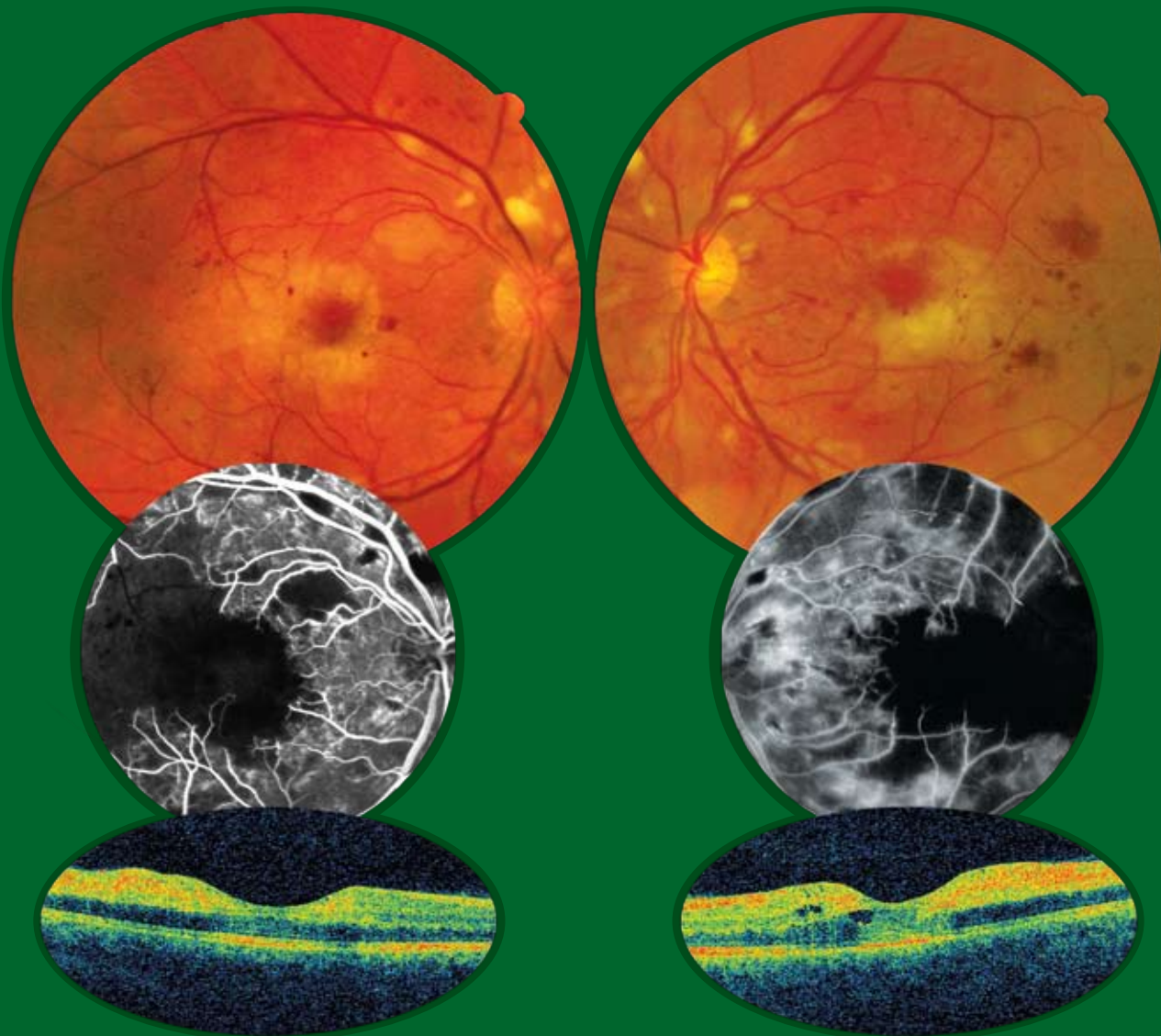




ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕДОМОСТИ



**СТАТЬИ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ПРОБЛЕМЕ
ДИАБЕТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СЕТЧАТКИ**

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ-ЧИТАТЕЛИ!

Мы представляем Вашему вниманию статьи, посвященные проблеме диабетического поражения сетчатки, которые в разное время были опубликованы в нашем журнале. Первые две работы касаются применения фенофибрата при диабетической ретинопатии и макулярном отеке. В последней статье подробно разбирается протокол офтальмологического ведения больных сахарным диабетом.

За время, прошедшее с публикации, появилась дополнительная информация о применении фенофибрата и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста при поражениях сетчатки диабетического генеза.

На момент выхода статей были известны данные об эффективности фенофибрата как средства профилактики прогрессирования диабетической ретинопатии и о снижении потребности в лазерном лечении, полученные в исследовании FIELD¹ (9795 пациентов с сахарным диабетом 2 го типа). Лечение фенофибратом снижало на 31 % потребность в лазерной коагуляции сетчатки и на 79 % частоту прогрессирования имеющейся ретинопатии. Благоприятные эффекты фенофибрата наблюдались независимо от степени гликемического контроля, уровней липидов крови и артериального давления.

В 2010 году закончилось еще одно международное многоцентровое исследование ACCORD-EYE² (1593 пациента с сахарным диабетом 2 го типа), в котором оценивался риск развития и прогрессирования ретинопатии в зависимости от эффективности гликемического контроля, артериального давления и комбинированной терапии фенофибратом и симвастатином против терапии симвастатином в комбинации с плацебо. В ACCORD-EYE применение фенофибрата снизило прогрессирование ретинопатии (первичная конечная точка) на 40 %. При этом необходимо подчеркнуть, что в ACCORD-EYE прогрессирование определялось более жесткими критериями как увеличение уровня ретинопатии на 3 и более шагов по шкале ETDRS³, в то время как в исследовании FIELD — на 1 и более шагов по шкале ETDRS. Пациенты в ACCORD-EYE имели худшие показатели, чем в исследовании FIELD по длительности сахарного диабета (10 лет и 5 лет, соответ-

ственно) и по уровню гликированного гемоглобина HbA1c (8,2 % и 6,9 %, соответственно). Очень важно, что жесткий контроль гликемии (HbA1c менее 6,0 % против HbA1c от 7,0 % до 7,9 %) снизил уровень прогрессирования ретинопатии только на 33 %, при этом увеличив количество случаев фатальных гипогликемий и сердечно-сосудистую смертность. Не было получено данных, подтверждающих, что жесткий контроль артериального давления снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Таким образом, фенофибрат является в настоящее время единственным терапевтическим средством, показавшим высокую эффективность в плане предотвращения прогрессирования диабетической ретинопатии и макулярного отека в нескольких крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях. Фенофибрат⁴ показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа (как с дислипидемией, так и без нарушений липидного обмена), имеющих ретинопатию практически на любой стадии (от фоновой до тяжелой непролиферативной).

На данный момент нельзя точно указать механизмы, посредством которых фенофибрат оказывает превентивное действие в отношении микрососудистых осложнений диабета, в том числе и ретинопатии. Возможно, что эти эффекты обусловлены влиянием фенофибрата на уровни воспалительных медиаторов в тканях глаза, а также снижением перфузионного давления. Кроме того, отмечено, что фенофибрат может тормозить миграцию эндотелиальных клеток сосудов, а также подавлять экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста и активность окислительного стресса.

На момент публикации статьи, посвященной протоколу офтальмологического ведения больных сахарным диабетом, в Российской Федерации не был зарегистрирован ни один ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста кроме бевацизумаба⁵, применяемого во всем мире «off-label» (сверх определенных рекомендаций) для лечения состояний, связанных с патологическим ангиогенезом и сосудистой проницаемостью, в том числе при влажной форме возрастной макулярной дегенера-

¹ FIELD — The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial — исследование влияния фенофибрата на уменьшение количества случаев осложнений диабета.

² ACCORD-EYE — офтальмологическое исследование в рамках ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes — действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете).

³ ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group — исследовательская группа по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии.

⁴ В настоящее время на рынке в Российской Федерации представлен препарат «Трайкор» 145 мг (Abbott, США).

⁵ Бевацизумаб («Avastin», Genetech, США) разработан и зарегистрирован как средство лечения рака толстого кишечника. На рынке в Российской Федерации этот препарат представлен фирмой F. Hoffman — La Roche Ltd.

ции, пролиферативной диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрирован препарат ранибизумаб⁶ с новым показанием — «лечение снижения остроты зрения, связанного с диабетическим отеком макулы в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагуляцией у пациентов, у которых ранее проводилась лазерная коагуляция»⁷.

Это стало возможным после проведения исследований, показавших уменьшение толщины сетчатки и повышение остроты зрения у пациентов с диабетическим макулярным отеком на фоне терапии ранибизумабом. Так, в исследовании RESOLVE⁸ (151 человек) и RESTORE⁹ (345 пациентов) наблюдалось достоверное улучшение остроты зрения и уменьшение толщины сетчатки на фоне терапии ранибизумабом по сравнению с контрольной группой. Результаты исследований RESOLVE и RESTORE, проведенных в исследовательских центрах европейских стран, подкрепляют данные, полученные в независимом исследовании в рамках проекта DRCR.net¹⁰ в США. В это многоцентровое исследование было включено 854 глаза (691 пациент), которые были

разделены на четыре группы, в зависимости от проводимой терапии (лазеркоагуляция и плацебо-инъекции — контрольная группа, ранибизумаб с немедленной лазеркоагуляцией, ранибизумаб с отсроченной лазеркоагуляцией и триамцинолон с отсроченным лазерным лечением). Через год наблюдения улучшение остроты зрения на 10 букв по таблице ETDRS отмечалось у 50 % пациентов, получавших инъекции ранибизумаба с немедленной лазеркоагуляцией и у 47 % — при отсроченном лазерном вмешательстве по сравнению с 32 % получавших инъекции триамцинолона с отсроченной лазеркоагуляцией и с 28 % пациентов контрольной группы.

