




ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие автора	7
Список сокращений и условных обозначений	8
Введение	11
Глава 1. Сахарный диабет: история вопроса	16
1.1. Общие сведения, виды диабета и их особенности....	16
1.2. Органы-мишени при сахарном диабете	24
Глава 2. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии	35
Глава 3. Современное представление об этиологии и патогенезе диабетической ретинопатии.....	57
3.1. Общие вопросы патогенеза ретинопатии при диабете	57
3.2. Роль ростовых факторов в патогенезе диабетической ретинопатии	66
3.3. Патогенетические пути терапии диабетических изменений в сетчатке	74
3.4. Результаты клинических исследований эффективности анти-VEGF препаратов	81
3.5. Результаты собственных исследований роли маркеров ретинопатии в патогенезе патологической неоваскуляризации.....	98
Глава 4. Классификация диабетической ретинопатии.....	117

Глава 5. Изменение структур глаза при сахарном диабете.....	132
5.1. Поражение роговицы при сахарном диабете.....	133
5.2. Вторичная неоваскулярная диабетическая глаукома	151
5.3. Осложненная диабетическая катаракта.....	176
5.4. Поражение стекловидного тела и сетчатки.....	190
Глава 6. Диабетическая ретинопатия.....	207
6.1. Классификация и распространенность по стадиям	207
6.2. Клиническая картина.....	211
6.3. Современные методы диагностики патологии сетчатки.....	218
6.4. Алгоритм лечения задней пролиферации.....	232
Глава 7. Диабетический макулярный отек.....	252
Глава 8. Алгоритм комплексного лечения пациентов с диабетом и ретинопатией	274
8.1. Исследование «Барометр диабетической ретинопатии».....	274
8.2. Особенности предоперационной подготовки пациентов	281
8.3. Совместное ведение пациентов с диабетом и ретинопатией	290
8.4. Алгоритм ведения пациентов с ретинопатией.....	296
Заключение.....	300
Список литературы.....	302



Глава 1

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ИСТОРИЯ ВОПРОСА

1.1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ, ВИДЫ ДИАБЕТА И ИХ ОСОБЕННОСТИ

Международная диабетическая федерация (IDF) и Европейская диабетическая ассоциация (EASD — European Association for the Study of Diabetes) определяют СД как группу метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая возникает в результате дефекта секреции инсулина, действия инсулина или совместного воздействия факторов [169]. Хроническая гипергликемия при диабете сочетается с повреждением и дисфункцией различных органов, особенно глаз, почек, сердца и кровеносных сосудов [63].

В развитии диабета участвуют несколько патологических процессов: от аутоиммунного повреждения β -клеток поджелудочной железы с развитием в последующем абсолютного дефицита инсулина до нарушений, вызывающих развитие периферической резистентности к действию инсулина. Основой нарушения метаболизма углеводов, жиров и белков при СД является недостаточность действия инсулина в тканях-мишенях.

Большую часть случаев диабета можно отнести к двум этиопатогенетическим категориям. Причиной СД 1 типа (СД 1) является абсолютный дефицит секреции инсулина, при СД 2 типа (СД 2) — комбинация резистентности к инсулину и неадекватность компенсаторного инсулин-секреторного ответа. У этих пациентов степень гипергликемии достаточна, чтобы вызвать сначала функциональные, а затем и патологические изменения

в органах-мишенях, но эта гипергликемия может еще не вызывать клинических симптомов диабета и существовать длительное время до момента выявления СД. В течение этого бессимптомного периода нарушение углеводного обмена может быть выявлено путем определения уровня глюкозы в плазме крови натощак или после пероральной нагрузки глюкозой [66].

