

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 617.735-02:616.379-008.64]-092:612.13

*И. В. Воробьева, Д. А. Меркушенкова, Л. Г. Эстрин*

### РОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития России, Москва;  
ГУЗ «Офтальмологическая клиническая больница» ДЗ Москвы

Диабетическая ретинопатия является лидирующей причиной слепоты у больных сахарным диабетом 2-го типа трудоспособного возраста в развитых странах. Ведущую роль в патогенезе диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека, пролиферации новообразованных сосудов играет фактор роста эндотелия сосудов. Применение антиангиогенной терапии в сочетании с лазерным лечением является перспективным направлением патогенетической терапии диабетической ретинопатии.

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2-го типа, диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, фактор роста эндотелия сосудов, лазерная коагуляция сетчатки

#### THE ROLE OF ANGIOGENESIS IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY IN THE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

*I.V. Vorobieva, D.A. Merkusheva, L.G. Estrin*

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ophthalmological Clinical Hospital, Moscow

Diabetic retinopathy is known to be a leading cause of blindness in the capable of working patients with type 2 diabetes mellitus in the developed countries. The key role in pathogenesis of diabetic retinopathy, diabetic macular oedema, and proliferation of newly formed blood vessels is played by vascular endothelial growth factor. The use of anti-angiogenic therapy in combination with the laser-assisted treatment is considered to be a promising instrument for pathogenetic therapy of diabetic retinopathy.

*Key words:* type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic macular oedema, vascular endothelial growth factor, laser retinal photocoagulation

По данным ведущих эндокринологов, сахарным диабетом (СД) 2-го типа страдает примерно 5—6% всей популяции, 10% взрослых лиц и 20% лиц старше 65 лет в западных странах и России [2]. Печальным является тот факт, что реальная заболеваемость в 3—4 раза превышает официальную и удваивается каждые 10—15 лет.

Диабетическая ретинопатия (ДР) — микроангиопатия сосудов сетчатки — относится к поздним сосудистым осложнениям СД. Исследования, проведенные экспертами IDF в возрастной группе 20-65 лет показали, что более 2,5 млн больных СД имеют признаки ДР. На момент установления основного диагноза ДР обнаруживается в среднем через 3 года [3, 4]. При длительности заболевания 16—20 лет пролиферативная форма ДР наблюдается у 68,1% больных СД 2-го типа [3].

Важнейшая роль в патогенезе и прогрессировании ДР и диабетического макулярного отека (ДМО) отводится ангиогенным факторам роста, которые при помощи протеаз (матриксных металлопротеиназ, урокиназы и др.) вызывают индукцию пролиферации, миграцию эндотелиальных клеток и ангиогенез, а также приводят к повышению проницаемости сосудов сетчатки за счет увеличения фенестр между клетками эндотелия и формированию ДМО [5, 6, 9].

**Клиника и классификация ДР.** Согласно классификации, разработанной E. Kohner и M. Porta и одобренной ВОЗ в 1992 г., выделяют непролиферативную ДР (ДР I), препролиферативную ДР (ДР II) и пролиферативную ДР (ДР III). Непролиферативная

ДР характеризуется наличием микроаневризм — локальных расширений ретинальных сосудов на фоне потери перicyтов, с которыми связана избыточная проницаемость в области желтого пятна; кровоизлияний — штрихообразных в поверхностных слоях и округлой формы в более глубоких слоях сетчатки; «твердых экссудатов» — липидных отложений желтоватого цвета, локализующихся на границе ретинального отека и приводящих к выраженному снижению остроты зрения при расположении в макуле; «мягких» экссудатов — зон фокальной ишемии сетчатки.

В стадии препролиферативной ДР дополнительно выявляют интратретинальные микрососудистые аномалии (шунты, открывающиеся на фоне ишемии сетчатки) и венозные аномалии (выраженное расширение вен, извитость, неравномерность калибра). Появление интратретинальных микрососудистых аномалий является предвестником скорого развития пролиферативной ДР, для которой характерны два основных компонента — сосудистая (неоангиогенез) и соединительнотканная (фиброз) пролиферация. При офтальмоскопии выявляют новообразованные сосуды по задней поверхности стекловидного тела. Несостоятельность их стенки ведет к частым преретинальным и витреальным геморрагиям, рубцеванию задних отделов стекловидного тела и образованию витреоретинальных сращений с риском тракционной отслойки сетчатки.

Диабетическая макулопатия — поражение области желтого пятна при СД — может развиваться в любой стадии ДР и является основной причиной снижения

остроты зрения при СД. Отечная макулопатия (ДМО) связана с нарушением функции гематоретинального барьера и способности пигментного эпителия реабсорбировать жидкость, накапливающуюся в сетчатке. Длительно существующий макулярный отек может приводить к структурным изменениям в макуле и образованию микрокист. Ишемическая макулопатия связана с резким нарушением кровотока в периферической зоне и дает наименее благоприятный прогноз для зрения.

**Фактор роста эндотелия сосудов у больных с ДР.** По результатам исследований, у больных СД с ДР и/или ДМО уровни фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в стекловидном теле и водянистой влаге значительно выше, чем у больных без СД, коррелируют между собой и зависят от выраженности ДР [1, 8]. Авторы отмечают, что концентрация VEGF коррелирует не только с такими клиническими проявлениями ДР, как ретинальные геморрагии и твердые экссудаты, но в большей степени с выявляемым при флюоресцентной ангиографии симптомом гиперфлюоресценции макулы. Появление данного симптома характерно для выраженного ДМО, связанного с нарушением проницаемости гематоретинального барьера (ГРБ) [10]. По данным Y. Ma и соавт., уровень VEGF в плазме крови и стекловидном теле значительно выше у больных с пролиферативной ДР [13].

