

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 617.735-02:616.379-008.64]-085.832.7:621.375.826

Т. М. Миленккая, В. С. Терентьев, Е. Г. Бессмертная, И. И. Дедов

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АРГОНОВОЙ ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Проведено обследование и лечение с помощью аргонной лазерной коагуляции 182 больных (95 мужчин и 87 женщин) с инсулинзависимым сахарным диабетом в возрасте от 15 до 49 лет. Отдаленные результаты лазерной терапии были прослежены в интервале от 6 мес до 3 лет. У 20% наблюдаемых больных с неproлиферативной диабетической ретинопатией (ДР) на глазном дне как результат улучшения отмечено частичное рассасывание твердых экссудативных очажков и ретинальных геморрагий. У 17% больных с препролиферативной ДР на глазном дне отмечено частичное рассасывание мягких экссудативных очажков, уменьшение количества ретинальных геморрагий, микроаневризм; при пролиферативной форме ДР в 13,9% случаев на глазном дне отмечено обратное развитие пролиферативной ткани, запускание новообразованных сосудов, рассасывание prerетинальных кровоизлияний. В течение 3 лет стойкая стабилизация была достигнута у 75% больных с неproлиферативной и пролиферативной ДР и у 72,5% с препролиферативной ДР.

A total of 182 patients (95 men and 87 women) aged 15-49 years with insulin-dependent diabetes mellitus were treated using argon laser coagulation. Late results of laser therapy were followed up for 6 months to 3 years. In the patients with non-proliferative diabetic retinopathy (DR) on the fundus oculi the improvement consisted in partial resolution of solid exudative foci and retinal hemorrhages in 20% of cases. In patients with preproliferative DR, soft exudative foci partially resolved and the number of retinal hemorrhages and microaneurysms decreased in 17% of cases. In patients with proliferative DR, regressive development of proliferative tissue, desolution of newly formed vessels, and resolution of preretinal hemorrhages were observed in 13.9% of cases. Stabilization for 3 years was attained in 75% of patients with nonproliferative and proliferative and in 72.5% of those with preproliferative DR.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является наиболее ранним сосудистым осложнением при диабете. Несмотря на быстрое развитие офтальмологии, создание новейшей аппаратуры для диагностики и лечения, ДР занимает одно из первых мест среди болезней, приводящих к инвалидности и слепоте [2—4, 13]. В начальных стадиях ДР трудно выявить, патологический процесс на глазном дне протекает без симптомов, пациенты не предъявляют жалоб и не обращаются к окулистам. В основном это молодые люди с длительностью диабета более 10 лет.

Эндокринологами и офтальмологами ведется поиск более совершенных методов диагностики и лечения этого серьезного заболевания [1, 5, 9—11]. Применение фотокоагуляции позволяет в ряде случаев добиться положительных результатов [12, 14, 16].

Несмотря на опыт длительного применения лазерной коагуляции [6—8, 15], до настоящего времени некоторые вопросы ее применения остаются спорными. Многие авторы [17—20] отдают предпочтение панретикулярной лазерной коагуляции сетчатки, особенно при пролиферативной ДР. Наши исследования показали эффективность использования щадящей методики поэтапной лазерной коагуляции с подобранными индивидуальными для каждого пациента уровнями пороговой энергии лазерного излучения.

Материалы и методы

В Эндокринологическом научном центре РАМН проведено обследование и лечение с по-

мощью аргонной лазерной коагуляции 182 больных (95 мужчин и 87 женщин) с инсулинзависимым сахарным диабетом в возрасте от 15 до 49 лет (средний возраст $27,7 \pm 8,5$ года).

В зависимости от патологических изменений на глазном дне, учитывая общепринятую классификацию, все наблюдаемые больные были разделены на 3 группы (см. таблицу): 1-я — 60 больных с неproлиферативной ДР; 2-я — 50 больных с препролиферативной ДР; 3-я — 72 больных с пролиферативной ДР.

У 69,9% из 182 больных патологические изменения на глазном дне были симметричными на обоих глазах. У 28,5% больных тяжесть изменений на обоих глазах различалась. Как правило, на од-

