нейропатию<sup>2</sup>.

### Патофизиология

В патофизиологии ДР играют роль изменения на организменном и клеточном уровнях<sup>5</sup> (рис. 1).

Image

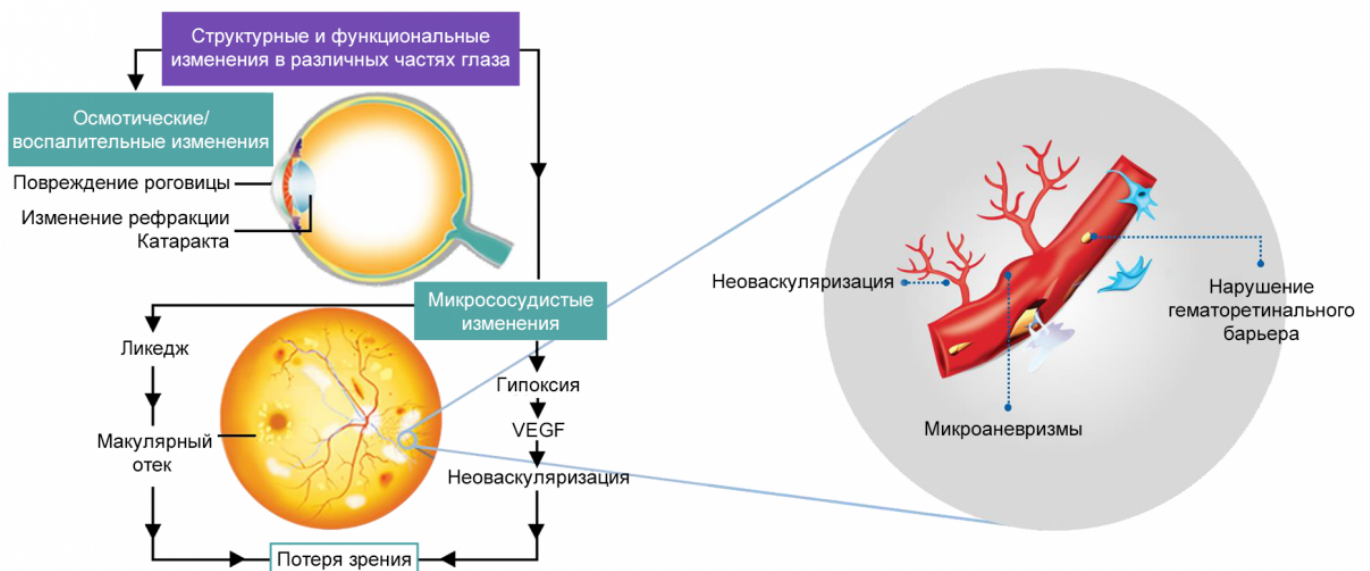


AGE — конечный продукт усиленного гликозирования; Ang-2 — ангиопоэтин 2; ГРБ — гемоторетинальный барьер; ДМО — диабетический макулярный отек; ICAM-1 — молекула внутриклеточной адгезии 1-го типа; ИЛ-6 — интерлейкин 6; MCP-1 — хемоаттрактантный белок-1 моноцитов; MMP — матричная металлопептидаза; PKC — протеинкиназа C; АФК — активные формы кислорода; ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

**Рисунок 1.** Организменные и клеточные изменения в патофизиологии ДР

Основные патогенетические механизмы ДР — осмотические и воспалительные изменения в сетчатке, микрососудистые изменения, нарушение гемоторетинального барьера, формирование микроаневризм, ликедж, макулярный отек, неоваскуляризация (рис. 2).

Image



**Рисунок 2.** Патогенетические механизмы ДР

На фоне гипергликемии происходит утолщение базальной мембраны сосудов, потеря перicyтов, нейродегенерация. Дополнительное влияние Ang-2, VEGF, CTGF приводит к повышению проницаемости капилляров и неоваскуляризации<sup>6</sup>.