В литературе есть данные о том, что VEGF способен запускать воспалительный ответ в сетчатке. VEGF 165 усиливает экспрессию эндотелием молекулы адгезии ICAM-1 (*in vitro* и *in vivo*) и потенцирует стаз лейкоцитов, нарушение микроциркуляции и проницаемости ГРБ [11]. Подавление активности VEGF тормозит экспрессию ICAM-1, а блокирование ICAM-1 препятствует нарушению целостности ГРБ, вызванному VEGF [12]. На основании этих данных можно сделать вывод о том, что VEGF экспрессируется в самых ранних, доклинических стадиях ДР и участвует в развитии воспаления в сетчатке.

**Современные принципы лечения ДР.** Согласно рекомендациям ВОЗ, основными принципами терапии ДР являются сохранение стабильной компенсации СД и лечение пораженной сетчатки. До настоящего времени препараты, позволяющие предотвратить развитие и прогрессирование ДР, не существовали, однако расширяющиеся знания о патофизиологии СД и ДР позволили начать разработку новых направлений консервативной терапии ДР, в первую очередь речь идет об ингибиторах ангиогенеза [7]. На данный момент препарат ингибитора VEGF разрешен для применения при ДМО, однако стоимость его в России чрезвычайно высока.

Лазеркоагуляция сетчатки (ЛКС) до недавнего времени была единственным эффективным методом лечения ДР. Ее своевременное применение может остановить прогрессирование ДР и предотвратить слепоту. На современном этапе сочетание ЛКС с использованием ингибиторов ангиогенеза позволяет достичь лучшего эффекта, чем только ЛКС [7, 14].

ЛКС при ДР направлена на выключение зон ретинальной ишемии, подавление неоваскуляризации и облитерации сосудов с повышенной проницаемостью. Существует несколько методик ЛКС при ДР. Панретинальная ЛКС заключается в нанесении ожогов по всей площади сетчатки, кроме макулярной зоны. Данная методика применяется для лечения пролиферативной ДР и препролиферативной

ДР с обширными участками ишемии и тенденцией к прогрессированию. К фокальной ЛКС прибегают для лечения макулярного отека с локальной проницаемостью сосудов, она предусматривает обработку отдельных точек просачивания. ЛКС по типу «решетки» проводится при диффузном макулярном отеке [1].

### Заключение

Расширение представлений о патогенезе ДР и необходимость в эффективных средствах предотвращения развития и прогрессирования ДР стимулируют постоянный поиск новых стратегий профилактики и консервативного лечения ДР. В связи с этим большой интерес вызывает роль ангиогенных факторов и протеаз в развитии ДР у больных СД 2-го типа.

Основные эффекты VEGF - повышение проницаемости сосудов и стимуляция пролиферации эндотелия — являются звеньями одного процесса и приводят к развитию и прогрессированию ДР и ДМО. Применение ингибиторов ангиогенеза представляется перспективным направлением профилактики и лечения ДР и ДМО у больных СД 2-го типа.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Балашевич Л.И. Глазные проявления диабета. — СПб., 2004.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М., 2006.
3. Ермакова Н.А., Анциферов М.Б., Климова Н.В. Распространенность диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // Новые технологии в офтальмологии: Сборник науч. трудов. — Чебоксары, 2007. — С. 116—118.
4. Моштова Л.К., Голубева И.В. Проведение скрининга диабетической ретинопатии в условиях городской поликлиники // Успехи теорет. и клин. мед. — 1999. — № 3. — С. 326—327.
5. Нероев В.В., Сарыгина О.И., Левкина О.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмол. - 2009. — № 2. — С. 58—60.
6. Сыроедова О.Н. Факторы риска развития диабетической ретинопатии: Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2009.
7. Щадричев Ф.Е., Шклярков Е.Б., Григорьева Н.Н. Использование анти-VEGF терапии в лечении диабетического макулярного отека // Офтальмол. ведомости — 2011. — Т. 4, № 1. — С. 83—92.
8. Campochiaro P.A., Choy D.F., Do D.V. et al. Monitoring ocular drug therapy by analysis of aqueous samples // Ophthalmology. — 2009. — Vol. 116. — P. 2158—2164.
9. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // Endocr. Rew. — 2004. — Vol. 25, № 4. — P. 581—611.
10. Funatsu H., Yamashita H., Noma H. et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetic macular edema // Am. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 133. — P. 70—77.
11. Hughes J.M., Brim A., Wimer A.N. et al. Vascular leucocyte adhesion molecules unaltered in human retina in diabetes // Br. J. Ophthalmol. — 2004. — Vol. 88, N 4. — P. 566—572.
12. Kern T.S. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy // Exp. Diabet. Res. — Vol. 112, N 10. — 2007. — P. 95—103.
13. Ma Y., Zhang Y., Zhao T., Jiang Y.R. Vascular endothelial growth factor in plasma and vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. Patients after intravitreal injection of bevacizumab // Am. J. Ophthalmol. — 2012. — Vol. 153, N 2. — P. 34—39.
14. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser for diabetic macular edema // Ophthalmology. — 2010. — Vol. 117. — P. 1064—1077.

Поступила 16.04.12

**Сведения об авторах:** Воробьева И. В., канд. мед. наук, доц. каф. офтальмологии РМАПО; Меркушенкова Д. А., аспирант каф. офтальмологии РМАПО; Эстрин Л. Г., зав. лазерным центром Офтальмологической клинической б-цы ДЗ Москвы.

**Для контактов:** Воробьева Ирина Витальевна, Москва, Мамонтовский пер., д. 7. Телефон: 699-07-01; irina.docent2000@mail.ru