Общая характеристика обследованных больных ИЗСД

Показатель	Больные с неproлиферативной ДР (n = 60)	Больные с препролиферативной ДР (n = 50)	Больные с пролиферативной ДР (n = 72)
Пол (м/ж)	33/27	24/26	38/34
Возраст, годы	$29,2 \pm 10,1$ (16—49)	$29,0 \pm 7,6$ (20—40)	$27,3 \pm 7,6$ (18—49)
Длительность диабета, годы	$13,1 \pm 3,3$ (6—21)	$15,8 \pm 7,8$ (3—30)	$15,9 \pm 4,9$ (2—31)
Возраст в дебюте заболевания, годы	$15,8 \pm 8,7$ (2—33)	$13,9 \pm 4,1$ (7—21)	$9,3 \pm 5,3$ (2—23)
HbA _{1c} , %	$10,1 \pm 1,9$ (8,6—14,8)	$10,8 \pm 2,05$ (7,0—15,7)	$10,9 \pm 1,8$ (7,8—14,6)
Холестерин в крови, ммоль/л	$5,5 \pm 0,9$ (4,1—7,1)	$5,4 \pm 0,6$ (4,2—6,9)	$5,2 \pm 0,7$ (3,5—6,5)

Примечание. В скобках — пределы колебаний.

ном глазу мы наблюдали лишь начальные изменения, а на втором — более выраженные. Только у 1,6% больных на одном глазу отмечалась непролиферативная, а на втором — пролиферативная форма ДР.

У всех больных определяли уровень гликированного гемоглобина, исследовали состояние почек с целью выявления протеинурии или микроальбуминурии и проводили контроль артериального давления. Уровень гликированного гемоглобина колебался от 7 до 15,7% (в среднем $10,8 \pm 2,05\%$), у большинства больных он был в пределах 9%. При сравнении показателей гликированного гемоглобина и холестерина в крови у больных с непролиферативной ДР (см. таблицу) обнаружен более высокий уровень холестерина ($5,5 \pm 0,9$ ммоль/л), чем у больных с пролиферативной ДР. Уровень же гликированного гемоглобина ($10,9 \pm 1,8\%$) был выше у пациентов с пролиферативной ДР. У больных с пролиферативной ДР также чаще отмечались резкие колебания уровня гликемии — от 1,3 до 25 ммоль/л в течение суток.

Изменения в почках обнаружены у 62,8%, повышение артериального давления — у 45,4%, нейропатия — у 38,7% больных.

Всем пациентам проводили исследование глазного дна с помощью сканирующей лазерной фудус-камеры (CSLO) фирмы "Zeiss". Фиксировали компьютерное изображение 4—5 участков глазного дна: область диска зрительного нерва, макулярную и парамаккулярную области, 2—3 парacentральные зоны или локальных участка выраженных патологических изменений. При повторных осмотрах, через 4—6 мес, фотографировали те же самые участки глазного дна и проводили сравнительную характеристику изменений в динамике.

На рис. 1 представлено деление больных на группы в соответствии с патологическими изменениями и развитие ДР в зависимости от прогрессирования процесса.

При наблюдении за больными, которым не проводилось предварительное лечение, путем сравнения картин изображения глазного дна обнаружено, что у 12 пациентов с непролиферативной ДР и начальными изменениями (микроаневризмы, ретинальные геморрагии, расширения капилляров) появилась неоваскуляризация через 4—6 мес. Эти изменения на глазном дне соответствуют переходу начальной стадии непролиферативной ДР в начальную стадию пролиферативной ДР.

У 26 больных с начальной стадией непролиферативной ДР и наличием твердых экссудативных очагов наблюдалось прогрессирование процесса, что привело за 6 мес наблюдения к переходу начальной стадии в выраженную стадию непролиферативной ДР, характеризующую увеличением количества твердых экссудативных очажков, появлением отека сетчатки сначала в зоне твердых экссудативных очажков, а позднее и на других участках, особенно в макулярной области.

Группы больных с непролиферативной и пролиферативной формами ДР были дополнительно проанализированы с разделением на подгруппы в зависимости от стадий поражения сетчатки.

Группа с непролиферативной ДР

Среди 60 больных с непролиферативной ДР у 27 больных 1-й подгруппы на глазном дне обнаружено множество ретинальных геморрагий в виде точек, пятен и штрихов; расположенные парамаккулярно микроаневризмы, неравномерные расширения капилляров в основном в парамаккулярной зоне. У этих пациентов диск зрительного нерва был бледно-розовым с нечеткими границами и с расширением вен. В эту подгруппу входили в основном больные молодого возраста от 16 до 23 лет с длительностью сахарного диабета от 7 до 11 лет. Снижения зрения у пациентов этой подгруппы не наблюдалось.

У 33 больных 2-й подгруппы с непролиферативной ДР на глазном дне были отмечены твердые экссудативные очажки, ретинальные геморрагии, но отсутствовали выраженные расширения капилляров.