В Российской Федерации ранибизумаб официально разрешен для интравитреального введения пациентам с влажной (неоваскулярной) формой возрастной макулярной дегенерации и диабетическим макулярным отеком. Наибольший эффект от применения ранибизумаба при диабетическом макулярном отеке наблюдается при его сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки.

Мы надеемся, что эта дополнительная информация к ранее опубликованным статьям поможет Вам в ежедневной практической работе.

*д. м. н., профессор Ю. С. Астахов
к. м. н. Ф. Е. Шадринцев*

⁶ Ранибизумаб («Lucentis», Genetech, США). На рынке в Российской Федерации этот препарат представлен фирмой Novartis Ophthalmics.

⁷ Решение о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 31-3-400-730 от 28 февраля 2011 года.

⁸ RESOLVE — Ranibizumab in Diabetic Macular Edema with Center Involvement — [Исследование] ранибизумаба при диабетическом макулярном отеке с вовлечением центра [макулы]

⁹ RESTORE — Ranibizumab in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema — Исследование ранибизумаба у пациентов с нарушением зрения вследствие диабетического макулярного отека

¹⁰ DRCR.net — Diabetic Retinopathy Clinical Research Network — клиническое исследование диабетической ретинопатии

ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНОФИБРАТА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

© Ф. Е. Шадричев, Н. Н. Григорьева, Е. Б. Шкляров, О. Я. Крянева

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

✧ Диабетическая ретинопатия продолжает оставаться наиболее частой причиной слепоты у лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах. Одним из основных факторов риска, оказывающим значительное влияние на возникновение и прогрессирование диабетических изменений сетчатки у больных сахарным диабетом является дислипидемия. Однако данные об эффективности гиполипидемической терапии как средства профилактики развития клинически значимых диабетических изменений сетчатки долгое время оставались противоречивыми. Исследование FIELD показало высокую эффективность фенофибрата в плане снижения риска макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа (в том числе и ретинопатии). Цель данной работы в оценке влияния терапии фенофибратом на состояние сетчатки у больных сахарным диабетом 2 типа.

✧ **Ключевые слова:** дислипидемия; фенофибрат; диабетическая ретинопатия; макулярный отек; лазерная коагуляция сетчатки.

Основным способом предотвращения слепоты вследствие сахарного диабета продолжает оставаться лазерная коагуляция сетчатки. После завершения в начале 1990-х годов больших многоцентровых исследований DRS — ETDRS (которые и в настоящее время считаются классическими) были сформулированы основные показания и варианты лазерных вмешательств [1, 2, 4, 8–10, 12–15]. В последующие годы предложенные этими исследованиями методики лазерного лечения значительных изменений не претерпели. В основном работы, проводимые в этой области, сводились к модификациям методик DRS — ETDRS, направленных на уменьшение различных побочных эффектов лазерного воздействия. С появлением методов интравитреального введения кристаллических кортикостероидов и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста их стали сочетать с различными вариантами лазерных вмешательств. Не оправдав надежды (в плане изолированной терапии), введение кристаллических кортикостероидов или ингибиторов ангиогенеза в стекловидное тело в настоящее время активно применяется как способ комбинированного лечения вместе с лазерной коагуляцией, имеющий значительно большую эффективность [1, 4]. Более 40 лет прошло с момента опубликования первых результатов по лечению диабетической ретинопатии с помощью коагуляции сетчатки, а этот способ

продолжает оставаться основным эффективным вариантом воздействия в арсенале офтальмолога [5, 32]. Однако понимание того, что лазерное лечение обладает серьезными побочными эффектами, которые могут оказывать значительное влияние на зрительные функции, стимулирует поиск новых способов профилактики слепоты вследствие сахарного диабета. Одним из таких направлений является коррекция нарушений липидного обмена.

В 1959 году W. F. van Eek высказал предположение о влиянии нарушений липидного обмена на возникновение и прогрессирование диабетических поражений сетчатки (впоследствии это было подтверждено F. H. Kissebah с соавторами) [11, 24]. Позднее были проведены различные исследования, в которых детально оценивали липидный профиль и его связь с наличием и прогрессированием диабетической ретинопатии. Анализируя данные этих исследований, можно увидеть, что в большинстве случаев при наличии макулярного отека, пролиферативной диабетической ретинопатии или прогрессирования диабетических изменений сетчатки наблюдался высокий уровень триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в отношении же других показателей липидного обмена данные оставались противоречивыми.

Так, в PEDCS¹ в течение 10 лет наблюдали за 589 больными сахарным диабетом 1-го типа (состо-

¹ PEDCS — Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (Питтсбургское эпидемиологическое исследование осложнений диабета).

яние сетчатки оценивалось при помощи стереофотографий по шкале Airlie House). Было выявлено, что факторами прогрессирования диабетической ретинопатии являются высокий уровень диастолического артериального давления, гликированного гемоглобина, ТГ, ЛПНП и фибриногена [31].

В WESDR² было выявлено, что у больных сахарным диабетом 1-го типа с увеличением тяжести ретинопатии и числа «твердых» экссудатов отмечается и нарастание уровня общего холестерина (при этом у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа такой тенденции не наблюдалось). Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при различных стадиях ретинопатии значимо не отличался. Для достижения компенсации диабета исследователями было предложено добиваться нормализации не только уровня гликемии и артериального давления, но и показателей липидного обмена [25].

В работах R. Miscoli с соавторами (1987) был оценен липидный профиль (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, аполипопротеины А и В), уровень глюкозы крови, гликированного гемоглобина у 68 больных сахарным диабетом 1-го типа. По результатам флюоресцентной ангиографии выделили несколько групп от отсутствия диабетических изменений сетчатки до пролиферативной ретинопатии. Были отмечены различия между группами в отношении общего холестерина (ОХ), ЛПНП и ЛПВП/ЛПНП, что позволило авторам сделать вывод, что с нарастанием тяжести ретинопатии увеличивается уровень ОХ и уменьшается соотношение ЛПВП/ЛПНП [27].

В исследовании T. L. Dogan с соавторами (1982) оценивался уровень холестерина, ТГ и липопротеинов при различных стадиях диабетического поражения сетчатки у больных сахарным диабетом 1-го типа. Отмечено, что при пролиферативной диабетической ретинопатии уровень холестерина, ТГ и ЛПНП достоверно выше, чем при фоновой ретинопатии или ее отсутствии. Уровень ЛПВП был одинаковым во всех группах наблюдения [7].

В 1984 г. R. Mohan с соавторами, обследовав 50 больных с сахарным диабетом 2-го типа (25 без ретинопатии и 25 с макулопатией) и 25 здоровых добровольцев, выявили, что в группе с макулопатией уровень ОХ и ЛПНП был достоверно выше. А в группе с сахарным диабетом без ретинопатии и здоровых добровольцев показатели были одинаковы [29].

В исследовании DCCT³ обследовали 1441 больного сахарным диабетом 1-го типа, разделенных на

две группы — без признаков диабетического поражения сетчатки и с непролиферативной ретинопатией, в каждой из которых выделили две подгруппы с интенсивным и традиционным гликемическим контролем. Была отмечена положительная связь между высоким уровнем ЛПНП и соотношения ОХ/ЛПВП с клинически значимым макулярным отеком. При этом нормализация уровня гликированного гемоглобина хотя и уменьшила частоту развития клинически значимого макулярного отека, однако, влияния дислипидемических изменений оставались высокими и значимыми [28].

T. J. Lyons с соавторами (2004) в подисследовании DCCT — EDIC⁴, проанализировав данные 988 больных сахарным диабетом 1-го типа, выявили положительную корреляцию тяжести ретинопатии с уровнем ТГ, ЛПНП (малых и средних размеров) и отрицательную корреляцию с уровнем ЛПВП. Зависимости от значений аполипопротеина А1, липопротеина (а) и подверженности ЛПНП окислению не было получено, данные были схожими при разных стадиях диабетического поражения сетчатки [26].

В исследованиях S. Hadjadj с соавторами (2004) было отмечено, что повышение уровня ТГ является независимым фактором риска развития и прогрессирования нефропатии и ретинопатии. В данной работе было обследовано 297 больных сахарным диабетом 1 типа (из них 60 % пациенты без признаков диабетического поражения сетчатки, 16 % с фоновой, 13 % с препролиферативной и 11 % с пролиферативной ретинопатией), период наблюдения составил 7 лет. Высокий уровень ТГ наблюдался среди пациентов, у которых произошло прогрессирование ретинопатии. Остальные показатели, в том числе липопротеин (а), не выходили за пределы нормальных значений [20].

