

9. Саложин К. В. Показатели клеточного иммунитета при недавно выявленном сахарном диабете и диабетической нефропатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук — М., 1990.
10. Шишко П. И. // Тер. арх. — 1991 — № 6. — С. 146—151.
11. Cerutti F., Urbino A., Sacchetti C. et al. // *Pediatr. Med. Chir.* — 1988. — Vol. 10, N 2. — P. 197—202.
12. Cooke A. // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 1990. — Vol. 164. — P. 125—142.
13. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group (WHO Techn. Rep. Ser. 727). — Geneva, 1985.
14. Grob P. J. Diabetes and Immunology: Pathogenesis and Immunotherapy. — Vienna, 1982. — P. 119—132.
15. Hussain M. J., Peakman M., Gallati H. et al. // *Diabetologia.* — 1996. — Vol. 39, N 1. — P. 60—69.
16. Leslie R. D. C. // *Diabet. Rev.* — 1992. — Vol. 1, N 1. — P. 12—14.
17. Lopes-Virella M. F., Virella G. // *Diabetes.* — 1992. — Vol. 41, Suppl. 2. — P. 86—91.
18. Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Helqvist S. et al. // *Diabetologia.* — 1994. — Vol. 37, Suppl. 2. — P. 82—89.
19. Peakman M., Vergani D. // *Diabet. Rev.* — 1992. — Vol. 1, N 2. — P. 5—8.
20. Poep B. O., De Vries R. R. P. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 22, N 11. — P. 697—711.

21. Rothe H., Burkart V., Faust A., Kolb H. // *Diabetologia.* — 1996. — Vol. 39, N 1. — P. 119—122.
22. Tomoda T., Kurashige T., Taniguchi T. // *Ibid.* — 1994. — Vol. 37, N 5. — P. 476—482.

Поступила 18.09.96

V. A. Galenok, Ye. A. Zhuk — AUTOIMMUNE PROCESS MARKERS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. Quantitative and functional parameters of the monocyte and B-cell immunity were assessed in patients with insulin-dependent diabetes over the course of disease. Studies of the monocyte component in subjects predisposed to disease and of the humoral one in those with clinical manifestations are valuable for predicting the autoimmune process. Signs predicting a poor outcome are increase of the count of Fc-positive cells, decrease of NBT reduction of monocytes in subjects without signs of the disease, high levels of immunoglobulin G in manifest disease, and increase of IgM and B-lymphocyte count and decrease of IgA over the course of the disease.

© А. П. НЕСТЕРОВ, 1997

УДК 617.7-02:616.379-008.64

А. П. Нестеров

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

Кафедра глазных болезней (зав. — акад. РАМН А. П. Нестеров) РГМУ, Москва

Поражения органа зрения, в той или иной мере связанные с сахарным диабетом (СД), многообразны. Их можно разделить на экстраокулярные и окулярные. Заслуживает отдельного рассмотрения диабетическая ретинопатия (ДР), которая является одним из самых серьезных поздних осложнений СД.

Экстраокулярная патология

При СД часто наблюдаются поражения век (ксантелазмы, ячмени, халазионы, экзема, блефариты), конъюнктивы (острые и хронические воспаления, ангиопатии) и парезы экстраокулярных мышц. Парезы возникают у больных пожилого возраста, их связывают с ангиопатиями глазодвигательных нервов. Чаше поражается VI, реже — III пара черепно-мозговых нервов. Основные симптомы — диплопия и головные боли. Парезы обычно носят преходящий характер, но могут рецидивировать. Ангиопатии конъюнктивы заключаются в расширении, неравномерности калибра и извитости конъюнктивальных вен, появлении микроаневризм в лимбальной зоне и мелких геморрагий. Другие отмеченные выше изменения носят неспецифический характер, и СД следует рассматривать только как фактор риска, увеличивающий частоту их возникновения.

