

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 потери¹. 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 типа⁴. ДР всех форм встречается у 27% пациентов с диабетом, из них на долю ПДР приходится 1,6%, НПДР — 25,2%, ДМО — 4,6%³⁹.

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 нейропатию².

Патофизиология

В патофизиологии ДР играют роль изменения на организменном и клеточном уровнях⁵ (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; FNO-α — 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

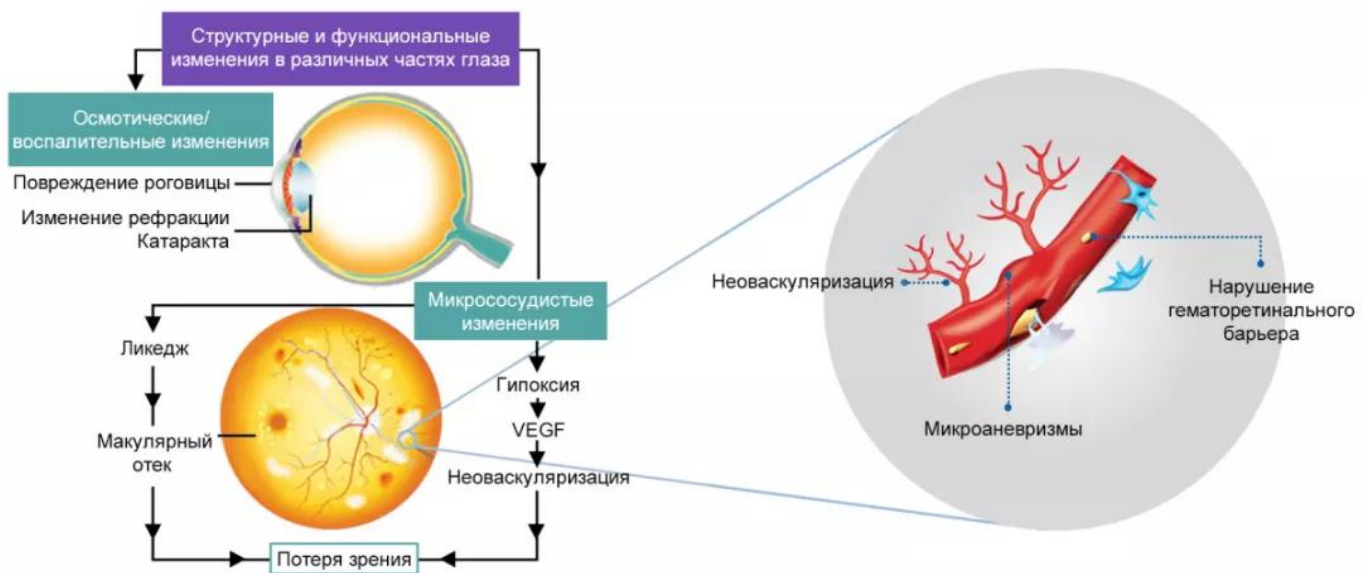


Рисунок 2. Патогенетические механизмы ДР

На фоне гипергликемии происходит утолщение базальной мембраны сосудов, потеря перicyтов, нейродегенерация. Дополнительное влияние Ang-2, VEGF, CTGF приводит к повышению проницаемости капилляров и неоваскуляризации⁶.

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^{7,8} (рис. 3).