Существуют и другие специфические типы СД, обусловленные генетическими дефектами функций β -клеток (разновидности MODY, перманентный и транзиторный неонатальный СД и др.), генетическими дефектами действия инсулина (инсулинорезистентность типа А, лепречаунизм, синдром Рабсона–Менденхолла и др.), заболеваниями эндокринной части поджелудочной железы (панкреатит, травма, опухоль, муковисцидоз и др.), эндокринопатиями (акромегалия, синдром Кушинга, феохромоцитома, гипертиреоз и др.), индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами, инфекциями (краснуха, цитомегаловирус и др.), необычные формы иммунологически опосредованного СД (антитела к инсулину или к рецепторам инсулина, Stiff синдром, IPEx синдром и др.), другими генетическими синдромами, иногда сочетающимися с СД (синдромы Дауна и Клайнфельтера, атаксия Фридрейха, хорея Гентингтона, миотоническая дистрофия и др.). Кроме того, выделен в отдельную группу гестационный диабет беременных. Все эти типы встречаются не так часто, как СД 1 и СД 2, но входят в этиологическую классификацию, предложенную ВОЗ в 1999 году.

СД 1 встречается у 5–10% от общего количества больных и является, как уже говорилось, результатом клеточно-опосредованной аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы. Как правило, он начинается в детском и подростковом возрасте, но может возникнуть и в более преклонном. Симптомы классического СД 1 развиваются достаточно быстро: появляется сухость во рту, чувство жажды (до 3–5 л жидкости в сут, повышенный аппетит (полифагия), частые мочеиспускания (полиурия, особенно в ночные часы), выраженная потеря массы тела, слабость, кожный зуд. Некоторые исследователи описывают транзиторные нарушения зрения, фурункулез, кандидоз, а при

позднем выявлении — кетоацидотическую кому [66]. Как правило, манифестации СД 1 предшествует острое вирусное заболевание (грипп, краснуха, корь и др.) или стресс.

Через 20 лет от начала основного заболевания почти у половины пациентов с СД 1 выявляется пролиферативная ДР. Частота диабетического макулярного отека (ДМО) увеличивается с тяжестью ДР и с длительностью СД: при непролиферативной форме ДР — в 2–6%, при препролиферативной — в 20–63%, при пролиферативной — в 70–74% случаев. По данным регистра больных СД в РФ на конец 2016 года, ДР регистрировалась у 38,3% пациентов с СД 1 [6, 145].

При СД 1 риск развития ДР в течение первых пяти лет заболевания незначителен, поэтому осмотр врачом-офтальмологом пациента с СД 1 должен быть не позднее чем через пять лет от дебюта заболевания. Консультация врача-офтальмолога должна включать визиометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, биомикроскопию глазного дна с широким зрачком (при мириаде) и офтальмотонометрию [272, 395, 423, 432].

Скрининговые осмотры у этой категории пациентов даже при отсутствии каких-либо изменений на глазном дне должны проводиться не реже одного раза в год с целью своевременной диагностики ДР и ДМО. Из-за возможного отсутствия жалоб на снижение зрения в течение продолжительного времени эти осмотры имеют принципиально важное значение для своевременной идентификации лиц с признаками развития ДР, предотвращения ее прогрессирования и утраты зрения. Если при первичном осмотре выявлена непролиферативная ДР, дальнейшие осмотры проводятся не реже двух раз в год [6, 396].

СД 2 прежде назывался инсулиннезависимым диабетом (или диабетом пожилых людей). Как правило, это пациенты с абдоминальным типом ожирения, которые многие годы не знают о своем заболевании, так как гипергликемия у них развивается постепенно. Люди с этой формой диабета могут иметь близкий к норме или даже повышенный уровень инсулина, одновременно с высоким уровнем гликемии. Риск развития этого типа СД возрастает с возрастом, ожирением, недостаточной физиче-

ской нагрузкой и вредными привычками (курение и алкоголь). Возникает чаще у женщин с предшествующим гестационным СД, у пациентов с гипертензией и дислипидемией, часто ассоциирован с генетической предрасположенностью. Однако генетика этой формы диабета сложна и пока в полной мере не определена.

СД 2, как правило, развивается постепенно у лиц старше 30–40 лет. В течение многих лет пациент может не ощущать типичных клинических признаков диабета, отмечая неспецифические симптомы — слабость, вялость, быструю утомляемость, снижение памяти. Инфаркт, инсульт, потеря зрения и другие симптомы могут встречаться у этих пациентов как первое проявление СД 2 в 20–30% случаев [66].