Окулярная патология

Окулярные поражения при СД можно разделить на специфические и неспецифические, но встречающиеся у больных диабетом чаще, чем у лиц с общей патологией. К неспецифическим окулярным поражениям относят дистрофию радужки, особенно ее пигментного листка, передний увеит, сенильную катаракту, первичную открытоугольную глаукому и астероидный гиалоз,

при котором в стекловидном теле появляется большое количество мельчайших белых или желтоватых частиц, содержащих кальций или холестерин.

Специфические окулярные поражения при СД включают в себя ДР, которая может осложняться грубыми изменениями в стекловидном теле, гемофтальмом, отслойкой сетчатки, неоваскуляризацией радужки и неоваскулярной глаукомой. Следует отметить, что при резко выраженной гиперлипемии, вызванной кетозом, цвет сосудов сетчатки, наблюдаемых при офтальмоскопии, становится розовым или даже желтовато-белым (lipemia retinalis). После коррекции кетоза восстанавливается нормальный цвет сосудов [13].

К специфическим поражениям относят также "истинную диабетическую катаракту", которая начинается с появления хлопьевидных помутнений под капсулой хрусталика и может затем быстро прогрессировать. Этот тип катаракты возникает у лиц молодого возраста с очень высоким содержанием сахара в крови и резкими его колебаниями [7].

ДР: эпидемиология

ДР относят к поздним осложнениям СД. Вместе с тем ее можно рассматривать не как осложнение СД, а как неизбежный результат развития патологических изменений в сосудах сетчатки у больных диабетом. По данным А. Tarkkanen [15], у пациентов с инсулинзависимым диабетом через 5 лет после установления диагноза ДР обнаруживается в 20 %, через 10 лет — в 60 %, а через 30 лет — 100 % случаев. У больных с инсулиннезависимым диабетом в связи с поздней диагностикой первые признаки ДР при постановке диагноза СД обнаруживаются в 20—30 %, а через 30 лет — в 90 % случаев. Наиболее тяжелая форма пораже-

ния сетчатки — пролиферирующая ретинопатия — наблюдается у 8—10 % больных с ДР. Эта цифра увеличивается до 35—60 % через 30 лет после начала заболевания. Приведенные выше показатели можно рассматривать только как ориентировочные, так как частота ДР и тяжесть ее течения зависят не только от типа СД и его продолжительности, но и от некоторых других факторов, особенно от степени и стабильности коррекции гипергликемии и от содержания гликированного гемоглобина в крови [3].

ДР: патофизиологические и клинические особенности

ДР присущи следующие основные особенности: 1) прогрессирующая диффузная гипоксия сетчатки, вызванная действием ряда общих факторов, в частности замедлением диссоциации оксигемоглобина у больных диабетом, повышенным содержанием гликированного гемоглобина, неблагоприятными реологическими сдвигами в крови, изменениями в системе гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции [6, 7, 11, 13]; 2) нарушение ретиальной гемодинамики: расширение вен сетчатки, замедление кровотока, венозный застой [6, 8, 11]. Эти изменения, будучи связаны с гипоксией и реологическими сдвигами, вместе с тем усиливают их; 3) нарушение гематоретинального барьера из-за венозного стаза, атонического расширения капилляров, нарушения функции сосудистого эндотелия [11, 13] и связанное с этим плазматическое пропитывание сосудистых стенок, отложение компонентов плазмы крови и микрогеморрагий в ткани сетчатки; 4) патоморфологические изменения микрососудов: утолщение и разрыхление базальной мембраны эндотелия, пролиферация эндотелия, гибель муральных клеток, образование микроаневризм, закрытие части капиллярной сети и образование артериовенозных шунтов [7, 15]; 5) на общем фоне диффузной гипоксии появление фокальных участков глубокой гипоксии сетчатки, вызванных образованием не перфузируемых кровью ретиальных зон; 6) развитие пролиферативных процессов в сетчатке и стекловидном теле с образованием фиброглияльных пленок, тяжелей и новообразованных сосудов, осложняющихся обширными геморрагиями и тракционной отслойкой сетчатки; 7) распространение неоваскулярного процесса на передний сегмент глаза, возникновение рубеоза радужки и вторичной глаукомы [7].