R. Chopra с соавторами (2007) было отмечено, что среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с ретинопатией наблюдается статистически достоверный высокий уровень липопротеина (а). В основной группе (100 больных с выявленными изменениями сетчатки диабетического генеза) уровень липопротеина (а) составил 68,5 мг/дл, в контрольной группе (100 человек без ретинопатии) — 25,1 мг/дл [6].

Данные о том, что высокие значения липопротеина (а) являются значимым фактором риска возникновения и прогрессирования диабетической ретинопатии были подтверждены во многих работах [19, 23, 30].

² WESDR — Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy (Висконсинское эпидемиологическое исследование диабетической ретинопатии).

³ DCCT — Diabetes Control and Complications Trial (Исследование компенсации диабета и его осложнений).

⁴ EDIC — Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (Эпидемиологическое исследование по лечению и осложнениям диабета).

В исследовании С. Kim с соавторами группу наблюдений составили 412 больных сахарным диабетом 2-го типа. У больных с пролиферативной диабетической ретинопатией были достоверно более высокие значения липопротеина (а), чем у пациентов без ретинопатии или с ее фоновыми проявлениями [23].

В исследование В. Guerci с соавторами был включен 341 больной сахарным диабетом 1-го типа, тяжесть ретинопатии оценивалась по флюоресцентной ангиографии (123 человека без признаков диабетического поражения сетчатки, 188 с непролиферативной ретинопатией и 30 с пролиферативной диабетической ретинопатией). При наличии сосудистой пролиферации выявлялись высокие значения липопротеина (а) — более 30 мг/дл, артериальная гипертензия, микроальбуминурия и нефропатия [19].

В 2009 году Н. Funatsu с соавторами подтвердили взаимосвязь между высоким уровнем липопротеина (а) и прогрессированием ретинопатии (было обследовано 106 больных с непролиферативной ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа). Всем пациентам выполнялось цветное фотографирование стандартных полей сетчатки. В течение двух лет в 31 % случаев произошло прогрессирование ретинопатии на 2 и более уровня по шкале ETDRS⁵, при этом наблюдалась достоверная корреляция с повышенным уровнем гликированного гемоглобина, систолическим артериальным давлением, липопротеина (а) и фибриногеном [18].

У. Ergün с соавторами (2004) обследовали 100 больных сахарным диабетом 2-го типа без признаков диабетического поражения сетчатки и с различными стадиями ретинопатии. Было выявлено, что в группе с пролиферативной диабетической ретинопатией в отличие от непролиферативной ретинопатии отмечался достоверно более высокий уровень ОХ и креатинина, а показатели липопротеина (а) между группами не отличались [16].

Н. Freyberger с соавторами (1994) исследовали влияние этофибрата на прогрессирование ретинопатии у 11 больных с непролиферативной ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа. Период лечения и наблюдения составил 6 месяцев. По окончании лечения в 70 % случаев авторами был отмечен четкий регресс «твердых» экссудатов (по фотографиям сетчатки), из лабораторных показателей — уменьшение уровня ТГ на 30 %, увеличение ЛПВП на 25 % и

уменьшение уровня фибриногена на 12 %. Положительного влияния на микроаневризмы и ретинальные геморрагии отмечено не было [17].

FIELD⁶ — в самом масштабном исследовании, посвященном оценке эффективности гиполипидемической терапии как способа уменьшения риска не только макро-, но и микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа, были получены данные (субанализ), что фенофибрат уменьшает потребность в первичном курсе лазерной коагуляции сетчатки в связи с макулопатией на 31 % ($p = 0,002$), в связи с пролиферативной ретинопатией на 30 % ($p = 0,015$). Срок наблюдения за пациентами составил 5 лет. Пациенты, удовлетворявшие критериям включения, были рандомизированы на группы с терапией фенофибратом 200 мг в сутки ($n = 4895$) или назначением аналогичного плацебо ($n = 4900$). В рамках субисследования было показано, что терапия фенофибратом позволяет снизить на 79 % частоту прогрессирования имеющейся диабетической ретинопатии ($p = 0,004$). Очень важно, что благоприятные эффекты фенофибрата проявляются независимо от степени гликемического контроля, уровней липидов в крови и артериального давления [21, 22].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность терапии фенофибратом в плане предотвращения клинически значимых изменений сетчатки у больных сахарным диабетом 2 типа.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Пациенты наблюдались в течение года. При включении в исследование (визит 1), через 6 (визит 2) и 12 (визит 3) месяцев все они проходили полное офтальмологическое обследование с обязательным семипольным стереофотографированием стандартных полей сетчатки и оптической когерентной томографией. Для определения площади макулярного отека и при подозрении на наличие новообразованных сосудов выполнялась флюоресцентная ангиография. При каждом визите производился забор крови для определения основных биохимических показателей.

Фотографирование сетчатки производилось на фундус-камере TRC-50IX фирмы «Topcon» (Япония) с использованием слайд-пленки СТ-precisa (100 ЕД) фирмы «Agfa» (Германия) по стандартной методи-

⁵ ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (Исследовательская группа по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии).

⁶ FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (Исследование влияние фенофибрата на уменьшение [количества] случаев осложнений диабета).

ке ETDRS (1991) [12]. Фотографическое исследование подразумевало изготовление стереопар семи стандартных полей сетчатки для каждого глаза. Для получения высококачественных стереоскопических фотографий добивались мидриаза не менее 6 мм при помощи двукратного закапывания раствора Мидриацила 1 % («Alcon», США) или комбинации его с раствором Ирифрина 10 % («Promed Exports», Индия).

Оптическая когерентная томография выполнялась на аппарате Stratus OCT «Zeiss» (Германия) по протоколу «Fast Macular Thickness» и «Macular Thickness». Оценивались толщина и объем макулярной сетчатки.

Флюоресцентная ангиография выполнялась на фундус-камере TRC 50IX с системой анализа изображения глазного дна «IMAGEnet 2000» «Topcon» (Япония) или Гейдельбергском ретинальном ангиографе HRA-2 «Heidelberg Engineering» (Германия) с использованием 10 % раствора натриевой соли флюоресцеина («Novartis Pharma AG», Швейцария).

Критерии включения:

- наличие диабетической ретинопатии до 47-го уровня (включительно) по шкале ETDRS;
- уровень гликированного гемоглобина HbA1c менее 10,0 %.

Критерии исключения:

- наличие препролиферативной или пролиферативной диабетической ретинопатии (53-й и выше уровень по шкале ETDRS);
- наличие клинически значимого макулярного отека;
- перенесенная ранее лазерная коагуляция сетчатки или витрэктомия;
- любые хирургические вмешательства на глазном яблоке в течение 6 месяцев до момента включения в исследование;
- интравитреальное введение кристаллических кортикостероидов или ингибиторов ангиогенеза в анамнезе;
- любые варианты нарушения регуляции внутриглазного давления;
- любая патология сетчатки, маскирующая диабетические изменения;
- изменения оптических сред или состояния зрачка, затрудняющие градацию ретинопатии и стереофотографирование стандартных полей сетчатки;
- терапия гипохолестеремическими препаратами в течение 8 месяцев до момента включения в исследование.

Прогрессированием диабетической ретинопатии считался ее переход на следующий уровень по шкале ETDRS. Прогрессированием макулопатии считалось появление клинически незначимого макулярного отека (при его отсутствии на первичном осмотре) или развитие клинически значимого макулярного отека.

Показаниями для проведения лазерной коагуляции сетчатки были:

- появление неоваскуляризации сетчатки или зрительного нерва, подтвержденное при стереофотографировании стандартных полей сетчатки и флюоресцентной ангиографии (панретинальная лазеркоагуляция сетчатки);
- увеличение толщины сетчатки (более 70 микрон) в макулярной зоне, подтвержденное при выполнении оптической когерентной томографии (фокальная или по типу «решетки» лазеркоагуляция сетчатки).

Для статистической обработки использовалась программа SPSS 11.0 для Windows. Анализ данных проводился при помощи t-теста для независимых выборок (тест Стьюдента), однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями, теста хи-квадрат (χ^2).

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

В исследование было включено 60 больных сахарным диабетом 2-го типа (35 человек — 70 глаз — основная группа, 25—50 глаз — контрольная группа). Пациенты в основной группе получали фенофибрат⁷ в дозировке 200 мг/сут, один раз в день во время одного из основных приемов пищи. Пациенты контрольной группы находились под наблюдением. Всем больным (основной и контрольной групп) рекомендовалось соблюдать диету. В основной группе наблюдалось примерно равное распределение по полу — 48,6 % (17) мужчин и 51,4 % (18) женщин, в контрольной группе преобладали женщины: 76,0 % (19) и 24,0 % (6) соответственно. Длительность сахарного диабета была примерно одинаковой — $14,13 \pm 7,7^8$ лет в основной группе и $14,57 \pm 7,3$ лет — в контрольной. По варианту терапии основного заболевания также наблюдалось достаточно равномерное распределение — в основной группе 42,8 % (15) пациентов принимали таблетированные сахароснижающие препараты и 57,2 % (20) больных получали инсулин, в контрольной группе — 52,0 % (13) и 48,0 % (12) соответственно. У большинства пациентов как

⁷ «Липантил» 200 мг (Solvay Pharma, Франция). В настоящее время на рынке в Российской Федерации представлен препарат «Трайкор» 145 мг (Solvay Pharma, Франция).