В начальной стадии непролиферативной ДР твердые экссудативные очажки желтого цвета с четкими границами обычно располагались вдоль крупных сосудов или парамаккулярно в небольшом количестве. В зависимости от тяжести процесса количество очагов увеличивалось (выраженная стадия непролиферативной ДР), располагаясь ближе к макулярной области или же в макуле, что вело к потере зрения (рис. 2). При осмотре этих больных с помощью контактной линзы и щелевой лампы в 82% случаев был обнаружен отек сетчатки, расположенный локально, в зоне скопления твердых экссудативных очажков, а при более выраженных изменениях отек сетчатки распространялся на парамаккулярную и макулярную области. У больных с поражением макулярной области было отмечено резкое

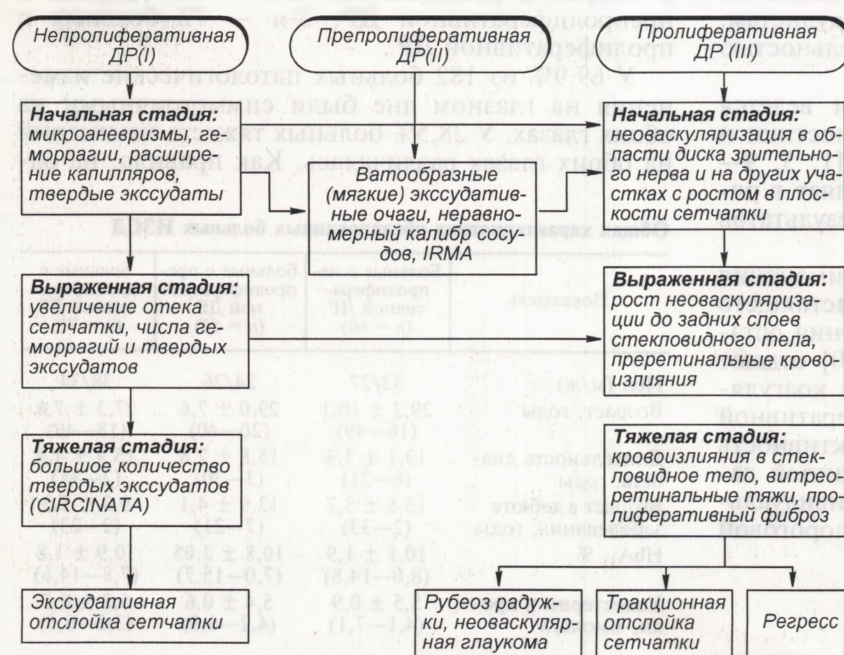


Рис. 1. Классификация ДР.

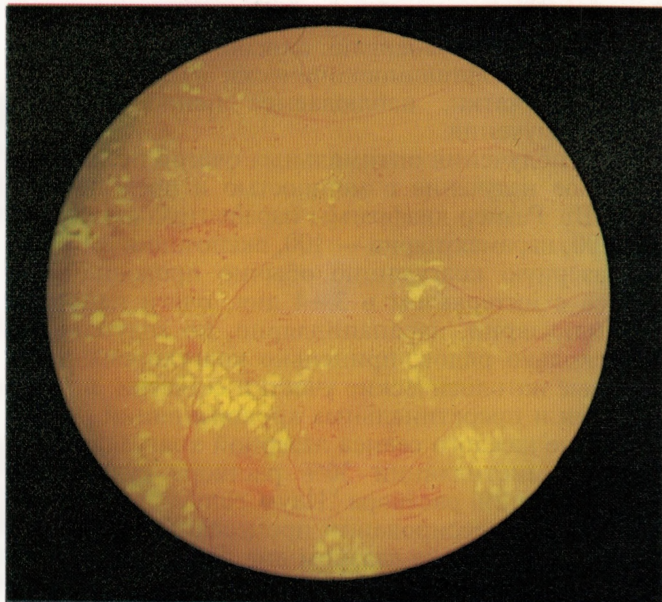


Рис. 2. Непролиферативная ДР (выраженная стадия). На глазном дне видно множество экссудативных очагов, ретинальных геморрагий, а также присутствует отек стечатки в парамакулярной области с захватом макулы.

снижение зрения. У этих пациентов острота зрения составляла от 0,1 до 0,4. Возраст больных этой подгруппы составлял в основном 30 лет и старше, сахарный диабет был выявлен у них после 18-летнего возраста.

Группа с препролиферативной ДР

У 50 пациентов с препролиферативной ДР на глазном дне отмечены множество ретинальных геморрагий, выраженное расширение капилляров с локальным тромбированием, образование соединений между артериолами и венами (IRMA), формирование мягких экссудативных очажков в зоне ишемических участков, выраженные мягкие экссудативные очаги на более поздней стадии (рис. 3), неравномерный калибр вен. У части больных эти изменения сочетались с твердыми экссудативными очажками.