Классификация ДР

Различают 3 основные стадии развития ДР: простую (Background retinopathy), препролиферативную и пролиферативную. В простой стадии наблюдаются расширение вен, ограниченное количество микроаневризм, твердых экссудатов и точечных геморрагий, единичные ватообразные фокусы и интратетинальные микроваскулярные аномалии [15]. В препролиферативной стадии все перечисленные выше симптомы количественно увеличиваются. Изменения вен характеризуются не только их расширением, но и выраженной неравномерностью калибра (иногда четкообразным видом) и резкими изгибами; кроме точечных ге-

моррагий, могут появляться полосчатые и даже крупные преретинальные кровоизлияния. Для этой стадии характерно появление не перфузируемых кровью зон в сетчатке и сосудистых анастомозов [6, 13]. Проллиферативная ДР отличается появлением новообразованных сосудов, чаще на диске зрительного нерва, около него и по ходу крупных ветвей ретиальных сосудов, интратетинальными, преретинальными и витреальными геморрагиями, образованием фиброглияльных пленок и тяжелей [6, 15]. К последствиям пролиферативной ДР относятся тракционная отслойка сетчатки, рубеоз радужки и неоваскулярная глаукома.

Серьезным осложнением ДР, которое может возникнуть в любой ее стадии, является макулопатия, ведущая к снижению центрального зрения. Макулопатия может быть обусловлена отложением твердых экссудатов в макулярной зоне или ее отеком.

Патогенез ДР: роль местных факторов

ДР по существу представляет собой частный случай диабетических микроангиопатий и их последствий. Патофизиологическим механизмам микроангиопатий посвящена обширная литература. В рамках настоящего сообщения ее нет возможности и необходимости рассматривать. Вместе с тем обращает на себя внимание то, что микроангиопатии у больных СД возникают не во всех органах, протекают с различной тяжестью и имеют выраженные местные особенности [1, 3]. Поэтому роль местных факторов в патогенезе ДР заслуживает отдельного анализа.

Особенности строения сетчатки и соседних структур. Сетчатка представляет собой тонкий слой мозговой ткани (толщиной около 400 мкм), ограниченный снаружи непрерывным пластом пигментного эпителия и прилежащей к нему хорошо развитой мембраной Бруха, а изнутри — тонкой и слабой внутренней пограничной мембраной [14]. Кнаружи от пигментного эпителия располагается хориоидея, отличающаяся широкими, фенестрированными капиллярами, исключительно интенсивной циркуляцией крови и тканевой жидкости. Особенностью последней является высокое содержание в ней протеинов плазмы крови, обуславливающее значительный уровень коллоидно-осмотического давления. Пигментный эпителий, снабженный окклюдирующими структурами, служит барьером, препятствующим обмену между тканевыми жидкостями в хориоидеи и сетчатке и обеспечивающим стабильность внутренней среды сетчатки [14]. Вместе с тем при заболеваниях сетчатки пигментный эпителий ограничивает возможность удаления из нее продуктов патологического обмена.

С внутренней стороны сетчатки к ней прилежит стекловидное тело. Между двумя структурами нет плотного клеточного барьера. Для стекловидного тела характерны отсутствие сосудов, низкий уровень метаболизма и замедленный обмен тканевой жидкости. Поэтому поступающие из сетчатки в стекловидное тело продукты патологического обмена могут накапливаться в нем, особенно в его заднем отделе.

Особенностью анатомии диска зрительного нерва (ДЗН) является отсутствие в его структуре внутренней пограничной мембраны. Это облегчает врастание в зоне ДЗН новообразованных сосудов в стекловидное тело при пролиферативной ДР. Следует отметить, что сам ДЗН редко поражается при ДР, так как получает кровоснабжение не из ретинальных, а в основном из хориоидальных сосудов.