Изменения сосудов (венул, артериол и капилляров), возникающие при длительном течении диабета, в первую очередь происходят в органах-мишенях: глазах, сердце, почках и нижних конечностях. Возникают диабетические микро- и макроангиопатии. К первым относится поражение сосудов глазного яблока и почек, ко вторым — поражение сердца и ног.

Диабетическая ретинопатия — специфическое поражение сосудов сетчатки, характеризующееся развитием микроаневризм, кровоизлияний и патологической неоваскуляризацией. При поздних стадиях процесса и отсутствии адекватного лечения может приводить к необратимой слепоте. Диабетическая нефропатия — специфическое поражение сосудов почек, характеризующееся протеинурией, гипертензией с развитием в последующем хронической почечной недостаточности. При неблагоприятном развитии болезни пациентам может потребоваться заместительная почечная терапия — гемодиализ и пересадка донорской почки. Макроангиопатии (поражение сосудов крупного калибра) сосудов сердца, мозга и нижних конечностей могут приводить к возникновению ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда, ишемической болезни мозга (инсульт), окклюзионным поражениям нижних конечностей вплоть до развития гангрены и ампутации части ноги.

При СД 2 в течение продолжительного времени возможно отсутствие жалоб, несмотря на прогрессирование заболевания.

Потом пациенты могут начать жаловаться на снижение остроты зрения, плавающие помутнения перед глазами. При ДМО часто отмечается искажение предметов (метаморфопсии), появление «пятен» перед взором и снижение остроты зрения. При осложнениях пролиферативной ДР (преретинальных и интравитреальных кровоизлияниях) пациенты могут жаловаться на снижение зрения, «пятно», «сетку» перед глазами, при отслойке сетчатки — на снижение зрения и появление «завесы» в поле зрения.

В связи с особенностью течения СД 2, отсутствием острого начала, диабет у этих пациентов в течение нескольких лет может оставаться не диагностированным, что значительно увеличивает риск развития поражения сетчатки. В связи с этим пациенты должны быть полноценно осмотрены офтальмологом сразу в момент постановки диагноза СД. Только около 20% пациентов с СД 2 имеют признаки ДР в момент постановки диагноза [396]. Именно поэтому своевременная консультация врача-офтальмолога, включающая в себя, как и в случае с пациентами с СД 1, визиометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза и глазного дна (под лекарственным мидриазом), офтальмотонометрию, позволит вовремя диагностировать изменения на сетчатке.

Профилактика глазных осложнений диабета предусматривает регулярное диспансерное наблюдение за этими пациентами и устранение модифицируемых факторов риска возникновения и прогрессирования ДР и ДМО — нормализация уровня гликемии согласно целевым показателям гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), контроль артериального давления (АД) и показателей липидного обмена [6, 304, 322, 458].

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA_{1c} , который является одним из наиболее важных показателей углеводного обмена, для диагностики СД. Современное лабораторное оборудование позволяет выполнить этот сложный анализ за несколько минут. Этот показатель широко используется как для скрининга населения и беременных женщин, для диагностики латентной (скрытой) формы СД, когда еще нет явных клинических проявлений заболевания), так и для контроля эффективности

ности применяемых сахароснижающих препаратов, так как всякое (даже кратковременное) увеличение концентрации глюкозы в крови оставляет своеобразный «след» в виде повышенного содержания гликированного гемоглобина в крови.

HbA_{1c} — это гликозилированная форма присутствующего в эритроцитах гемоглобина. Он образуется вследствие «нагрузки» обычного гемоглобина глюкозой (в тканях и сосудистом русле). Глюкоза вступает во взаимодействие с белками (в том числе с гемоглобином) с образованием шиффовых оснований. Этот неферментативный процесс протекает в течение всей жизни эритроцита — около 120 дней. Поскольку скорость гликозилирования и количество гликозилированных белков зависят от величины и длительности гипергликемии, измерение концентрации HbA_{1c} позволяет ретроспективно оценить выраженность гипергликемии при СД.