⁸ Здесь и далее $M \pm SD$

Таблица 1

Основные биохимические показатели у пациентов основной и контрольной групп при включении в исследование (визит 1)

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
НbA1c, %	8,20 ± 1,33	8,17 ± 1,11
Общий холестерин, ммоль/л	5,71 ± 1,10	5,75 ± 1,18
Триглицериды, ммоль/л	2,13 ± 1,20	2,02 ± 0,97
ЛПВП, ммоль/л	1,35 ± 0,35	1,45 ± 0,44
ЛПНП, ммоль/л	3,51 ± 0,95	3,43 ± 0,97
ЛПОНП ⁹ , ммоль/л	1,13 ± 0,52	0,91 ± 0,38
АЛАТ ¹⁰ , ед/л	23,82 ± 6,63	23,74 ± 9,39
АСАТ ¹¹ , ед/л	21,50 ± 5,67	20,95 ± 8,39
Общий билирубин, мкмоль/л	9,62 ± 4,23	10,32 ± 4,04
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,89 ± 1,85	2,84 ± 1,17
Непрямой билирубин, мкмоль/л	7,13 ± 3,96	7,09 ± 2,97
Креатинин, мкмоль/л	79,75 ± 15,39	83,58 ± 17,02
СКФ ¹² , мл/мин	88,62 ± 30,39	77,48 ± 17,24

основной, так и контрольной группы сахарный диабет был декомпенсирован (средний уровень НbA1c составлял $8,20 \pm 1,33$ % и $8,17 \pm 1,11$ % соответственно). Распределение по уровню артериального давления было достаточно равномерным в основной и в контрольной группе — систолическое — $143,01 \pm 13,26$ мм рт. ст. и $141,35 \pm 18,05$ мм рт. ст., диастолическое — $81,10 \pm 6,41$ мм рт. ст. и $81,31 \pm 12,08$ мм рт. ст., соответственно.

При оценке ретинальных фотографий наблюдалось следующее распределение по стадиям ретинопатии в основной группе (70 глаз) — 18,6 % (13 глаз) — 20 уровень по шкале ETDRS, 41,4 % (29 глаз) — 35 уровень, 20,0 % (14 глаз) — 43 уровень и 20,0 % (14 глаз) — 47 уровень ETDRS. В контрольной группе (50 глаз) также преобладали глаза с фоновыми диабетическими ретинальными изменениями (20 и 35 уровень по шкале ETDRS) — 10,0 % (5 глаз) — 20 уровень, 52,0 % (26 глаз) — 35 уровень, 24,0 % (12 глаз) — 43 уровень и 14,0 % (7 глаз) — 47 уровень ETDRS.

Средняя толщина сетчатки в центре макулярной зоны, по данным оптической когерентной томографии, составила в основной группе $203,2 \pm 23,9$ мкм, в контрольной — $199,9 \pm 24,6$ мкм (объем макулярной сетчатки — $6,86 \pm 0,49$ мм³ и $6,90 \pm 0,36$ мм³ соответственно).

Основные биохимические показатели в основной и контрольной группах представлены в таблице 1.

Как видно из приводимых данных, средние показатели липидного обмена были умеренно повышены у пациентов обеих групп. Достоверных различий в биохимических показателях основной и контрольной группах не наблюдалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе основных биохимических показателей на 2-м и 3-м визитах (через 6 и 12 месяцев, соответственно) наблюдалось незначительное снижение уровня гликированного гемоглобина НbA1c как в основной, так и контрольной группе, но сдвиги были статистически недостоверны (табл. 2). При оценке показателей липидного профиля прослеживалась достоверная положительная динамика в плане снижения среднего уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП в основной группе ($p = 0,001$). Отмечалась тенденция к повышению ЛПВП, однако эти данные были недостоверны ($p = 0,11$).

Наблюдалось незначительное увеличение уровня креатинина в основной группе ($p = 0,046$), в то время как в контрольной группе его уровень незначительно понизился ($p = 0,047$). Не было зафиксировано достоверных изменений за период наблюдения в уровне печеночных трансаминаз (АЛАТ и АСАТ) в основной группе ($p = 0,29$ и $p = 0,25$ соответственно).

В основной группе не наблюдалось статистически значимых сдвигов по среднему уровню как си-

⁹ ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности.

¹⁰ АЛАТ — аланинаминотрансфераза.

¹¹ АСАТ — аспаргатаминотрансфераза.

¹² СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Динамика основных биохимических показателей и артериального давления у пациентов основной и контрольной групп за время исследования

Показатель	Группа	Номер визита			p
		визит 1	визит 2	визит 3	
HbA1c, %	основная	8,20 ± 1,33	7,95 ± 1,34	7,84 ± 1,00	0,08
	контрольная	8,17 ± 1,11	7,96 ± 1,12	7,65 ± 0,69	0,05
Общий холестерин, ммоль/л	основная	5,71 ± 1,10	4,74 ± 0,93	4,76 ± 1,14	0,001
	контрольная	5,75 ± 1,18	5,39 ± 1,10	5,70 ± 1,25	0,45
Триглицериды, ммоль/л	основная	2,13 ± 1,20	1,41 ± 0,56	1,33 ± 0,50	0,001
	контрольная	2,02 ± 0,97	1,97 ± 1,00	2,09 ± 0,87	0,62
ЛПВП, ммоль/л	основная	1,35 ± 0,35	1,49 ± 0,40	1,54 ± 0,43	0,11
	контрольная	1,45 ± 0,44	1,42 ± 0,41	1,42 ± 0,45	0,82
ЛПНП, ммоль/л	основная	3,51 ± 0,95	2,68 ± 0,99	2,76 ± 1,10	0,001
	контрольная	3,43 ± 0,97	3,26 ± 0,89	3,35 ± 1,02	0,32
ЛПОНП, ммоль/л	основная	1,13 ± 0,52	0,71 ± 0,35	0,72 ± 0,33	0,001
	контрольная	0,91 ± 0,38	0,95 ± 0,48	1,03 ± 0,46	0,2
АЛАТ, ед/л	основная	23,82 ± 6,63	24,90 ± 5,29	25,09 ± 6,73	0,29
	контрольная	23,74 ± 9,39	24,37 ± 9,13	21,32 ± 9,69	0,38
АСАТ, ед/л	основная	21,50 ± 5,67	22,65 ± 4,93	23,20 ± 6,23	0,25
	контрольная	20,95 ± 8,39	21,00 ± 7,11	19,11 ± 6,43	0,37
Общий билирубин, мкмоль/л	основная	9,62 ± 4,23	8,67 ± 3,13	8,75 ± 3,34	0,45
	контрольная	10,32 ± 4,04	9,23 ± 2,98	10,12 ± 4,67	0,61
Прямой билирубин, мкмоль/л	основная	2,89 ± 1,85	2,86 ± 0,86	2,63 ± 0,96	0,77
	контрольная	2,84 ± 1,17	2,58 ± 0,69	2,91 ± 1,42	0,99
Непрямой билирубин, мкмоль/л	основная	7,13 ± 3,96	6,84 ± 3,38	6,05 ± 2,84	0,23
	контрольная	7,09 ± 2,97	6,29 ± 1,93	7,00 ± 3,66	0,69
Креатинин, мкмоль/л	основная	79,75 ± 15,39	92,81 ± 26,52	84,30 ± 28,51	0,046
	контрольная	83,58 ± 17,02	87,21 ± 21,31	79,14 ± 20,22	0,047
СКФ, мл/мин	основная	88,62 ± 30,39	77,65 ± 31,01	86,61 ± 25,93	0,19
	контрольная	77,48 ± 17,24	78,67 ± 18,52	82,42 ± 19,63	0,6
Систолическое давление, мм рт. ст.	основная	143,01 ± 13,26	146,10 ± 22,85	142,37 ± 21,39	0,56
	контрольная	141,35 ± 18,05	146,16 ± 22,73	150,18 ± 25,15	0,03
Диастолическое давление, мм рт. ст.	основная	81,10 ± 6,41	81,15 ± 10,02	81,81 ± 11,11	0,96
	контрольная	81,31 ± 12,0	81,41 ± 13,66	82,13 ± 14,33	0,92

столического, так и диастолического артериального давления ($p = 0,56$ и $p = 0,96$ соответственно). В контрольной группе наблюдалось достоверное увеличение систолического давления ($p = 0,03$), в то время как диастолическое оставалось неизменным ($p = 0,92$).

В других показателях не было выявлено статистически значимых сдвигов.

Прогрессирование диабетической ретинопатии за 12 месяцев наблюдения в основной группе наблюдалось на 9 глазах — в 12,8 % случаев (причем на 2 глазах на два шага по шкале ETDRS). Появление неоваскуляризации сетчатки в основной группе зарегистрировано не было. Фокальная (по типу

«решетки») лазеркоагуляция сетчатки по поводу макулярного отека потребовалась на 2 глазах (один человек) в основной группе (2,9 %). Регресс ретинопатии (снижение уровня по шкале ETDRS) выявлялся на 5 глазах (7,1 %).