Особенности анатомии ретинальных сосудов. К особенностям сосудистой системы сетчатки относятся дихотомическое деление каждого сосудистого стволика, концевой характер кровоснабжения ретинальных зон, неравномерность распределения микрососудов в различных отделах сетчатки, плотное соединение эндотелиальных клеток. Клиническое значение дихотомического деления артериального сосуда заключается в том, что при повышении сопротивления движения крови по одной его ветви кровотоки перераспределяются в пользу другой ветви (синдром "обкрадывания"). Этот феномен часто наблюдается при ДР, когда неперфузируемые участки сетчатки окружены зонами повышенной перфузии. В зонах гиперперфузии видны расширенные сосуды, микроаневризмы, геморрагии.

Концевой характер ретинальных артериол заключается в том, что между ними нет анастомозов, и каждая артериола снабжает кровью определенную зону без поддержки соседних сосудов. Это способствует образованию фокальных ишемических зон и микроинфарктов. При закрытии части капилляров в той или иной зоне повышается сопротивление кровотоку в системе подводящей артериолы и развивается упомянутый выше синдром "обкрадывания". Вместе с тем внутри плохо перфузируемой зоны кровотоки устремляются в наиболее сохранившиеся капилляры, растягивая их и превращая в артериовенозные шунты.

Сосудистая сеть в сетчатке распределена неравномерно. Она полностью отсутствует в центральной макулярной зоне. Вокруг этой зоны расположена особенно густая сеть ретинальных капилляров. Их изменения играют существенную роль в развитии диабетической макулопатии. Основная часть сосудистой системы сетчатки расположена в ее центральных и парацентральных отделах, а периферические ретинальные структуры относительно бедны сосудами. Следует отметить, что патологические проявления ДР совпадают с зонами наибольшего развития сосудистой сети. Поскольку распределение сосудов в сетчатке соответствует интенсивности обменных процессов в различных ее отделах, есть основание предположить, что высокий уровень метаболизма — один из важнейших факторов риска возникновения и развития ДР.

Плотное соединение эндотелиальных клеток в сосудах сетчатки обеспечивает нормальную функцию гематоретинального барьера. Нарушение функции эндотелия ретинальных сосудов сопровождается плазматическим пропитыванием сосудистых стенок, выходом и отложением компонентов плазмы в ткани сетчатки.

Одной из важных особенностей физиологии сетчатки является существование в ней эффективной системы ауторегуляции кровообращения. Однако нормальная активность этой системы зави-

сит от сохранности (как морфологической, так и функциональной) всех основных компонентов сосудистой стенки. Неравномерное расширение ретинальных сосудов и нарушение кровотока в отдельных зонах сетчатки указывают на ослабление системы ауторегуляции у больных с ДР.

Особенности метаболизма сетчатки. Метаболические процессы в сетчатке отличаются высокой интенсивностью. Как известно, в основе энергетического метаболизма лежит процесс образования высокоэнергетических соединений, главным образом АТФ. Оптимальный путь образования таких соединений связан с окислением углеводов, жиров и белков (в сетчатке — исключительно глюкозы) с помощью атмосферного кислорода. Конечными продуктами окислительных процессов являются углекислота и вода, которые легко и быстро удаляются из тканей. Биологическое окисление имеет высокий коэффициент полезного действия (около 50 %), но оно ослабляется при недостатке кислорода. Резервным механизмом образования высокоэнергетических соединений служит гликолиз. Гликолиз — анаэробный процесс, имеющий более низкий, чем окисление, коэффициент полезного действия и заканчивающийся образованием молочной кислоты. Как уже отмечалось, для СД характерна гипоксия сетчатки. Кроме того, повышенное содержание глюкозы тормозит биологическое окисление [11]. Таким образом, можно ожидать, что у больных СД дыхание сетчатки в той или иной мере снижено, а гликолиз усилен. Это сопровождается снижением эффективности энергетического метаболизма, накоплением молочной кислоты в сетчатке и стекловидном теле, возникновением местного ацидоза [8, 13].