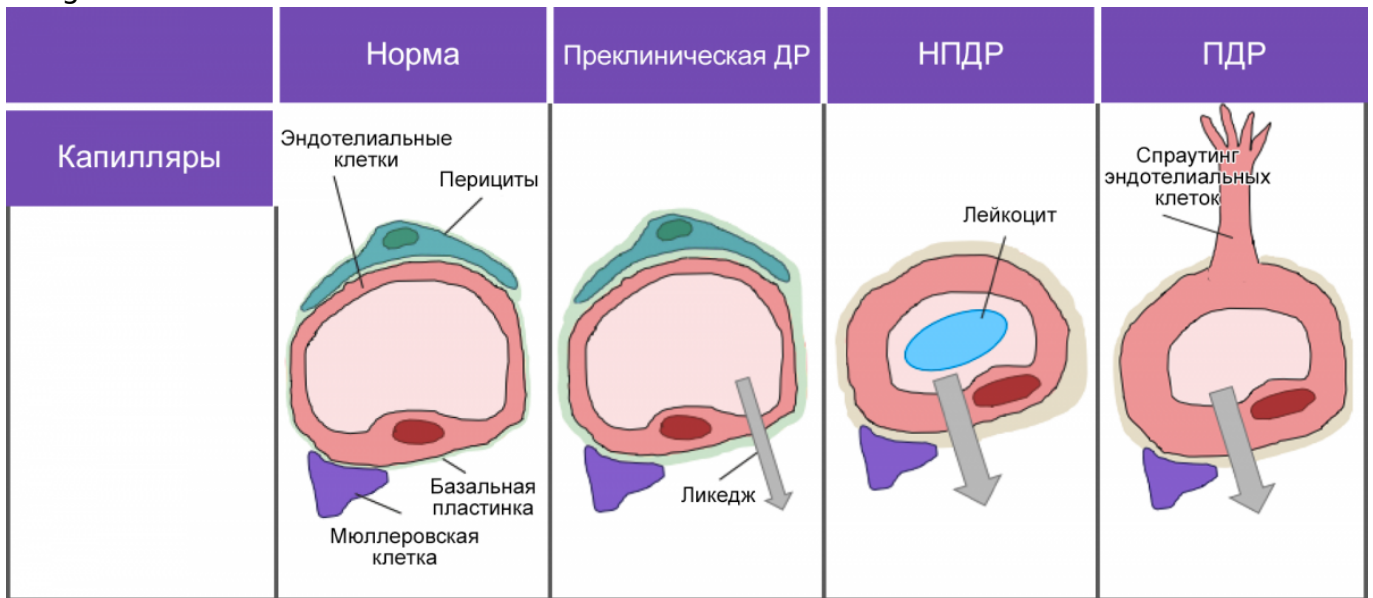
На этапе преклинической ДР развивается ликедж (просачивание) — результат

дисфункции наружного гемоторетинального барьера.

На стадии НПДР происходит инфильтрация лейкоцитами. Эндотелиальные клетки гипертрофируются и гибнут, формируются ацеллюлярные капилляры. Постепенно нарушается функция мюллеровских клеток.

На стадии ПДР под воздействием VEGF-A развивается неоваскуляризация и фиброз. Новообразованные сосуды имеют аномальное строение, они ломкие и склонны к ликеджу и геморрагиям<sup>7,8</sup> (рис. 3).

Image



**Рисунок 3.** Морфологические изменения в зависимости от стадии ДР

Image

Типы патологии сосудов при ДР<sup>3</sup>:

микроаневризмы;

микрогеморрагии — небольшие области просачивания крови из поврежденных сосудов;

«ватные» пятна — области гипоксии, вызванные потерей капиллярной функции;

неоваскуляризация — основной признак ПДР.

### Классификация и клиническая картина

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»<sup>1</sup>, ДР разделяют на непролиферативную, препролиферативную, пролиферативную и терминальную стадии (рис. 4).