Группа с пролиферативной ДР

У 72 больных с пролиферативной ДР выявлены различные изменения сетчатки в зависимости от стадии заболевания. У большинства (77,9%) наблюдаемых больных на глазном дне выявлены только пролиферативные изменения, в основном это были пациенты в возрасте 20—30 лет, заболевшие сахарным диабетом в детстве. У 21,9% больных обнаружены пролиферативные изменения в сочетании с твердыми экссудативными очажками. Это были в основном лица более старшего возраста, с инсулинзависимым сахарным диабетом, заболевшие после 18 лет.

В зависимости от тяжести патологического процесса на глазном дне больные с пролиферативной ДР также были разделены на 2 подгруппы. 1-ю подгруппу составили 38 больных с начальной стадией пролиферативной ДР. У этих пациентов на глазном дне был обнаружен начальный рост новообразованных сосудов в области диска зри-

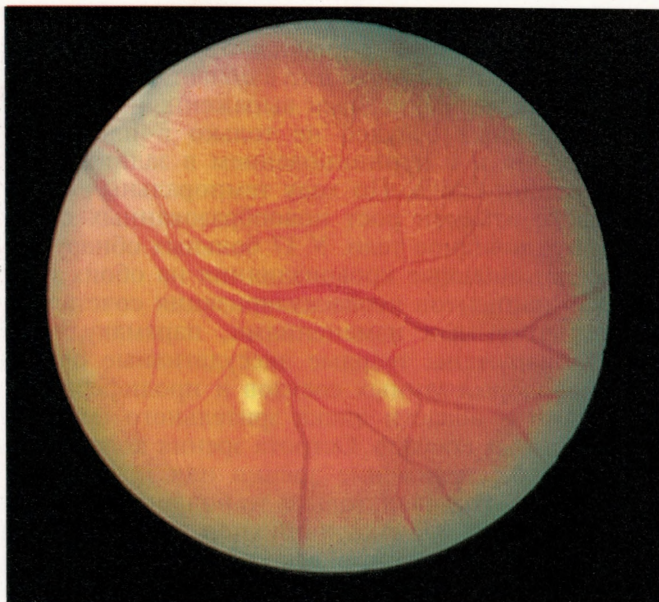


Рис. 3. Препролиферативная ДР. На глазном дне, в парацентральной области, в обширной зоне сетчатки четко видны мягкие экссудативные очаги. Очаги и участки ретинальных кровоизлияний расположены в поверхностных слоях сетчатки. В средних слоях сетчатки присутствуют точечные геморрагии.

тельного нерва или парацентрально по ходу крупных сосудов, в плоскости сетчатки (рис. 4). Начальный рост новообразованных сосудов в виде тоненьких веточек мог распространяться не только на область диска зрительного нерва, но и на другие участки сетчатки, парапапиллярно, по ходу темпоральных вен, или поражать эти зоны одновременно. Почти у всех пациентов патологические изменения сетчатки на обоих глазах были симметричными. У пациентов этой подгруппы острота зрения была равна 1,0, жалоб на зрение больные не высказывали.

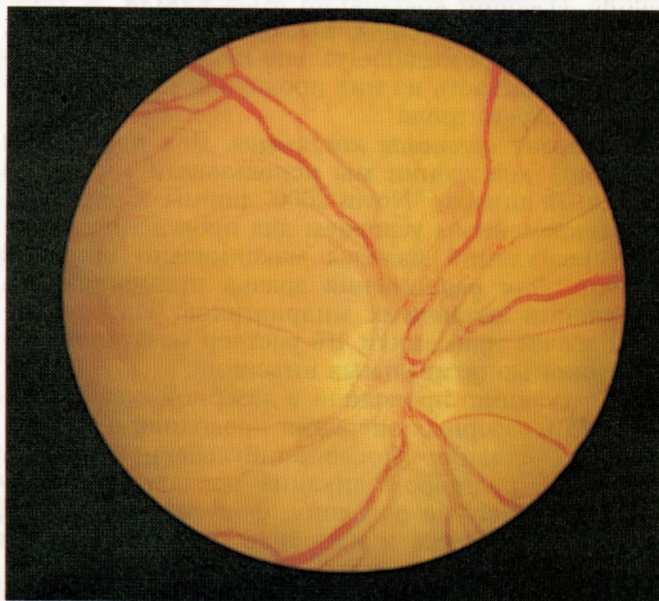


Рис. 4. Проллиферативная ДР.

На глазном дне, в парапиплярной области, виден начальный рост новообразованных сосудов в плоскости сетчатки.