В контрольной группе прогрессирование диабетической ретинопатии за 12 месяцев наблюдения было выявлено на 14 глазах — в 28,0 % случаев (причем на 2 глазах на два шага по шкале ETDRS, а на 1 на три шага по шкале ETDRS). На 3 глазах (6,0 % — 2 пациента) развилась пролиферативная диабетическая ретинопатия (подтвержденная при выполнении флюоресцентной ангиографии), которая потребовала выполнения панретинальной

Таблица 3

Толщина и объем сетчатки в макулярной области до и после назначения терапии фенофибратом

Параметр	Группа	Номер визита			p
		визит 1	визит 2	визит 3	
Толщина, мкм	основная	203,2 ± 23,9	208,3 ± 27,2	202,5 ± 22,7	0,29
	контрольная	199,9 ± 24,6	210,6 ± 28,4	212,7 ± 46,1	0,07
	p	0,52	0,72	0,21	
Объем, мм ³	основная	6,86 ± 0,49	6,81 ± 0,48	6,79 ± 0,42	0,03
	контрольная	6,90 ± 0,36	6,97 ± 0,37	7,03 ± 0,59	0,08
	p	0,74	0,13	0,048	



Рис. 1. Цветная фотография левого глаза пациентки из контрольной группы при включении в исследование

лазеркоагуляции сетчатки (рис. 1–4). На всех глазах с развившейся за время исследования сосудистой пролиферацией при первичном осмотре выявлялся 47 уровень ретинопатии по шкале ETDRS. Фокальная (по типу «решетки») лазеркоагуляция сетчатки по поводу макулярного отека потребовалась на 5 глазах (3 пациента) в контрольной группе (10,0 %). Регресс ретинопатии выявлялся на 2 глазах (4,0 %).

При анализе прогрессирования диабетической ретинопатии и макулопатии через 12 месяцев (визит 3) выявлялись следующие факторы риска, отрицательно влияющие на состояние сетчатки: увеличение систолического артериального давления — $141,41 \pm 13,59$ мм рт. ст. (визит 1) и $156,14 \pm 25,23$ мм рт. ст. (визит 3) соответственно ($p = 0,01$); высокий средний уровень триглицеридов — $2,10 \pm 1,13$ ммоль/л и $1,52 \pm 0,54$ ммоль/л соответственно ($p = 0,04$); высокий средний уровень липопротеинов очень низкой плотности — $1,14 \pm 0,51$ ммоль/л и $0,75 \pm 0,33$ ммоль/л соответственно ($p = 0,04$).

При обследовании через 12 месяцев выявлялись статистически достоверные различия между группами пациентов, которым была выполнена лазерная

коагуляция сетчатки и теми, кому лазерное лечение не потребовалось, по следующим показателям: высокий уровень диастолического артериального давления $96,20 \pm 6,61$ мм рт ст и $79,32 \pm 11,95$ мм рт ст, соответственно ($p = 0,002$); высокий уровень систолического артериального давления $175,10 \pm 18,55$ мм рт ст и $141,07 \pm 20,32$ мм рт ст, соответственно ($p = 0,004$); высокий средний уровень триглицеридов $2,23 \pm 0,92$ ммоль/л и $1,61 \pm 0,74$ ммоль/л, соответственно ($p = 0,008$).

При оценке изменений показателей толщины и объема макулярной сетчатки за период исследования в основной и контрольной группах не было получено достоверных различий за исключением динамики объема макулярной сетчатки в основной группе ($p = 0,03$). Однако в контрольной группе наблюдалась тенденция к увеличению этих показателей (табл. 3). Выявлялись достоверные различия в показателях объема макулярной сетчатки между основной и контрольной группами при обследовании на визите 3 ($p = 0,048$).

При сравнении показателей толщины и объема макулярной сетчатки между группами пациентов, которым была выполнена лазерная коагуляция сетчатки, и теми, кому лазерное лечение не потребовалось, выявлялись достоверные различия на 2-м и 3-м визитах. Так, при визите 2 средняя толщина сетчатки в группе лазерного лечения составляла $241,8 \pm 41,7$ мкм, при визите 3 — $238,0 \pm 74,3$ мкм, а в группе без показаний к коагуляции — $204,6 \pm 21,4$ мкм и $203,2 \pm 25,5$ мкм соответственно ($p = 0,0001$ и $p = 0,004$). Объем макулярной сетчатки составил $7,17 \pm 0,23$ мм³ (визит 2) и $7,40 \pm 0,73$ мм³ (визит 3) в группе с лазерной коагуляцией сетчатки, $6,84 \pm 0,44$ мм³ (визит 2) и $6,85 \pm 0,46$ мм³ (визит 3) в группе без лазерного лечения ($p = 0,045$ и $p = 0,004$).

ВЫВОДЫ

Полученные в ходе исследования данные указывают на то, что терапия фенофибратом может быть

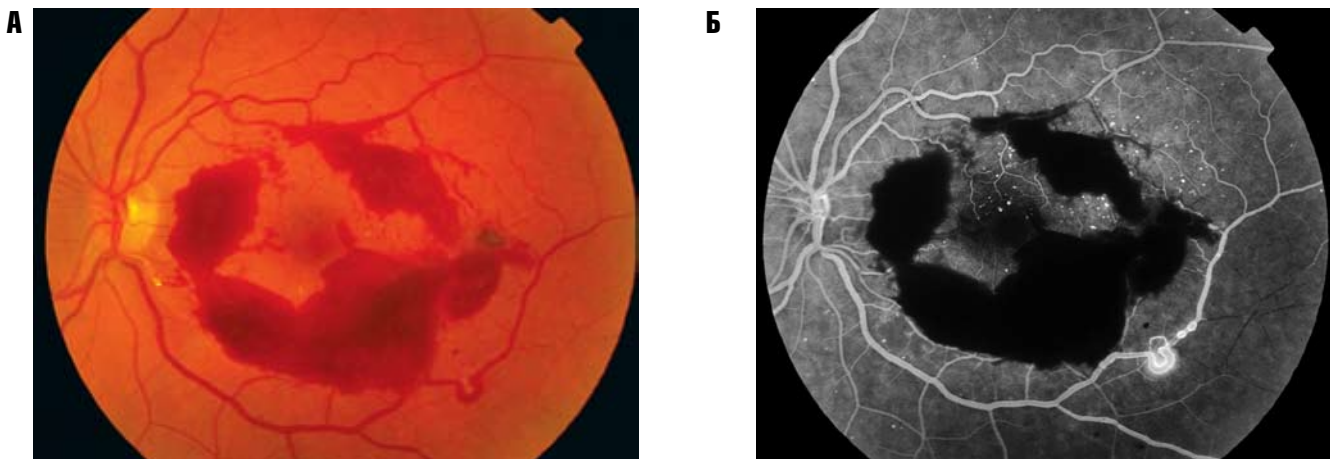


Рис. 2. Цветная фотография (а) и флюоресцентная ангиография (б) того же глаза через 6 месяцев. Обширное преретинальное кровоизлияние и сосудистая петля (симптом Ω)

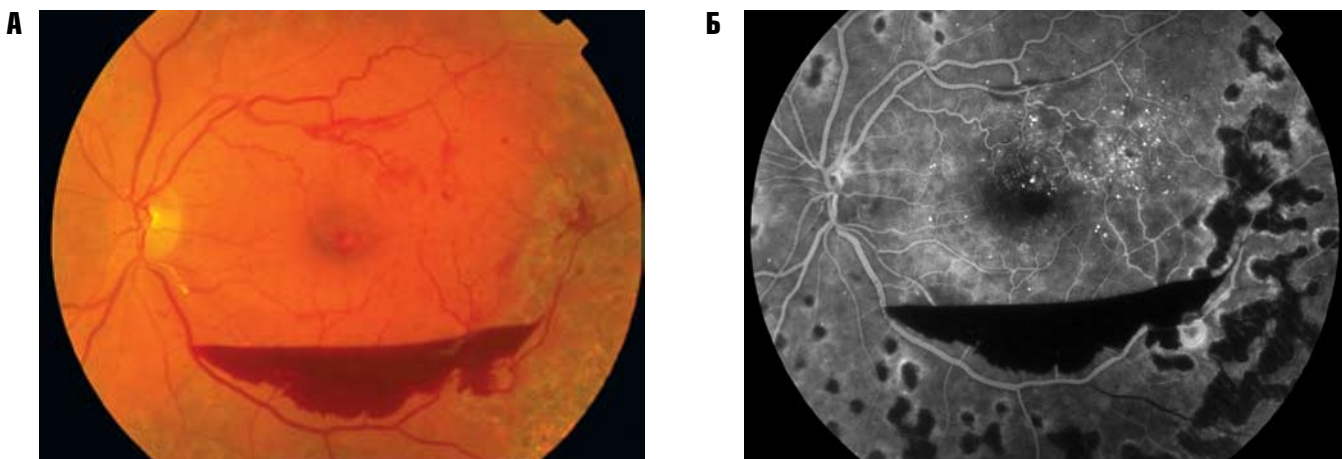


Рис. 3. Цветная фотография (а) и флюоресцентная ангиография (б) того же глаза через 2 месяца после начала лазерного лечения.