Image

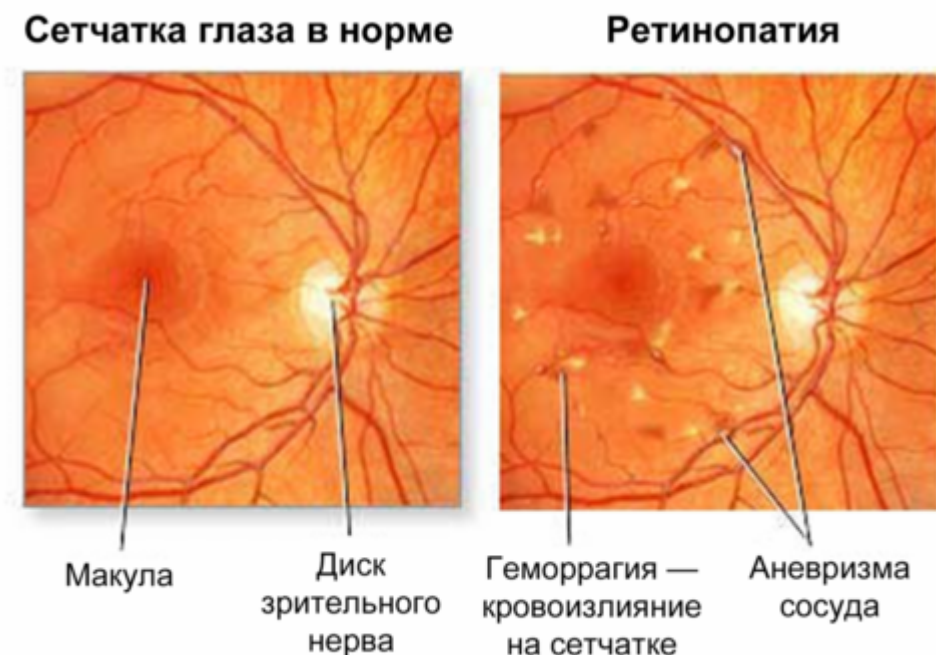


**Рисунок 4.** Стадии ДР

**Непролиферативная ретинопатия (НПДР)** — обратимая стадия, может длиться несколько лет или полностью исчезать при длительном поддержании целевых уровней сахара крови, артериального давления и холестерина.

На стадии НПДР на глазном дне формируются микроаневризмы, мелкие интратретинальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги, [диабетический макулярный отек](#) (ДМО) (рис. 5).

Image



**Рисунок 5.** Изменения глазного дна при НПДР

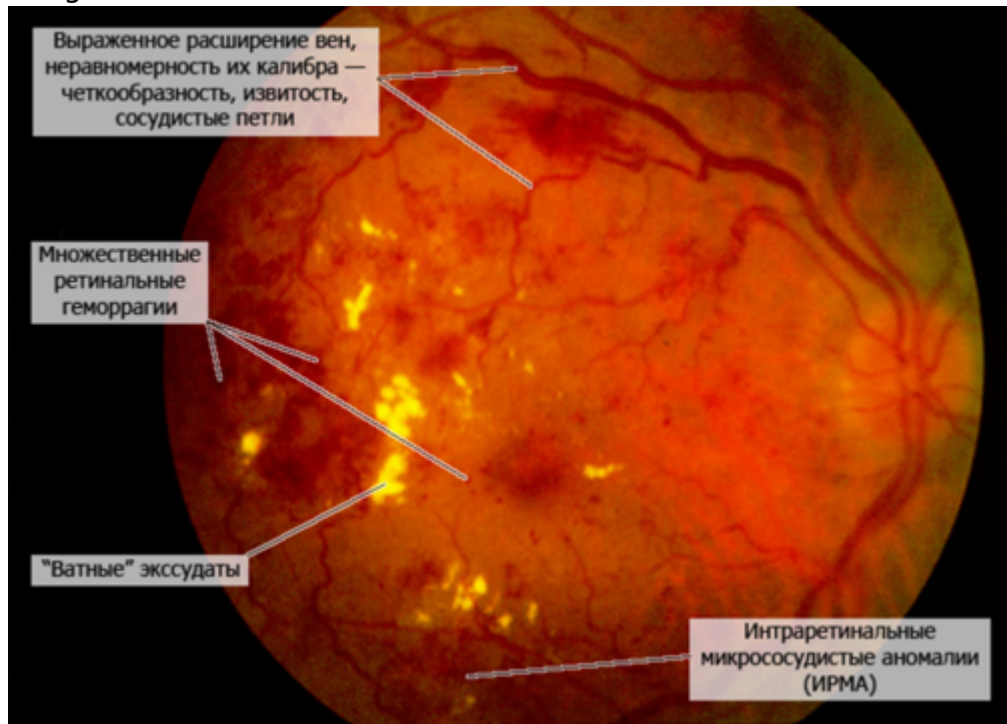
НПДР предшествует ДМО и ПДР. Примерно у 50% пациентов тяжелая НПДР прогрессирует до ПДР в течение 1 года<sup>3</sup>. У 25% пациентов ПДР развивается в течение 15 лет заболевания диабетом<sup>9,10</sup>.