Удаление продуктов метаболизма играет важную роль в функционировании любого органа. В сетчатке и стекловидном теле нет лимфатических сосудов. Богатая кровеносными сосудами хориоидея отделена от сетчатки плотными слоями пигментного эпителия и мембраны Бруха. Поэтому удаление конечных продуктов метаболизма осуществляется в основном через ретинальную капиллярную и венозную сеть. В условиях ДР, характеризующихся усилением анаэробных процессов и венозным застоем, продукты обмена скапливаются в сетчатке и в задних слоях стекловидного тела [8].

Таким образом, местные факторы играют существенную роль в возникновении и развитии ДР. К таким факторам относятся исключительно высокая интенсивность ретинального метаболизма; сочетание процессов биологического окисления с гликолизом; изолированность сетчатки от соседней с ней хориоидеи, ограничивающая в условиях венозного застоя возможность удаления продуктов патологического обмена из глаза и способствующая их накоплению в вязких структурах стекловидного тела; отмеченные выше особенности строения ретинальной сосудистой сети, облегчающие возникновение в сетчатке ишемических зон.

Особенно важную роль играют, по-видимому, три взаимосвязанных фактора: гипоксия сетчатки, ацидоз, венозный застой. Действительно, другие заболевания у лиц, не страдающих СД, но с гипоксией сетчатки и выраженным венозным засто-

ем (ишемическая окклюзия центральной вены сетчатки, макроглобулинемия, серповидноклеточная анемия) приводят к таким же ретинальным изменениям, которые наблюдаются при ДР [12]. Известно, что высокая близорукость с очаговой деструкцией пигментного эпителия является фактором антириска, предупреждающим возникновение ДР у больных диабетом [8, 9]. Такое же предупреждающее действие оказывают рубцовые хориоретинальные фокусы [10], через которые осуществляется эвакуация продуктов ретинального обмена в хориоидальные сосуды. В связи с этим можно предположить, что фотokoагуляция и криодеструкция сетчатки оказывают лечебное действие на ДР отчасти и потому, что разрушают пигментный эпителий и формируют рыхлые рубцовые фокусы [8]. Удалением продуктов метаболизма можно объяснить также положительное действие витреэктомии на течение ДР.

ДР: профилактика и лечение

Подробный анализ методов профилактики и лечения ДР выходит за рамки настоящего сообщения. Ниже отмечено только несколько принципиальных положений. Важнейшим звеном в профилактике ДР являются раннее выявление СД и диспансерный контроль за больными (включая и самоконтроль). Больные с установленным СД без клинических признаков ДР должны осматриваться офтальмологом каждые 1—3 года в зависимости от длительности и типа диабета. После установления диагноза ДР сроки посещения офтальмолога устанавливаются индивидуально. Всякое ухудшение зрения требует немедленного посещения врача-окулиста.

Основой профилактики и лечения ДР является оптимальная компенсация углеводного обмена [3]. При инсулинзависимом диабете оптимальным является уровень гликемии до 7 ммоль/л натощак и до 10 ммоль/л после приема пищи, а содержание гликированного Hb A1c до 6—7%. При инсулиннезависимом диабете уровень гликемии может быть выше и определяется индивидуально с учетом самочувствия пациента [2] и состояния сетчатки. СД нередко сочетается с такими сопутствующими заболеваниями (гипертоническая болезнь, атеросклероз, поражение почек и др.), которые влияют на состояние органа зрения. Их своевременное выявление и лечение имеют существенное значение в профилактике слепоты у больных СД.

В литературе опубликовано большое количество исследований по лекарственному лечению ДР [1, 6, 7]. Есть указания на положительное влияние ангиопротекторов, дезагрегантов, ангиодилататоров, антиоксидантов, витаминов, препаратов, нормализующих гемостаз, белковый и жировой обмена. Стабилизирующее действие на течение ДР оказали ингаляции гепарина и внутрисосудистое лазерное облучение крови [5]. Для рассасывания кровоизлияний успешно используются фибринолитики, особенно рекомбинантная урокиназа человека в сочетании с ингаляциями гепарина [4]. Вместе с тем, несмотря на большое количество исследований, проблема лекарственного

лечения ДР остается открытой и нуждается в дальнейшем изучении.