Image

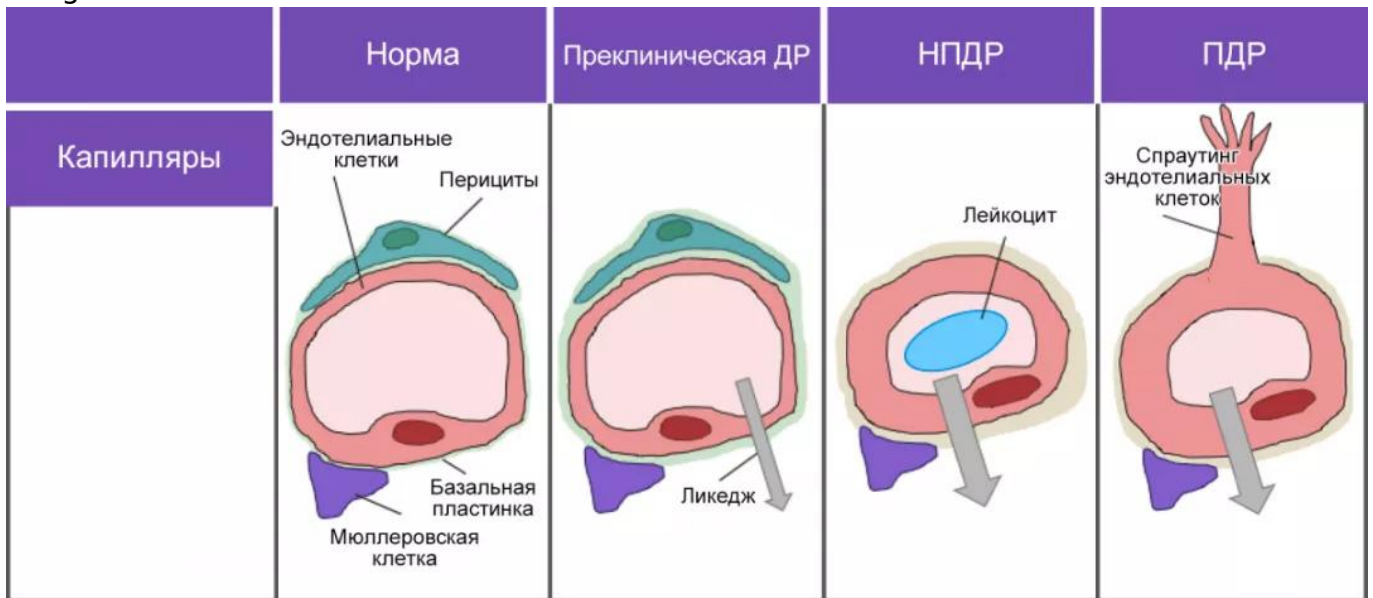


Рисунок 3. Морфологические изменения в зависимости от стадии ДР

Image

Типы патологии сосудов при ДР³:

микроаневризмы;

микрогоморрагии — 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»¹, 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 интравитреальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги, [диабетический макулярный отек](#) (ДМО) (рис. 5).

Image

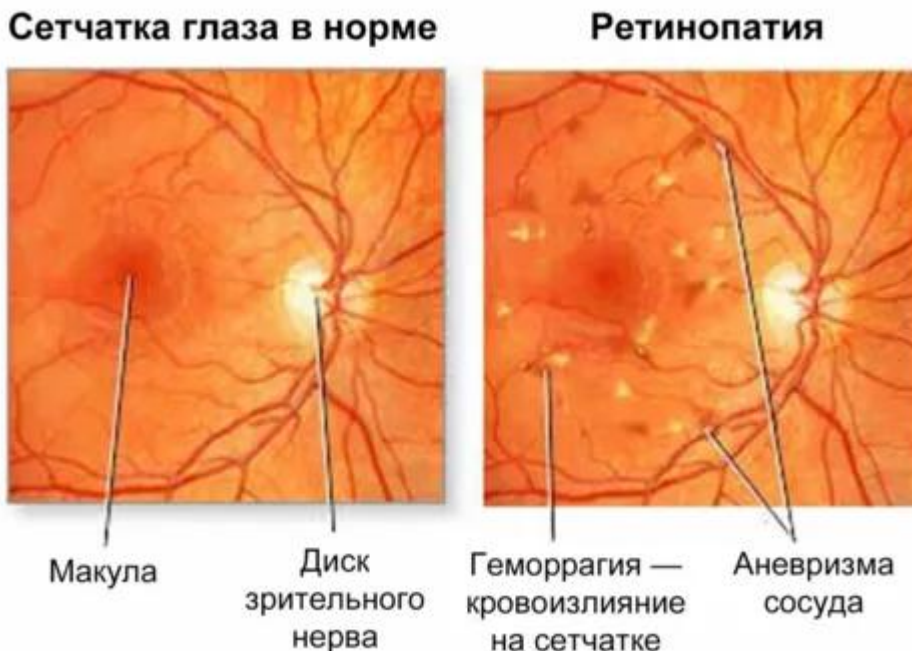


Рисунок 5. Изменения глазного дна при НПДР

НПДР предшествует ДМО и ПДР. Примерно у 50% пациентов тяжелая НПДР прогрессирует до ПДР в течение 1 года³. У 25% пациентов ПДР развивается в течение 15 лет заболевания диабетом^{9,10}.

НПДР обычно протекает без симптомов. Однако при исследовании глазного дна

заметны сосудистые изменения, приводящие к деформации и отеку сетчатки^{11,12}.