НПДР обычно протекает без симптомов. Однако при исследовании глазного дна

заметны сосудистые изменения, приводящие к деформации и отеку сетчатки<sup>11,12</sup>.

**Препролиферативная ДР** — стадия присоединения к клинической картине венозных аномалий — четкообразность, извитость, «петли», появляются множество мягких и твердых экссудатов, интравитреальные микрососудистые аномалии, крупные ретинальные геморрагии, ДМО (рис. 6)<sup>1</sup>.

Image



**Рисунок 6.** Изменения глазного дна при препролиферативной ДР

**Пролиферативная ретинопатия (ПДР)** — стадия тяжелых осложнений. Для того чтобы с ними справиться, нужно регулярно проводить пациентам осмотр глазного дна и при необходимости специальное лечение. Именно на этой стадии чаще всего происходит частичная или полная потеря зрения.

Для стадии ПДР характерны неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу новообразованных сосудов, ДМО (рис. 7).

Image

## Пролиферативная ретинопатия



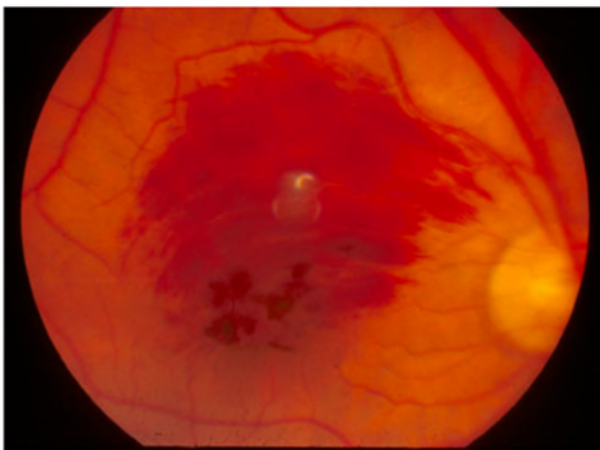
Новообразованные сосуды

**Рисунок 7.** Изменения глазного дна при ПДР

Неоваскуляризация приводит к образованию геморрагий, после которых развивается фиброз и рубцевание сетчатки, что снижает остроту зрения<sup>8,11,12</sup>. На этой стадии пациенты начинают жаловаться на снижение остроты зрения, пятна в поле зрения, сужение полей зрения (рис. 8).