2-ю подгруппу с выраженными пролиферативными изменениями составили 34 больных. У этих больных на глазном дне в области диска зрительного нерва наблюдался выраженный рост новообразованных сосудов не только в плоскости сетчатки, но и с проникновением в задний слой стекловидного тела. По ходу темпоральных сосудов также отмечен рост новообразованных сосудов в стекловидное тело. У 17 больных обнаружены преретинальные кровоизлияния на обоих глазах. У 9 пациентов неоваскуляризация сочеталась с экссудативными изменениями, парамакулярно были обнаружены твердые экссудативные очаги, рост новообразованных сосудов и пролиферативной ткани в области диска зрительного нерва и темпоральных сосудов. Острота зрения колебалась от 1,0 до 0,5, снижение зрения или плавающие помутнения отмечали только те больные, у которых произошло кровоизлияние или распространение патологического процесса на макулярную область. У части наблюдаемых больных (28,9%) также был обнаружен выраженный рост неоваскуляризации в области диска зрительного нерва и по ходу темпоральных сосудов, но макулярная область была не поражена и острота зрения сохранялась равной 1,0.

Всем наблюдаемым больным проводили аргоновую лазерную коагуляцию сетчатки.

У 8 пациентов с начальной стадией непролиферативной ДР лазерная коагуляция была произведена только после 6 мес наблюдения, когда при сравнении фотографий глазного дна в динамике у этих больных было отмечено прогрессирование патологического процесса.

Перед проведением лазерной коагуляции у наблюдаемых больных проводили контроль гликемии, артериального давления. Необходимо, чтобы у больных сахарным диабетом перед проведением лазерной коагуляции артериальное давление было в пределах нормы, уровень гликированного гемоглобина не превышал 10%. При выраженной декомпенсации сахарного диабета проведение лазерной коагуляции откладывали до улучшения показателей гликемического контроля. Этим больным индивидуально подбирали инсулинотерапию, часть из них проходили школу обучения и самоконтроля.

Лазерная аргоновая коагуляция. Для проведения лазерной коагуляции мы использовали аргоновый лазерный аппарат "Novus 2000" фирмы "Coherent".

Непременным условием для проведения лазерной коагуляции являлся максимально широкий зрачок. Для расширения зрачка применяли инстилляции различных мидриатиков. При ригидном зрачке применяли 1% раствор мезатона в виде субконъюнктивных инъекций.

Коагуляцию проводили в лазерной операционной, 75% лазерных операций проводили в амбулаторных условиях. После эпидуральной анестезии 0,5% раствором дикаина накладывали контактную линзу на роговицу, фокусировали пучок лазера на сетчатке и наносили очаги на участки сетчатки.

Для каждого больного энергию излучения подбирали индивидуально. Это зависело от состояния преломляющих сред, степени пигментации глазного дна, рефракции глаза, локализации поражений. Во всех случаях лечение начинали с оп-

ределения пороговой энергии излучения, под которой понимают энергию, способную вызвать минимальное, офтальмоскопически видимое поражение сетчатки, наблюдаемое непосредственно после облучения.

Для получения оптимальных очагов применяли лазерное излучение с мощностью в пределах 80—140 мВт. Размер диафрагмы парацентрально составлял 200, парамакулярно — 100, экспозиция 0,1 с.

Лазерную коагуляцию обычно проводили в 2 сеанса с интервалом в 3—4 дня, очаги наносили парамакулярно, парапапиллярно, по ходу сосудов в несколько рядов; прицельно коагулировали локальные патологические участки сетчатки; в зонах ишемии и преретинальных кровоизлияний.

После каждого сеанса лазерной коагуляции назначали инстилляции 30% раствора сульфацилнатрия или 2% раствора "Нау-Сром".

При прогрессировании процесса или выраженных изменениях на глазном дне пациентам назначали повторный курс лазерной коагуляции.

Результаты и их обсуждение

В ранние сроки (1—6 дней) после проведения лазерной коагуляции осложнений у оперированных пациентов не наблюдалось. На глазном дне в первые 2 дня очажки лазерной коагуляции были светлые, с перифокальным отеком (рис. 5), после 3 дней отек в зоне очагов уменьшался, появлялись нежные отложения пигмента. Проведение лазерной коагуляции не влияло на остроту зрения в первые дни после вмешательства. У большинства больных острота зрения сохранялась прежней.

Все 182 пациента обратились для офтальмологического контроля через 4—6 мес после проведения лазерной коагуляции. Почти половине (53,8%) больных через каждые 3—6 мес проводилась офтальмологическая диагностика в Эндокринологическом научном центре РАМН, остальные обращались реже (1 раз в 12—15 мес).