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)¹.

Image

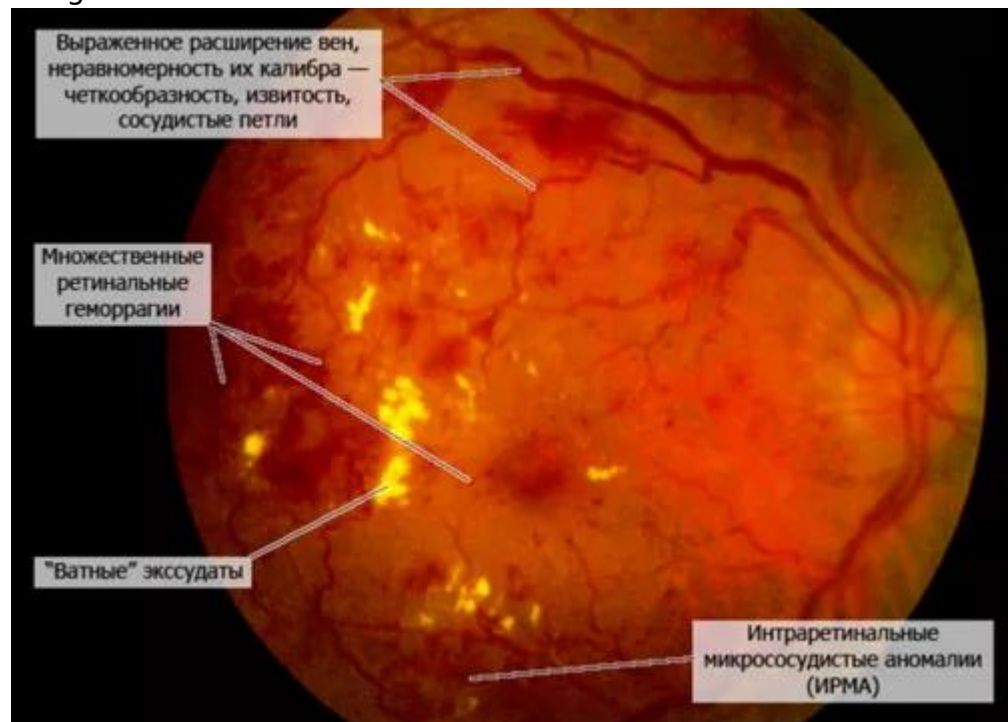


Рисунок 6. Изменения глазного дна при препролиферативной ДР

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^{8,11,12}. 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 НПДР¹³. ДМО может быть ишемическим, с тракционным синдромом и без него.

Диабетический макулярный отек (ДМО)