Image

## Гемофтальм и геморрагии



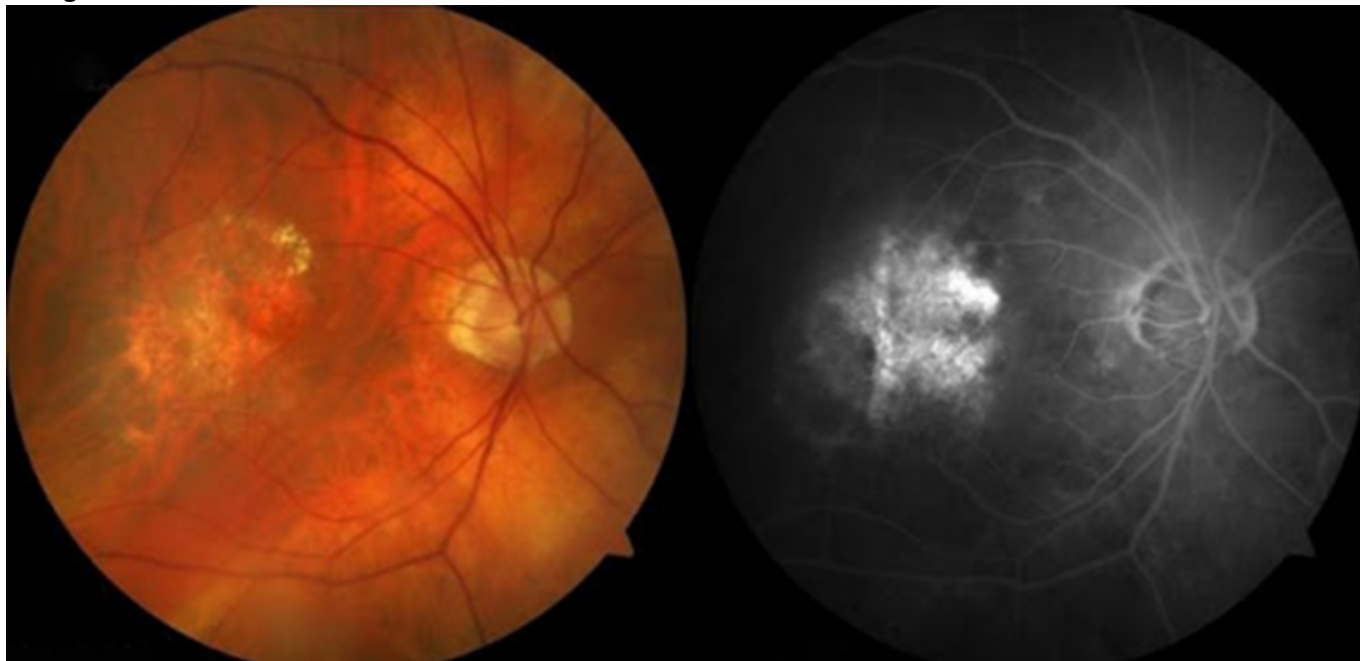
**Рисунок 8.** Изменения глазного дна при неоваскуляризации

**Терминальная ДР** — на этом этапе развивается неоваскуляризация угла передней камеры глаза, ведущая к возникновению вторичной рубцовой глаукомы, образуются витреоретинальные шварты с тракционным синдромом, которые приводят к отслойке сетчатки. Также возможно развитие ДМО (рис. 9).

**ДМО** может развиваться на любой стадии ДР, но чаще всего отек развивается после прогрессии до тяжелой НПДР<sup>13</sup>. ДМО может быть ишемическим, с тракционным синдромом и без него.

## Диабетический макулярный отек (ДМО)

Image



**Рисунок 9.** Изменения глазного дна при ДМО

По международной классификации **ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991)**<sup>7</sup>, степень тяжести ДР можно определять в баллах от 0 до 90.

### **Классификация и клинические проявления диабетической ретинопатии ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991)**