Оценка результатов содержания HbA_{1c} эффективна и проста: если он ниже 6% — существенные нарушения в регуляции углеводного обмена отсутствуют, при 6–8% — хорошая регуляция углеводного обмена, более 8–9% — удовлетворительная регуляция углеводного обмена, и более 9–12% — плохая регуляция углеводного обмена. У пациентов с СД уровень HbA_{1c} 5,5–8% оценивается как хорошо компенсированный, 8–10% — частично компенсированный и более 12% — некомпенсированный диабет.

По рекомендации ВОЗ определение содержания гликированного гемоглобина в крови больных СД следует проводить 1 раз в квартал. Таким образом, широко используемый эндокринологами в настоящее время показатель уровня HbA_{1c} должен более широко внедряться и в офтальмологическую практику для пациентов с СД.

В настоящее время врачи-эндокринологи индивидуально подходят к показателям контроля всех видов обмена, и в первую очередь — углеводного. Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста, ожидаемой продолжительности жизни пациента, наличия сердечно-сосудистых заболеваний и риска тяжелой гипогликемии, поэтому для большинства взрослых пациентов адекватным является целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7% (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}^{1,2} [6]

Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилкой возраст			
			Функцио-нально незави-симые	Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Заверша-ющий этап жизни
Клинические характеристики/риски						
Нет атеросклеротиче-ских сердечно-сосу-дистых заболеваний ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴	<6,5%	<7,0%	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать ги-погликемий и симпто-мов гипер-гликемии
Есть атеросклероти-ческие сердечно-со-судистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими						

¹ Данные целевые значения не относятся к беременным женщинам.

² Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

³ ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

⁴ Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек С3-5, деменция.

Такой же индивидуальный подход существует при определении целевого уровня показателей артериального давления у пациентов с СД (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Целевые уровни показателей артериального давления (при условии хорошей переносимости) [6]

Возраст	Систолическое АД, мм рт.ст.*	Диастолическое АД, мм рт.ст.*
18–65 лет	≥120 и <130	≥70 и <80
Более 65 лет	≥130 и <140	

* Нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии.

Целевые уровни показателей липидного обмена тоже индивидуальны и подбираются исходя из нужд конкретного пациента. Так, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, уровень артериальной гипертензии, наличие протеинурии и некоторых других факторов риска (курение, алкоголь и др.) оказывают существенное влияние на целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) (табл. 1.3).

Таблица 1.3. Целевые уровни показателей липидного обмена [198]

Категория риска	Категория пациентов	Целевые значения холестерина на ЛНП
Очень высокого риска	Пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями или с поражением других органов-мишеней ¹ , или с тремя и более крупными факторами риска ² , или раннее начало СД 1 типа длительностью >20 лет	<1,4 ммоль/л
Высокого риска	Пациенты с СД длительностью ≥10 лет без поражения органов-мишеней + любой другой дополнительный фактор риска	<1,8 ммоль/л

Окончание таблицы 1.3

Категория риска	Категория пациентов	Целевые значения холестерина ЛНП
Среднего риска	Пациенты молодого возраста (СД 1 типа <35 лет или СД 2 типа <50 лет) с СД длительностью <10 лет без других факторов риска	<2,5 ммоль/л

¹ протеинурия, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², гипертрофия левого желудочка или ретинопатия.

² возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение.

1.2. ОРГАНЫ-МИШЕНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Как уже говорилось выше, диабет имеет свои органы-мишени, основными из которых являются орган зрения, сердечная мышца, почки и сосуды нижних конечностей. Однако в последнее время Международная федерация диабета (IDF, 2019) расширяет этот круг, включая в него и заболевания полости рта (периодонтальные), и диабет беременных женщин (гестационный). Это говорит о том, что многие органы и системы нашего организма претерпевают при диабете те или иные существенные изменения.

Поражению *органа зрения* при СД будет посвящен основной материал этой монографии, поэтому коротко остановимся на других органах-мишенях. Вторым микрососудистым осложнением СД является *диабетическая нефропатия* (ДН) — специфическое поражение почек, сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация) [6, 249].

В последнее время СД и хроническая болезнь почек стали серьезными медицинскими и социально-экономическими проблемами, с которыми столкнулось мировое сообщество