Уменьшение преретинального кровоизлияния и калибра сосуда сосудистой петли. Видны пигментированные лазерные коагуляты и значительное количество микроаневризм в заднем полюсе

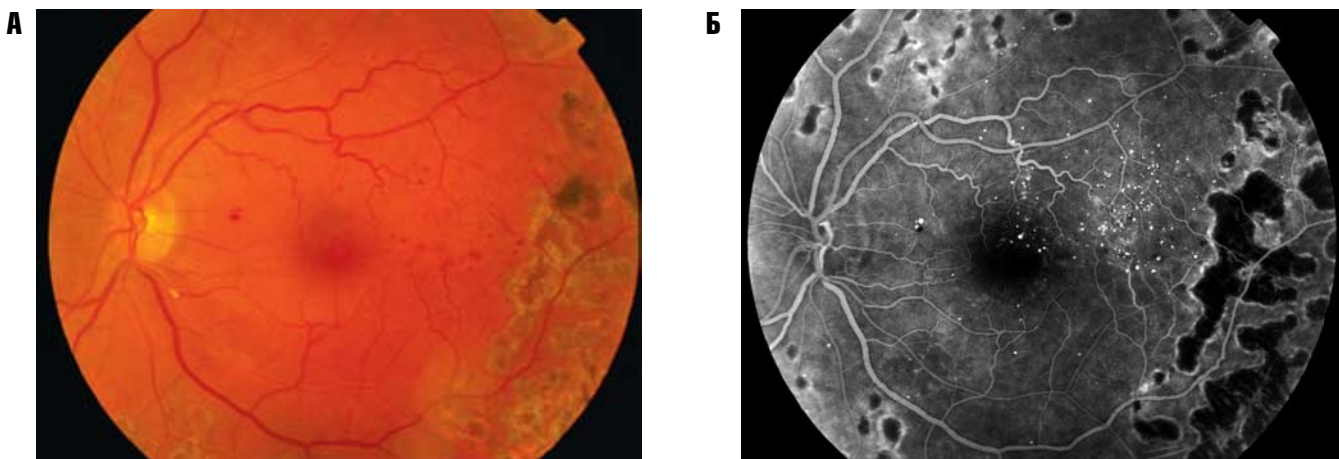


Рис. 4. Цветная фотография (а) и флюоресцентная ангиография (б) того же глаза через 12 месяцев от начала исследования. Преретинальное кровоизлияние полностью рассосалось. Сосудистая петля не определяется. Видны пигментированные лазерные коагуляты, множество микроаневризм в заднем полюсе.

эффективна в плане как нормализации липидного обмена, так и предотвращения развития клинически значимых изменений сетчатки (вторичная профилактика) у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Применение фенофибрата достоверно снижает риск прогрессирования диабетических изменений сетчатки с 28,0 % до 12,8 % ($p = 0,04$) и потребность в лазерном лечении с 16,0 % до 2,9 % ($p = 0,02$).

Значимыми факторами риска прогрессирования диабетической ретинопатии и макулярного отека явились: увеличение систолического артериального давления ($p = 0,01$), высокий средний уровень триглицеридов ($p = 0,04$) и липопротеинов очень низкой плотности ($p = 0,04$).

Значимыми факторами риска прогрессирования диабетической ретинопатии до клинически значимых изменений, нуждающихся в лазерной коагуляции сетчатки, явились: высокое артериальное давление (в большей степени диастолическое — $p = 0,002$, чем систолическое — $p = 0,004$) и высокий средний уровень триглицеридов ($p = 0,008$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е., Лисочкина А. Б. Диабетическая ретинопатия // Клинические рекомендации «Офтальмология — второе издание, исправленное и дополненное» / Под ред. Л. К. Мошетовой, А. П. Нестерова, Е. А. Егорова — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. — С. 186–217.
2. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е., Лисочкина А. Б. Лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии // Клиническая офтальмология. — М., 2000. — Т. 1, №1. — С. 15–18.
3. Шадричев Ф. Е., Григорьева Н. Н., Залевская А. Г., Шклярков Е. Б. Дислипидемия и диабетическая ретинопатия // Офтальмологические ведомости. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 31–42.
4. Шадричев Ф. Е. Протокол офтальмологического ведения больных сахарным диабетом // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 54–61.
5. Aiello L., Beetham W., Marios C. B. et al. Ruby laser photocoagulation in treatment of proliferative diabetic retinopathy: preliminary report. In: Symposium on treatment of diabetic retinopathy / Ed. M. Goldberg, S. Fine. — Washington DC, USDHEW Pub. N. 1890. — 1968. — P. 437–463.
6. Chopra R., Saramma J. G., Rebecca A. Lipoprotein(a) as a risk factor for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus // Indian J Ophthalmol. — 2007. — Vol. 55, N 3. — P. 195–198.
7. Dornan T. L., Carter R. D., Bron A. J. et al. Low density lipoprotein cholesterol: an association with the severity of diabetic retinopathy // Diabetologia. — 1982. — Vol. 22. — P. 167–170.
8. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risks factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the diabetic retinopathy study // Arch. Ophthalmol. — 1979. — Vol. 97. — P. 654–655.
9. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report No 8. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings // Ophthalmology. — 1981. — Vol. 88. — P. 583–600.
10. Diabetic Retinopathy Research Group. Report No 14. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy // Int. Ophthalmol. Clin. — 1987. — Vol. 27. — P. 239–252.
11. van Eck W. F. The effect of a low fat diet on the serum lipids in diabetes and its significance in diabetic retinopathy // Am. J. Med. — 1959. — Vol. 27. — P. 196–211.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report No 10 // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 786–806.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report No 9 // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 766–785.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report No 1 // Arch. Ophthalmol. — 1985. — Vol. 103. — P. 1796–1806.
15. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report No 2 // Ophthalmology. — 1987. — Vol. 94. — P. 761–774.
16. Ergün U. G., Oztüzün S., Seydaoglu G. Lipoprotein (A) levels in type 2 diabetic patients with diabetic retinopathy // Med. J. Malaysia. — 2004. — Vol. 59. — P. 406–410.
17. Freybarger H., Schifferdecker E., Schatz H. Regression of hard exudates in diabetic background retinopathy in therapy with etofibrate antilipemic agent // Med. Klin. — 1994. — Vol. 89. — P. 594–597.
18. Funatsu Y., Shimizu E., Noma H. et al. Association between serum lipoprotein (a) level and progression of non-proliferative diabetic retinopathy in Type 2 diabetes // Acta Ophthalmol. — 2009. — Vol. 87, N. 5. — P. 501–505.
19. Guerci B., Meyer L., Sommer S. et al. Severity of diabetic retinopathy is linked to lipoprotein (a) in type 1 diabetes // Diabetes Metab. — 1999. — Vol. 25. — P. 412–418.
20. Hadjadj S., Duly-Bouhanick D., Bekherras A. et al. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patient with type 1 diabetes // Diabetes Metab. — 2004. — Vol. 30. — P. 43–51.
21. Keech A. C., Mitchell P., Summanen P. A. et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 1687–1697.
22. Keech A. C., Simes R. J., Barter P. et al. FIELD study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1849–1861.
23. Kim C. H., Park H. J., Park J. Y. et al. High serum lipoprotein (a) levels in Korean type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 2149–2151.
24. Kissebah A. H., Siddiq Y. K., Kohner E. M. et al. Plasma lipids and glucose/insulin relationship in non-insulin-requiring diabetics with and without retinopathy // Lancet. — 1975. — Vol. 1, N 7916. — P. 1104–1108.
25. Klein B. E., Moss S. E., Klein R. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudates // Ophthalmol. — 1991. — Vol. 98, N 8. — P. 1261–1265.

26. Lyons T. J., Jenkin A. J., Zheng D. et al. Diabetic Retinopathy and Serum Lipoprotein Subclasses in the DCCT/EDIC Cohort // Invest Ophthalmol Visual Sci. — 2004. — Vol. 45, N 3. — P. 910–918.
27. Miccoli R., Odello G., Giampietro O. et al. Circulating lipid levels and severity of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus // Ophthalmic Res. — 1987. — Vol. 19. — P. 52–56.
28. Miljanovic B., Glynn R. J., Nathan D. M. et al. A Prospective Study of Serum Lipids and Risk of Diabetic Macular Edema in Type 1 Diabetes // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 2883–2892.
29. Mohan R., Mohan V., Susheela L. et al. Increased LDL cholesterol in non-insulin dependent diabetics with maculopathy // Acta Diabetol Lat. — 1984. — Vol. 21. — P. 85–89.
30. Morisaki N., Yokote K., Tashiro J. et al. Lipoprotein(a) is a risk factor for diabetic retinopathy in the elderly // J. Am. Geriatr. Soc. — 1994. — Vol. 42. — P. 965–967.
31. Orchard T. J., Forrest K. Y., Kuller L. H. et al. Lipid and Blood Pressure Treatment Goals for Type 1 Diabetes (10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study) // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 1053–1059.
32. Wessing A., Meyer-Schwickerath G. Results of photocoagulation in diabetic retinopathy. In: Symposium on treatment of diabetic retinopathy / Ed. M. Goldberg, S. Fine. — Washington DC, USDHEW Pub. N. 1890. — 1968. — P. 569–592.

THE USE OF FENOFIBRATE IN PREVENTION OF CLINICALLY SIGNIFICANT RETINAL CHANGES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Shadrichev F. E., Grigorieva N. N., Shkliarov E. B., Krianeva O. Y.