Image

Уровень по ETDRS	Стадия ретинопатии	Офтальмоскопическая картина
<b>Непролиферативная диабетическая ретинопатия</b>		
10	нет ретинопатии	Микроаневризмы и другие изменения отсутствуют. Может быть расширение венул сетчатки.
14-35	начальная	Незначительное количество микроаневризм и микрогеморрагий. Могут выявляться «твердые» и «мягкие» экссудаты.
43	умеренная	Один из признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• умеренное количество микроаневризм и геморрагий;</li> <li>• умеренно выраженные интравитреальные микрососудистые аномалии (ИРМА) в одном квадранте.</li> </ul>
47	выраженная	Оба признака 43 уровня или один из признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• множественные микроаневризмы и микрогеморрагии в двух-трех квадрантах;</li> <li>• множественные зоны ИРМА в одном-трех квадрантах;</li> <li>• четкообразность венул хотя бы в одном квадранте.</li> </ul>
53	тяжелая	Сочетание двух-трех признаков 47 уровня или один из признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• множественные микроаневризмы и микрогеморрагии во всех квадрантах;</li> <li>• выраженные ИРМА хотя бы в одном квадранте;</li> <li>• четкообразность венул в двух и более квадрантах.</li> </ul>
<b>Проллиферативная диабетическая ретинопатия</b>		
61	начальная	Один из признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• фиброз на диске зрительного нерва (ДЗН) или сетчатке без неоваскуляризации;</li> <li>• неоваскуляризация сетчатки меньше половины площади ДЗН.</li> </ul>
65	выраженная	Один из признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• неоваскуляризация сетчатки более половины площади ДЗН;</li> <li>• неоваскуляризация ДЗН менее трети его площади;</li> <li>• неоваскуляризация сетчатки менее половины площади ДЗН без неоваскуляризации ДЗН, но при наличии преретинальной или витреальной геморрагии площадью менее 1,5 ДЗН.</li> </ul>
71	тяжелая (высокого риска 1)	Один из признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН;</li> <li>• преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией сетчатки более половины площади ДЗН;</li> <li>• преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией ДЗН менее трети его площади;</li> <li>• неоваскуляризация ДЗН более трети его площади.</li> </ul>
75	тяжелая (высокого риска 2)	Неоваскуляризация ДЗН более трети его площади и преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН.
81-85	далеко зашедшая	Один и более признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>• невозможно оценить площадь неоваскуляризации;</li> <li>• глазное дно офтальмоскопируется частично или не офтальмоскопируется в заднем полюсе;</li> <li>• преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более 4 ДЗН;</li> <li>• ретинолизис в макулярной зоне.</li> </ul>
90	градация невозможна	Глазное дно не офтальмоскопируется даже фрагментарно.

Также по классификации ETDRS степень тяжести ДР можно распределить по шкале DRSS (DR severity scale — DRSS). Для оценки используется шаг в 2–3 единицы. Так, улучшение на 2 шага — это клинически значимый показатель. Изменение  $\geq 2$  шага значительно повышает вероятность развития тяжелых стадий ПДР<sup>7</sup> (рис. 10).

Image



**Рисунок 10.** Определение степени тяжести ДР по классификации ETDRS

## Диагностика

Офтальмологическое обследование пациента с ДР включает обязательные и дополнительные методы<sup>1</sup>.

Image

Обязательные методы	Дополнительные методы
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение остроты зрения (визометрия).</li> <li>• Измерение внутриглазного давления (тонометрия).</li> <li>• Биомикроскопия переднего отрезка глаза.</li> <li>• Офтальмоскопия при расширенном зрачке.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фотографирование глазного дна.</li> <li>• Флюоресцентная ангиография глазного дна.</li> <li>• УЗИ при помутнении стекловидного тела и хрусталика.</li> <li>• Электрофизиологические методы исследования функционального состояния зрительного нерва и нейронов сетчатки.</li> <li>• Осмотр угла передней камеры глаза (гониоскопия).</li> <li>• Исследование поля зрения (периметрия).</li> <li>• Оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки.</li> </ul>

Выявляют группы риска ДР эндокринолог и диабетолог. Обязательные офтальмологические методы обследования проводит офтальмолог. Также офтальмолог определяет стадии ретинопатии и метод лечения.

## Лечение

При НПДР основная цель лечения — предотвратить развитие и прогрессирование ДР и ДМО. Основной метод — контроль факторов риска (гликемия, HbA1c, АД) и междисциплинарное ведение пациента на всех стадиях.

### Image

При ПДР основная цель терапии — предотвратить дальнейшую потерю зрения<sup>14,15</sup>. Для этого можно использовать традиционные и новые подходы:

Традиционные подходы: панретинальная лазерная коагуляция (ПРЛК), витрэктомия. Новые подходы: анти-VEGF-терапия<sup>16</sup>.

## ПРЛК

ПРЛК впервые применили для лечения ПДР в 1960-х годах. Она направлена на выключение зон ретинальной ишемии, подавление неоваскуляризации, облитерацию сосудов с повышенной проницаемостью<sup>15,17</sup>. Облитерация сосудов проводится с помощью лазера, это в том числе предотвращает аккумуляцию жидкости и развитие отека.

Эффективность ПЛРК доказана в классических многоцентровых клинических исследованиях DRS и ETDRS<sup>7,18</sup>. На их основе сформулированы основные показания и варианты лазерных вмешательств при ДР и макулярном отеке.