Image

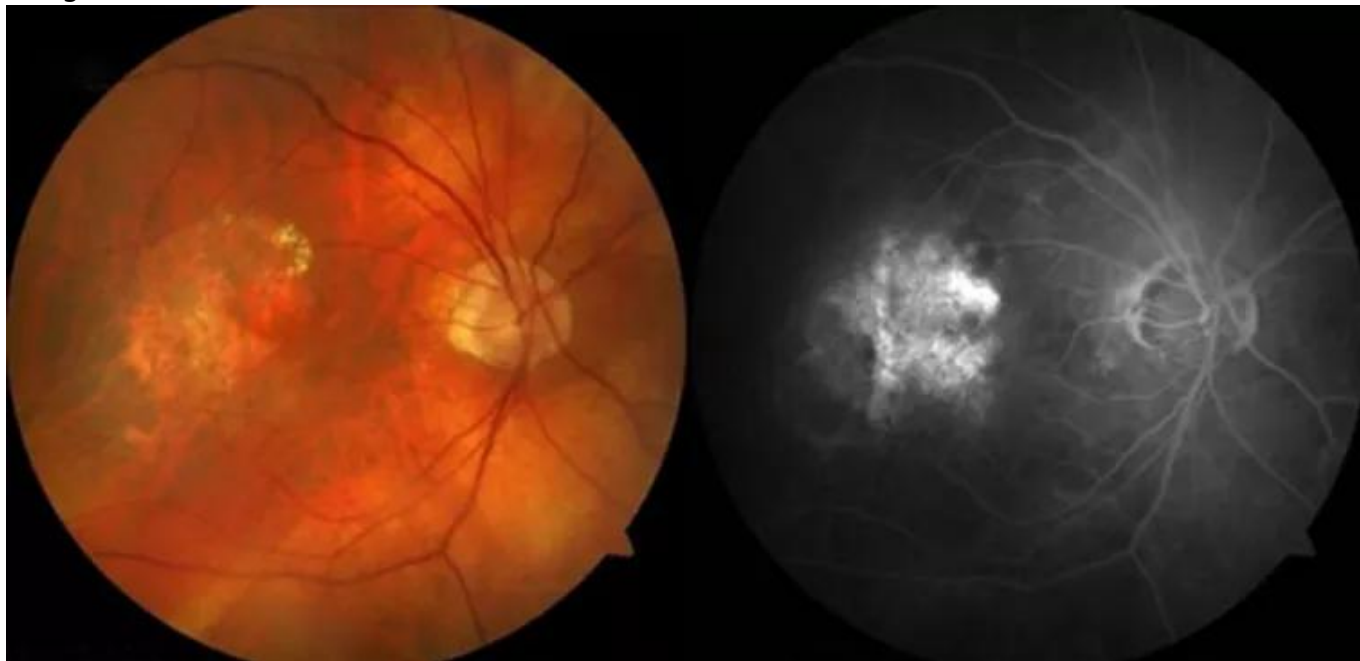


Рисунок 9. Изменения глазного дна при ДМО

По международной классификации **ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991)**⁷, 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
Непролиферативная диабетическая ретинопатия		
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"> • умеренное количество микроаневризм и геморрагий; • умеренно выраженные интравитреальные микрососудистые аномалии (ИРМА) в одном квадранте.
47	выраженная	Оба признака 43 уровня или один из признаков: <ul style="list-style-type: none"> • множественные микроаневризмы и микрогеморрагии в двух-трех квадрантах; • множественные зоны ИРМА в одном-трех квадрантах; • четкообразность венул хотя бы в одном квадранте.
53	тяжелая	Сочетание двух-трех признаков 47 уровня или один из признаков: <ul style="list-style-type: none"> • множественные микроаневризмы и микрогеморрагии во всех квадрантах; • выраженные ИРМА хотя бы в одном квадранте; • четкообразность венул в двух и более квадрантах.
Проллиферативная диабетическая ретинопатия		
61	начальная	Один из признаков: <ul style="list-style-type: none"> • фиброз на диске зрительного нерва (ДЗН) или сетчатке без неоваскуляризации; • неоваскуляризация сетчатки меньше половины площади ДЗН.
65	выраженная	Один из признаков: <ul style="list-style-type: none"> • неоваскуляризация сетчатки более половины площади ДЗН; • неоваскуляризация ДЗН менее трети его площади; • неоваскуляризация сетчатки менее половины площади ДЗН без неоваскуляризации ДЗН, но при наличии преретинальной или витреальной геморрагии площадью менее 1,5 ДЗН.
71	тяжелая (высокого риска 1)	Один из признаков: <ul style="list-style-type: none"> • преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН; • преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией сетчатки более половины площади ДЗН; • преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией ДЗН менее трети его площади; • неоваскуляризация ДЗН более трети его площади.
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"> • невозможно оценить площадь неоваскуляризации; • глазное дно офтальмоскопируется частично или не офтальмоскопируется в заднем полюсе; • преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более 4 ДЗН; • ретинолизис в макулярной зоне.
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 ≥ 2 шага значительно повышает вероятность развития тяжелых стадий ПДР⁷ (рис. 10).

Image



Рисунок 10. Определение степени тяжести ДР по классификации ETDRS

Диагностика

Офтальмологическое обследование пациента с ДР включает обязательные и дополнительные методы¹.

Image

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

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^{14,15}. Для этого можно использовать традиционные и новые подходы:

Традиционные подходы: панретинальная лазерная коагуляция (ПРЛК), витрэктомия. Новые подходы: анти-VEGF-терапия¹⁶.

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^{15,17}. 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^{7,18}. 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^{15,17}. 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^{16,29-34}.

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^{15,19-22}. 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)²³⁻²⁶ 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)^{27,28}.

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)³⁶.

Image

Что касается безопасности такого лечения, то по частоте системных нежелательных явлений лечение ранибизумабом в течение 5 лет было сопоставимо с ПРЛК^{27,38}.

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^{35,37}.

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 — панретикулярная 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.
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://www.pro.novartis.ru/therapeutical-areas/ophtalmology/retinal-diseases/information/diabeticheskaya-retinopatiya>