✧ **Summary.** Diabetic retinopathy is still the most frequent blindness cause for working-age people in economically developed countries. Dyslipidemia is one of the main risk-factors which significantly influence the development and progressing of diabetic retinal changes in diabetic patients. But the data on the efficacy of hypolipidemic therapy as a means to prevent clinically significant diabetic retinal changes stayed controversial. The FIELD Study showed high fenofibrate efficacy in decreasing the risk of macro- and microvascular complications in type 2 diabetes (including diabetic retinopathy). The aim of present study is to assess the influence of fenofibrate therapy on retinal state in type 2 diabetic patients.

✧ **Key words:** dyslipidemia; fenofibrate; diabetic retinopathy; macular edema; retinal photocoagulation.

Сведения об авторах:

Шадричев Федор Евгеньевич — к. м. н., заведующий офтальмологическим отделением. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Григорьева Нюргуяна Николаевна — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: grinur@mail.ru.

Шкляров Евгений Борисович — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: eyelong77@mail.ru.

Крянева Ольга Яковлевна — врач-офтальмолог. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: eyelong77@mail.ru.

Shadrichev Fedor Evgenievich — MD, candidate of medical science, head of the ophthalmology department. St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Grigorieva Niurguyana Nikolaevna — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: grinur@mail.ru.

Shkliarov Evgeniy Borisovich — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: eyelong77@mail.ru.

Kryaneva Olga Yakovlevna — MD, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: eyelong77@mail.ru.



ПОЧЕМУ ФЕНОФИБРАТ МОЖЕТ СНИЖАТЬ РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА?

© *Ф. Е. Шадричев¹, В. В. Рахманов², Н. Н. Григорьева¹, Е. Б. Шкляр¹*

¹ Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

✧ **Нарушения липидного обмена являются одним из основных факторов риска возникновения и прогрессирования диабетических изменений сетчатки у больных сахарным диабетом 2-го типа. Полученные в ходе исследования FIELD впечатляющие результаты, а именно снижение (почти в пять раз) риска прогрессирования диабетической ретинопатии и снижение (более чем на треть) потребности в лазеркоагуляции сетчатки, позволяют позиционировать фенофибрат как средство превентивной терапии диабетической ретинопатии. Однако до настоящего времени точно не определены механизмы действия фенофибрата, позволяющие оказывать столь значимое (подтвержденное клинически) положительное влияние на состояние сетчатки у больных сахарным диабетом.**

✧ **Ключевые слова:** фенофибрат; дислипидемия; ретинопатия; PPAR- α ; NF κ B; VEGF; VCAM-1; ICAM-1.

Диабетическая ретинопатия, являясь одним из проявлений поздних осложнений сахарного диабета, требует совместного ведения многими специалистами. В настоящее время доказано, что стабильная компенсация сахарного диабета оказывает значительное положительное влияние на снижение риска появления и прогрессирования ретинопатии. Огромное количество исследований, посвященных изучению риск-факторов возникновения и развития диабетических поражений сетчатки (гипергликемия, повышенное артериальное давление, нарушение липидного обмена, ожирение), четко указывает на те направления, которым должна следовать современная диабетология, стремясь свести к минимуму количество новых случаев слепоты [1, 2, 5, 13, 14, 16, 17, 29, 30, 33–38, 58].

Одним из последних крупномасштабных исследований является FIELD¹, в котором оценивалась эффективность терапии фенофибратом в плане снижения риска макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа [29, 30]. Полученные данные позволили рекомендовать препарат как средство профилактики развития клинически значимых изменений сетчатки у больных диабетом. Однако механизмы влияния фенофибрата на течение

диабетической ретинопатии до сих пор остаются до конца непонятыми, что вызывает интерес у многих исследователей.

Фибраты, в частности фенофибрат², являются агонистами PPAR- α (Peroxisome Proliferator Activate Receptor α — пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы α) и используются в качестве гиполипидемических препаратов, оказывающих в разной степени положительное влияние на все составляющие липидного профиля [53].

Наличие других положительных терапевтических эффектов, которые нельзя объяснить только гиполипидемическим действием, обуславливает повышенный интерес к этой группе препаратов и их механизму действия.

Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы относятся к суперсемейству стероидных рецепторов. Известно три подтипа PPAR: α , δ/β , γ . Являясь ядерными рецепторами, они обеспечивают лиганд-зависимую регуляцию транскрипции. Свою транскрипционную функцию они реализуют через центральный ДНК-связывающий домен, который связывается с определенными сайтами в специфических генах.

Активация PPAR- γ связана с процессами регуляции дифференцировки адипоцитов и уровня

¹ FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes — исследования влияние фенофибрата на уменьшение [количества] случаев осложнений диабета.

² В настоящее время на рынке в Российской Федерации представлен препарат «Трайкор» (Solvay Pharma, Франция).

глюкозы, ингибирует моноциты и макрофаги, подавляет пролиферацию опухолевых клеток. Кроме этого, при активации этих рецепторов происходит дозозависимое подавление процессов формирования тубоподобных структур эндотелиальными клетками, снижается их пролиферативная активность, индуцированная факторами роста, а также снижается уровень мРНК для VEGF-рецепторов 1-го и 2-го типов. При этом подавление экспрессии гена Flk/KDR (VEGFR2) происходит через угнетение связи транскрипционного фактора Sp1 с промоторной зоной этого гена [54]. В опытах *in vivo* активация PPAR- γ приводит к подавлению VEGF-индуцированной неоваскуляризации роговой оболочки у мышей (при этом такие эффекты не были отмечены исследователями для активаторов PPAR- α) [60]. Однако в последующих работах были получены прямо противоположные данные относительно влияния активаторов PPAR- α на ангиогенез [22, 47, 59]. Эти противоречия можно объяснить различными условиями проводимых экспериментов: использование различных агонистов PPAR- α (WY 14643, а не фенофибрата), различных концентраций, времени воздействия, культуры клеток [47, 59].

Естественными лигандами для PPAR- α являются жирные кислоты и их производные, а также продукты липолиза липопротеинов [63].

PPAR- α регулирует экспрессию генов, кодирующих белки, участвующие в липидном метаболизме, β -окислении жирных кислот, углеводном обмене. Воздействие на животных активаторами PPAR- α приводило к пролиферации пероксисом и активации в печени генов, ответственных за β -окисление жирных кислот. У мышей, лишенных PPAR- α , происходит накопление жиров в печени. Поэтому не случайно, что повышенная экспрессия PPAR- α наблюдается в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, клетках печени.

Также активация PPAR- α подавляет адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и последующую их миграцию. Лиганды PPAR- α ингибируют пролиферацию эндотелиальных клеток, ангиогенез, подавляют рост опухолевых клеток, а также оказывают противовоспалительное действие [48]. На рисунке 1 представлены подробнее некоторые эффекты активации PPAR- α , а также ряд независимых от PPAR- α механизмов.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ И МОДУЛЯЦИЯ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Агонисты PPAR- α подавляют экспрессию белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка, а также фибриногена и амилоида А плазмы

(SAA). На транскрипционном уровне это можно объяснить повышением белка I κ B α при активации PPAR- α . Связывание I κ B α с субъединицей p50 ядерного фактора κ B (NF κ B — nuclear factor κ B) приводит к его инактивации и подавлению пролиферации этого провоспалительного транскрипционного фактора в ядро. В результате снижается транскрипция генов, участвующих в воспалительном ответе. Кроме этого активация PPAR- α приводит к уменьшению уровня NF κ B [20, 32, 43]. При этом происходит также снижение концентрации в плазме провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона- γ , интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Наблюдаемые при активации PPAR- α эффекты обусловлены взаимодействием этого рецептора с другими транскрипционными факторами (NF κ B, белок-активатор — AP-1) [42]. Активация PPAR- α в Т-клетках снижает продукцию интерферона- γ и интерлейкина-2 (ИЛ-2) [27, 46].

В гладкомышечных клетках такая активация рецептора приводит к подавлению ИЛ-1 β -индуцированной экспрессии циклооксигеназы-2 (COX2) через NF κ B и AP-1 сигнальные пути [57].

Противовоспалительный эффект фенофибрата в отношении ангиотензин-II-индуцированного воспалительного ответа в гладкомышечных клетках опосредован через TLR4-зависимый путь. Он воздействует на эффекторные молекулы TLR4-зависимого пути: индуцированный интерфероном- γ белок 10, протеин-киназу C, NF κ B. Фенофибрат снижает уровень индуцированных ангиотензином II провоспалительных медиаторов: TLR4, MMP-9, ФНО- α [26].

ВЛИЯНИЕ НА ЭНДОТЕЛИЙ И СОСУДИСТУЮ СТЕНКУ

Существенное влияние на сосудистый тонус и сосудистую проницаемость оказывают эндотелин-1 (ЭТ-1) и оксид азота (NO). Активация PPAR- α приводит к угнетению тромбин-индуцированной продукции эндотелина-1 через ингибирование сигнального пути, связанного с белком-активатором-1, а также к подавлению индукции ЭТ-1 в эндотелиальных клетках окисленными липопротеинами низкой плотности [12, 45].

В отношении влияния фенофибрата на продукцию NO в литературе имеются противоречивые данные. С одной стороны, активация PPAR- α приводит к повышению экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и продукции NO [23]. С другой стороны, активация этих рецепторов в мышечных макрофагах приводит к подавлению экспрессии индуцируемой NO-синтазы (iNOS), которая в значительно большей степени участвует

в продукции NO, чем eNOS [10]. Поскольку NO, продуцируемый эндотелиальными клетками, может подавлять цитокин-индуцируемую активность NFκB и тем самым ослаблять воспалительную реакцию в них, а также снижать экспрессию ряда молекул адгезии, то снижение его выработки за счет подавления экспрессии индуцируемой iNOS может значительно усиливать эндотелиальную дисфункцию.