Основной недостаток ПЛРК — риск потери периферического и ночного зрения.

### **Витрэктомия**

Витрэктомия впервые была выполнена в 1970-х годах<sup>15,17</sup>. Ее применяют для полного или частичного удаления измененного стекловидного тела, крови и рубцовой ткани с поверхности сетчатки, в случаях, когда уже нельзя выполнить ПЛРК.

После витрэктомии толщина сетчатки уменьшается. Исходы операции неоднозначны:

- примерно у 33% пациентов регистрируют значительное улучшение остроты зрения;
- у 20–30% отмечают значительную потерю зрения после витрэктомии.

Из недостатков процедуры можно отметить длительность операции, риск постоперационного воспаления и образования фибрина.

### **Терапия анти-VEGF (ранибизумаб)**

В России ранибизумаб был зарегистрирован как первый анти-VEGF в декабре 2008. Тогда появились первые доказанные результаты эффективности и безопасности такого лечения у пациентов с ПДР<sup>16,29-34</sup>.

Image

Анти-VEGF-терапия — это патогенетическое лечение, которое позволяет воздействовать на общую патофизиологическую причину неоваскуляризации при ПДР и ДМО — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Анти-VEGF-препараты связываются с VEGF в сетчатке и препятствуют образованию новых сосудов.

Такая терапия приводит к регрессии неоваскуляризации и может быть использована как альтернатива ПЛРК при лечении ПДР.

По данным клинических исследований, лечение анти-VEGF в течение 2 лет позволяет достичь остроты зрения, сопоставимой с группой ПЛРК<sup>15,19-22</sup>. При этом отмечается значительно меньшее сужение периферических полей зрения, чем при применении ПЛРК, снижается частота прогрессирования и наступления ДМО, значительно уменьшается количество витрэктомий за 2 года.

Основные исследования эффективности и безопасности ранибизумаба (RIDE & RISE, Protocol S, Protocol I, RESTORE, REVEAL, REFINE, PRIDE)<sup>23-26</sup> показали, что в сравнении с плацебо ранибизумаб приводил к значительно большей вероятности улучшения ДР.

При лечении ПДР в течение 5 лет в сравнении с группой ПЛРК ранибизумаб снижал частоту развития ДМО у пациентов без отека. При применении анти-VEGF также наблюдалась значительно меньшая потеря полей зрения и меньшая вероятность витрэктомий — Protocol S (ПДР)<sup>27,28</sup>.

В случае ПДР без ДМО ранибизумаб в большей степени снижал площадь неоваскуляризации и значительно улучшал морфологические параметры и исходы по остроте зрения в сравнении с ПРЛК — PRIDE (ПДР без ДМО)<sup>36</sup>.

Image

Что касается безопасности такого лечения, то по частоте системных нежелательных явлений лечение ранибизумабом в течение 5 лет было сопоставимо с ПРЛК<sup>27,38</sup>.

В исследованиях часто сравнивают лечение анти-VEGF и ПРЛК, однако в реальной практике многие пациенты получают комбинированную терапию. Комбинированное лечение направлено как на ДМО, так и на ПДР, а также позволяет справиться с низкой комплаентностью пациентов<sup>35,37</sup>.