В течение первых 4—6 мес после лазерной коагуляции у больных 1-й подгруппы с непролиферативной ДР патологический процесс не прогрессировал, отмечалось улучшение состояния капилляров, уменьшилась их извитость. У подавляющего большинства этих больных повторное вмешательство за весь период наблюдения не проводили.

Почти у половины всех наблюдаемых нами больных в течение 1-го года проведена повторная лазерная коагуляция с интервалом от 2 до 6 мес (см. рис. 5). Основной причиной проведения дополнительной лазерной коагуляции было наличие у наблюдаемых больных выраженных изменений на глазном дне (большое количество ретинальных геморрагий, экссудативных очагов, обширный отек сетчатки, рост неоваскуляризации в нескольких участках сетчатки), требующих обширных лазерных вмешательств. Во избежание описанных рядом авторов [6, 11, 16, 21] осложнений после панретинальной лазерной коагуляции (кровоизлияния в сетчатку и стекловидное тело, иридоциклит, макулопатия, вторичная глаукома, тракционная и экссудативная отслойка сетчатки, а также отслойка сосудистой оболочки) мы в этих случаях отдавали предпочтение поэтапному щадящему лазерному вмешательству с периодическим контролем через 3—4 мес в 1-й год наблюдения.

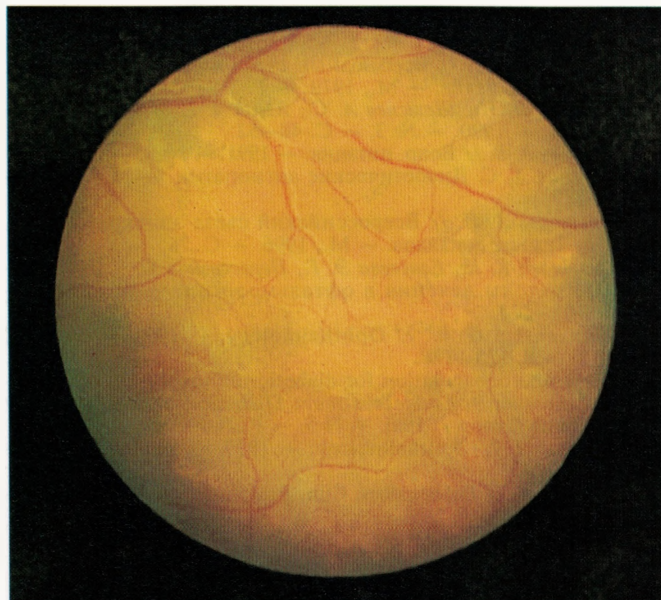
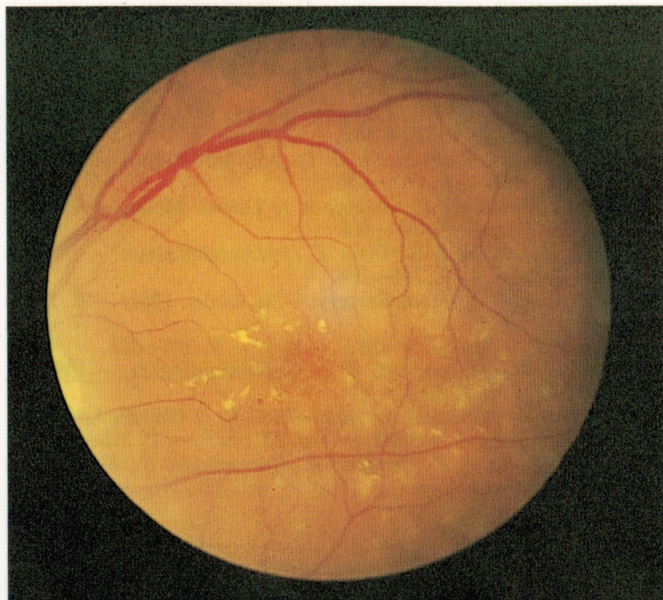


Рис. 5. Непролиферативная ДР.

слева — больной В., 28 лет, длительность сахарного диабета 17 лет. На глазном дне по ходу сосудов видны белые твердые экссудативные очаги и очаги лазерной аргонной коагуляции с перифокальным отеком на 2-й день после лазерного вмешательства; справа — та же больная через 3 мес после лазерной коагуляции: твердые экссудативные очаги частично рассосались, по ходу сосудов заметны следы очагов лазерной коагуляции.

Другой причиной проведения дополнительной лазерной коагуляции служило прогрессирование патологического процесса на глазном дне, вызванное декомпенсированным течением сахарного диабета.