В настоящее время является общепризнанным, что наиболее надежным методом лечения ДР в препролиферативной и пролиферативной стадиях является лазерная фотokoагуляция сетчатки. При помутнении прозрачных сред используют криодеструкцию периферических отделов сетчатки. Эти методы позволяют остановить подтекание плазмы из отделившихся сосудов, разрушить твердые очаги, препятствующие предметному зрению, закрыть зоны глубокой гипоксии сетчатки, продуцирующие вазоформативные факторы, уменьшить площадь функционирующей ретинальной ткани и объем патологических продуктов метаболизма, улучшить питание сохранившихся отделов сетчатки и облегчить удаление продуктов обмена через рыхлые рубцы в пигментном эпителии и мембране Бруха.

В заключение следует отметить, что существующие методы предупреждения и лечения ДР недостаточно эффективны. Поиски новых подходов к профилактике инвалидности по зрению и слепоты у больных СД следует рассматривать как одну из самых актуальных проблем клинической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балоболкин М. И. Сахарный диабет — М., 1994.
2. Дедов И. И. // Клин. фармакол. тер. — 1993. — № 3. — С. 16—20.
3. Дедов И. И. // Всероссийский съезд эндокринологов, 3-й. Тезисы докладов. — М., 1996. — С. 5—7.
4. Евграфов В. Ю., Алябьева Ж. Ю. // Там же. — С. 51.
5. Евграфов В. Ю., Бишеле Н. А., Алябьева Ж. Ю. // Там же. — С. 52.
6. Кацнельсон Л. А., Форофонова Т. И., Бунин А. Я. Сосудистые заболевания глаза. — М., 1990.
7. Комаров Ф. И., Нестеров А. П., Марголис М. Г., Бровкина А. Ф. Патология органа зрения при общих заболеваниях. — М., 1982.
8. Нестеров А. П. // Вестн. офтальмол. — 1994. — № 4. — С. 7—9.
9. Султанов М. И., Гаджиев Р. В. // Там же. — 1990. — № 1. — С. 41—50.
10. Browning D. J., Flinn H. W., Blankenship G. W. // Amer. J. Ophthalmol. — 1988. — Vol. 105. — P. 1584—1589.
11. Ditzel J. // Diabetes. — 1968. — Vol. 17. — P. 388—397.
12. Kearns T. // Ophthalmology. — 1983. — Vol. 90. — P. 475—480.
13. Mausolf F. A. The Eye and Systemic Diseases. — St. Louis, 1975.
14. Moses R. A., Hart W. M. Adler's Physiology of the Eye. Clinical Application. — 8th Ed. — St. Louis, 1987.
15. Tarkkanen A. Principles of Ophthalmology. — Vaasa, 1995.

Поступила 04.09.96

A. P. Nesterov — DIABETIC INVOLVEMENT OF THE ORGAN OF VISION

Summary. Diabetic involvements of the organ of vision may be divided into extraocular and ocular. The first group includes xanthelasma and eczemas of the eyelids, hordeolum, chalasion, blepharitis, acute and chronic conjunctivitis, conjunctival angiopathies, and pareses of the extraocular muscles. The second group includes iridal dystrophy, anterior uveitis, cataract, glaucoma, asteroid hyalosis, lipemia reinalis, and diabetic retinopathy with its complications (hemophthalmia, detachment of the retina, and neovascular glaucoma). Diabetic retinopathy is a late complication of diabetes mellitus. The author discusses the epidemiology of this condition, its pathophysiological and clinical features, classification, contribution of local factors to its pathogenesis, and possibilities of treatment and prevention of the disease. He emphasizes the leading role of optimal correction of carbohydrate metabolism as a means preventing diabetic retinopathy and of timely laser photocoagulation of the retina in its treatment.