### **Сокращения:**

**DRS** — Diabetic Retinopathy Study.

**DRSS** — Diabetic retinopathy severity scale.

**ETDRS** — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

**VEGF** — фактор роста эндотелия сосудов.

**ДИ** — доверительный интервал.

**ДР** — диабетическая ретинопатия.

**НПДР** — непролиферативная диабетическая ретинопатия.

**НЯ** — нежелательное явление.

**ОКТ** — оптическая когерентная томография.

**ПДР** — пролиферативная диабетическая ретинопатия.

**ПРЛК** — панретиальная лазерная коагуляция.

### **Список литературы**

1. Дедов И.И./Dedov, I., Шестакова М.В./Shestakova M., & Майоров А.Ю./Mayorov A. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом»/Standards of Specialized Diabetes CARE 8th Edition. (2017). doi:10.14341/DM20151S1-112.
2. Donnelly R, et al. BMJ. 2000; 320: 1062-1066.
3. EshaqRS, et al. Pathophysiology.2017; 24(4): 229-241.
4. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 8th Edition, 2017.
5. Das A. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016; 57: 6669—82.
6. Bosma, E. K., van Noorden, C. J. F., Klaassen, I., & Schlingemann, R. O. (2019). Microvascular Complications in the Eye: Diabetic Retinopathy. Diabetic Nephropathy, 305—321. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-93521-8\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-319-93521-8_19).
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991; 98: 823—33.
8. Bahrami B et al. Asia-Pac J Ophthalmol. 2017; 6: 535—545.
9. Martinez-Zapata MJ, et al. Cochrane Database Syst Rev 2014; 11: CD00872.

10. Fong DS, et al. Diabetes Care 2004; 27: 584—7.
11. National Eye Institute. 2019. Available from: <https://nei.nih.gov/health/diabetic/retinopathy>. Accessed June 11, 2019.
12. Data on file Novartis. 2019.
13. Klein R, et al. Arch Ophthalmol. 2001; 119: 547—53.
14. Park YG, Roh YJ. J Diabetes Res. 2016: 1753584.
15. Duh EJ, et al. JCI Insight. 2017; 2:pii: 93751.
16. Zhao Y, Singh RP. Drugs Context. 2018; 7: 212532.
17. NHS. Treatment-diabetic retinopathy. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/diabetic-retinopathy/treatment/> Accessed November 8, 2019.
18. Lloyd M. A., Berrocal J., Davis M.D., et al The Diabetic Retinopathy Study Arch Ophthalmol. 1973; 90(5): 347-348. doi:10.1001/archopht.1973.01000050349001.
19. Mark HH, et al. Arch Ophthalmol 2007; 125: 830-3.
20. Anjali RS, et al. Clin Diabetes Endocrinol 2017; 3: 9.
21. European Medical agency. 2019 Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis>. Accessed November 4, 2019.
22. Инструкция по медицинскому применению (ИМП) лекарственного препарата Луцентис® ЛСР-004567/08 от 16.06.2008, переоформлен 16.09.2019 (изм. ИМП №0 от 05.11.2019).
23. Nguyen QD, et al. Ophthalmology 2012; 119: 789—801.
24. Brown DM, et al. Ophthalmology 2013; 120: 2013—22.
25. Boyer et al. Ophthalmol 2015; 122: 2504—13.
26. Michael S. et al., Ophthalmology 2017; 124: 596-603.
27. Gross JG, et al. JAMA. 2015; 314: 2137—46.
28. Gross JG, et al. JAMA Ophthalmol. 2018. 3255.
29. Elman MJ, et al. Ophthalmology 2010; 117: 1064—77.
30. Elman M, et al. Ophthalmology 2011; 118: 609—14.
31. Elman M, et al. Ophthalmology 2012; 119: 2312—80.
32. Bressler SB, et al. JAMA Ophthalmol. 2013; 131: 1033—40.
33. Mitchell P. et al. Ophthalmology 2011; 118: 615—25.
34. Ishibashi T, et al. Ophthalmology 2015; 112: 1402—15; 13.
35. Li X, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2019; 257: 529—41.
36. Lang, Gabriele E., et al. Acta Ophthalmologica, 2019, pp. 1-10.
37. Yonekawa, Y., Modi, Y. S., Kim, L. A., Skondra, D., Kim, J. E., & Wykoff, C. C. (2020). American Society of Retina Specialists Clinical Practice Guidelines : Management of Nonproliferative and Proliferative Diabetic Retinopathy Without Diabetic Macular Edema. Journal of VitreoRetinal Diseases. <https://doi.org/10.1177/2474126419893829/>.
38. Gross JG, et al. JAMA Ophthalmol. 2018; 136:1138—48.
39. Diabetes Res Clin Pract 2019;157:107840. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107840. -

11439951/RAN/DIG/06.25/0

---

## Теги

- Офтальмология

---

**Source URL:**

<https://pro.novartis.ru/therapeutical-areas/ophtalmology/retinal-diseases/information/diabeticheseskaya-retinopatiya>