При достижении улучшения или стойкой стабилизации процесса после дополнительной лазерной коагуляции повторные наблюдения больных проводили через 6—8 мес, обязательно фотографируя глазное дно и сравнивая его состояние с ранее записанными электронными изображениями глазного дна, которые хранятся в историях болезни или базе данных компьютера.

Проведен анализ отдаленных результатов лазерной терапии через 3 года после вмешательства у 182 больных (рис. 6).

У 12 (20%) наблюдаемых больных с неproлиферативной ДР на глазном дне как результат улучшения было отмечено частичное рассасывание твердых экссудативных очажков и ретинальных геморрагий. У 9 (18%) больных с препролиферативной ДР на глазном дне выявлено частичное рассасывание мягких экссудативных очаж-

ков, уменьшение количества ретинальных геморрагий, микроаневризм. У 10 (13,9%) больных с пролиферативной ДР на глазном дне отмечено обратное развитие пролиферативной ткани, запустевание новообразованных сосудов, рассасывание преретинальных кровоизлияний (см. рис. 5, а). В течение 3 лет стойкая стабилизация была достигнута у 45 (75%) больных с неproлиферативной, у 54 (75%) — с пролиферативной и у 36 (72,5%) — с препролиферативной ДР.

Развитие начальных и выраженных стадий ДР у больных сахарным диабетом зачастую не сопровождается ухудшением остроты зрения. В связи с этим чрезвычайно важным является периодический (при отсутствии изменений на глазном дне минимум 1 раз в год, при обнаружении начальных изменений 2—3 раза в год) контроль состояния глазного дна у этих больных. При выявлении начальных стадий ДР больным необходимо наблюдение и лечение в специализированных центрах.

Выводы

1. В начальной стадии неproлиферативной ДР улучшение и стабилизация микрососудистых изменений на глазном дне были достигнуты в 95% случаев лечения с применением аргонной лазерной коагуляции.

2. В начальной стадии пролиферативной ДР стабилизация процесса и улучшение были достигнуты в 88,9% случаев.

3. Для достижения стабилизации процесса у 90 больных с выраженными изменениями на глазном дне во избежание осложнений при одномоментном панретинальном лазерном вмешательстве коагуляцию проводили в несколько этапов под контролем уровня гликемии и гликированного гемоглобина.

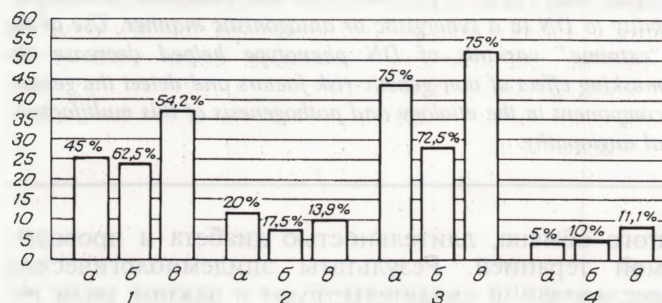


Рис. 6. Отдаленные результаты лазерной коагуляции у больных с ИЗСД ($n = 182$) через 3 года.

а — неproлиферативная ДР; б — препролиферативная ДР; в — пролиферативная ДР. 1 — повторное вмешательство; 2 — улучшение; 3 — без изменений; 4 — ухудшение. По оси ординат — число пациентов.

1. Беляева М. И. // Всесоюзный съезд офтальмологов, 5-й. Тезисы докладов. — М., 1979. — Т. 3. — С. 110—112.
2. Глинчук Я. И., Шамсиев А. С., Югай А. Г. // Офтальмохирургия. — 1990. — № 3. — С. 48—52.
3. Древаль А. В. // Вопр. питания. — 1991. — № 3. — С. 21—54.
4. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии. — М., 1989. — С. 287.
5. Нестеров А. П. // Всероссийский съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы докладов. — М., 1996. — С. 78.
6. Симонова К. К., Елисеева Э. Г., Переверзина О. К. // Лазерные методы лечения в офтальмологии. — М., 1983. — С. 105—113.
7. Blankenship G. W. // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98, N 2. — P. 125—128.
8. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group // Ibid. — N 5. — P. 766—785.
9. Francois J. // Ophthalmology. — 1979. — Vol. 173, N 1. — P. 28—39.
10. Fucuda M. // Diabet. Res. Clin. Pract. — 1994. — Vol. 24. — P. 171—176.
11. Gardner T. W., Eller A. W., Friberg T. R. // Graefes Arch. clin. exp. Ophthalmol. — 1991. — Vol. 229, N 4. — P. 323—328.
12. Kohner E. M., Patel V., Rassam S. M. // Diabetes. — 1995. — Vol. 44, N 6. — P. 603—607.
13. L'Esperance F. A. // Trans. Amer. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. — 1977. — Vol. 7. — P. 6—24.
14. Machmer R., Blankenship G. // Ophthalmology. — 1981. — Vol. 88, N 7. — P. 643—646.
15. Massin-Korobelnik P., Gaudric A. // Diabet. Metab. — 1993. — Vol. 19, N 5. — P. 405—413.
16. Meyer-Schwickerath G., Gerke E. // Acta ophthalmol. — 1983. — Vol. 31, N 5. — P. 756—768.
17. Michels R. G. Vitreous Surgery. — St. Louis, 1981. — P. 135—199.
18. Rogell G. // Retina. — 1983. — N 4. — P. 304—311.
19. Seiberth V., Alexandridis E. // Ophthalmologica. — 1991. — Vol. 202, N 1. — P. 10—17.
20. Seiberth V., Schatanek S., Alexandridis E. // Graefes Arch. clin. exp. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 231, N 6. — P. 318—322.
21. Theodossiadi G. P., Boudouri A., Georgopoulos G., Koutsandrea C. // Ophthalmologica. — 1990. — Vol. 201, N 2. — P. 71—78.

Поступила 24.12.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-079.3:575

Я. Ю. Кондратьев, Л. А. Чугунова, М. Ш. Шамхалова, М. В. Шестакова, Л. М. Демуров, Д. А. Чистяков, О. К. Видулова, В. В. Носиков, И. И. Дедов

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН и Государственный научный центр РФ "ГосНИИ генетика" (дир. — член-корр. РАН В. Г. Дебабов), Москва

При изучении генетической предрасположенности к диабетической нефропатии (ДН) у больных инсулинзависимым сахарным диабетом использовали подход "случай—контроль", а в качестве генетического маркера — полиморфизм типа "вставка/отсутствие вставки" (insertion/deletion, I/D) гена ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin I-converting enzyme, ACE). Больные с длительностью диабета менее 15 лет и клинической протеинурией составили группу "случай" (фенотип ДН+; $n = 14$), больные с длительностью диабета более 20 лет без протеинурии служили группой "контроль" (фенотип ДН-; $n = 31$). Между группами "случай" и "контроль" найдены достоверные различия в распределении аллелей I и D гена ACE и их генотипов (II, ID и DD), что позволяет считать этот полиморфный маркер одним из генетических факторов риска ДН. Аллель I проявлял дозозависимый защитный эффект в отношении ДН (максимальный — у носителей гомозиготного генотипа II). Пол больных, уровень компенсации углеводного обмена и артериальная гипертензия также интерферировали с генотипами гена ACE в формировании клинического фенотипа ДН. Использование "крайних" вариантов фенотипа ДН позволило снизить маскирующее влияние негенетических факторов риска и выявить генетический компонент в этиопатогенезе этой многофакторной ангиопатии.

Insertion/deletion (ID) polymorphism of angiotensin I converting enzyme (ACE) as a potential marker of genetic susceptibility to diabetic nephropathy (DN) is studied in 45 insulin-dependent diabetic patients and 168 healthy subjects from the general Moscow population. Fourteen proteinuric patients with relatively short diabetes duration (<15 years) and 31 patients with a longer diabetes duration (>20 years) without clinical signs of DN were the "case" (DN+) and control (DN-) groups, respectively. The DN+ group virtually did not differ from healthy subjects in the ID/ACE allele and genotype distribution, whereas in the DN- and healthy controls and, more so, in the DN+ and DN- groups the incidence of this polymorphic marker differed significantly, and hence, it can be considered as a genetic risk factor for DN. Allele I had a dose-dependent protective effect with regard to DN (maximal in the carriers of homozygotic genotype II). Such non-genetic risk factors as glycemic control, diastolic blood pressure, and sex of patients interfere with ID/ACE polymorphism and contribute to susceptibility to DN in a synergistic or antagonistic manner. Use of the "extreme" variants of DN phenotype helped decrease the masking effect of non-genetic risk factors and detect the genetic component in the etiology and pathogenesis of this multifactorial angiopathy.

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из самых тяжелых осложнений сахарного диабета — является клинически гетерогенной и этиологически многофакторной ангиопатией. И хотя бесспорным лидером среди множества факторов риска ДН остается гипергликемия, развитие ДН и скорость ее прогрессирования далеко не всегда коррелируют со степенью компенсации углевод-

ного обмена, длительностью диабета и проводимой терапией. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о важной роли генетических факторов в этиологии ДН [5, 19, 24]. Сегодня стала возможной идентификация генетических факторов риска ДН благодаря накоплению данных о структурной организации генома человека и обнаружению в нем полиморфных марке-