Активаторы PPAR-α подавляют экспрессию VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule — сосудистая клеточная молекула адгезии 1), индуцированную провоспалительными цитокинами (ФНО-α, ИЛ-1 и ИЛ-6), через NFκB-сигнальный путь [61].

Механизм наблюдаемого снижения продукции других молекул адгезии при активации PPAR-α пока не совсем ясен. Наблюдаемое снижение уровня ICAM-1 (intracellular adhesion molecule 1 — межклеточная молекула адгезии 1) в плазме у пациентов, получающих фенофибрат, может быть обусловлено изменением уровня липидов, а не прямым действием активаторов PPAR-α [39].

Известно, что адгезия лимфоцитов к ICAM-1 вызывает изменение межклеточного пространства подобно гистамину или VEGF. ICAM-1 играет важную роль в регуляции нескольких внутриклеточных сигнальных путей, а также регулирует миграцию лейкоцитов через эндотелий. Активируя АМФ-активируемый протеинкиназный путь, ICAM-1 приводит к фосфорилированию eNOS, что приводит к увеличению уровня NO и повышению миграции лейкоцитов через эндотелий посредством фосфорилирования эндотелиального кадгерина (VEC). В тоже время активация eNOS может приводить к быстрой инактивации VEC тирозин фосфатазы посредством прямого нитрозилирования [44].

Хотя во многих исследованиях указывается на угнетение NO миграции лейкоцитов через снижение продукции молекул адгезии [11, 28], имеются работы, в которых приводятся данные о повышении сосудистой проницаемости и миграции лейкоцитов при малых дозах NO [3, 19, 25].

Некоторые окисленные фосфолипиды могут активировать PPAR-α в эндотелиальных клетках, вызывая повышение экспрессии в них фактора хемотаксиса для моноцитов (MCP-1) и ИЛ-8, тем самым обеспечивая провоспалительный эффект [40]. В то же время экспрессия MCP-1 в эндотелии, индуцированная С-реактивным белком, подавляется синтетическими активаторами PPAR-α [52].

В стенке артериального сосуда происходит захват липопротеинов низкой плотности моноцитами, которые дифференцируются в макрофаги и

затем в «пенистые» клетки. «Пенистые» клетки продуцируют цитокины и ростовые факторы, способствующие прогрессии атеросклеротического поражения. Активация PPAR-α фибратами приводит к увеличению размера липопротеинов низкой плотности. Также при этом происходит понижение концентрации триглицеридов, что обусловлено PPAR-α опосредованной активацией липопротеин-липазы. Кроме этого, происходит подавление экспрессии аполипопротеина III, естественного ингибитора липопротеин-липазы [41].

Активация PPAR-α приводит к снижению экспрессии редуцированной формы никотинамид динуклеотид фосфат оксидазы — фермента, генерирующего супероксид в эндотелиальных клетках. С другой стороны, такая активация приводит к повышению экспрессии супероксид-дисмутазы (СОД) — фермента, связывающего свободные радикалы [24]. В результате этого снижается количество окисленных форм липопротеинов низкой плотности.

Активация PPAR-α также приводит к подавлению процесса формирования «пенистых» клеток посредством активации обратного транспорта холестерина. Этот процесс обусловлен активацией ряда генов, кодирующих белки, которые принимают участие в аполипопротеин А1-опосредованном удалении холестерина из макрофагов, начальной стадии обратного транспорта холестерина [8].

Известно, что в сетчатке больных диабетом наблюдается повышенная экспрессия аполипопротеина А1 (Apo A1) [55]. Apo A1 является ключевым фактором в интравитреальном транспорте липидов, снижая их накопление в сетчатке и предотвращая обусловленные ими токсические эффекты [56].

Экспрессия матричных металлопротеиназ в макрофагах, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках стимулируется воспалительными цитокинами (ИЛ-1, ФНО-α, окисленными липопротеинами). При активации PPAR-α происходит подавление экспрессии матричных металлопротеиназ, в частности MMP 9. Этот эффект может быть обусловлен повышением уровня NO, что приводит к понижению стабильности мРНК MMP 9 [18].

Кроме этого, при активации PPAR-α происходит подавление пролиферации гладкомышечных клеток посредством влияния на клеточный цикл и стимуляция апоптоза в них через p38MAPK-зависимый путь [15, 21]. Также происходит усиление апоптоза и в ФНО-α- или интерферон-γ-активированных макрофагах, что, вероятно, обусловлено подавлением антиапоптозного NFκB сигнального пути [9].

Активаторы PPAR-α ингибируют пролиферацию

и миграцию эндотелиальных клеток, а также индуцируют их апоптоз. Показано, что фибраты подавляют экспрессию гена Flk/KDR (VEGFR2) через угнетение связи транскрипционного фактора Sp1 с промоторной зоной этого гена [22, 47, 59].

Кроме этого, активирование PPAR- α приводит к снижению уровня VEGF и повышению уровня тромбоспондина-1, являющегося ингибитором ангиогенеза [7].

Фенофибрат приводит к подавлению VEGF- и FGF2-индуцированной пролиферации эндотелиальных клеток, а также подавляет VEGF-индуцированную миграцию эндотелиальных клеток [51].

Кроме антипролиферативной активности, лиганды PPAR- α вызывают дозозависимое повышение апоптоза эндотелиальных клеток и в высокой концентрации — остановку клеточного цикла в фазе G0/G1 [59]. Однако имеются данные, что фенофибрат может и повышать выживаемость эндотелиальных клеток в условиях увеличенной концентрации глюкозы. Подавление апоптоза эндотелиальных клеток при применении фенофибрата обусловлено воздействием на АМФ-активируемый протеинкиназный путь (независимый от PPAR- α). Активация этого сигнального пути в эндотелиальных клетках приводит также к фосфорилированию eNOS и повышению концентрации NO, что, в свою очередь, приводит к подавлению цитокин-индуцированной активности NF κ B и снижению экспрессии молекул адгезии [31, 49, 50, 62].

Еще одним подтверждением существования PPAR- α -независимого действия фенофибрата на эндотелиальные клетки является работа Araki H. (2009). Авторы идентифицировали фактор ростовой дифференцировки 15 (GDF15), который может опосредовать эффекты фенофибрата на эндотелиальные клетки независимо от PPAR- α [4].

Фенофибрат может снижать продукцию PAI-1 через сигнальный путь, связанный с протеинкиназой, активируемой аденозин-монофосфатом. В то же время есть работы, в которых указывается, что активаторы PPAR- α могут индуцировать PAI-1 через другой сигнальный путь [6].

Таким образом, на сегодняшний день до конца не ясен механизм, позволяющий объяснить подтвержденное в клинических испытаниях снижение риска развития и прогрессирования микрососудистых осложнений сахарного диабета (в частности диабетической ретинопатии) при применении фенофибрата. Полученные в различных исследованиях данные позволяют предполагать наличие более сложного многофакторного механизма действия фенофибрата, который не ограничивается только взаимодействием с PPAR- α .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е. Диабетологические центры — новый этап в создании специализированной помощи больным с диабетической ретинопатией // Клиническая офтальмология. — 2001. — № 4. — С. 148–153.
2. Шадричев Ф. Е., Григорьева Н. Н., Залевская А. Г., Шкляров Е. Б. Дислипидемия и диабетическая ретинопатия // Офтальмологические ведомости. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 30–43.
3. Ajuvor M. N., Virag L., Flower R. J. et al. Role of inducible nitric oxide synthase in the regulation of neutrophil migration in zymosan-induced inflammation // Immunology. — 1998. — Vol. 95. — P. 625–630.
4. Araki H., Tamada Y., Imoto S. et al. Analysis of PPAR α -dependent and PPAR α -independent transcript regulation following fenofibrate treatment of human endothelial cells // Angiogenesis. — 2009. — Vol. 12, N 3. — P. 221–229.
5. Aroca P. R., Salvat M., Fernandez J., Mendez I. Risk factors for diffuse and focal macular edema // J. Diabetes Complications. — 2004. — Vol. 18. — P. 211–215.
6. Banfi C., Auwerx J., Poma F. et al. Induction of plasminogen activator inhibitor I by the PPAR α ligand, Wy-14,643, is dependent on ERK1/2 signaling pathway // Thromb. Haemost. — 2003. — Vol. 90. — P. 611–619.
7. Blann A. D., Belgore F. M., Constans J. et al. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate // Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 87. — P. 1160–1163.
8. Chinetti G., Griglio S., Antonucci M. et al. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 25573–25580.
9. Chinetti G., Lestavel S., Bocher V. et al. PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 53–58.
10. Colville-Nash P. R., Qureshi S. S., Willis D., Willoughby D. A. Inhibition of inducible nitric oxide synthase by peroxisome proliferator-activated receptor agonists: correlation with induction of heme oxygenase 1 // J. Immunol. — 1998. — Vol. 161. — P. 978–984.
11. Dal S. D., Paron J. A., de Oliveira S. H. et al. Neutrophil migration in inflammation: nitric oxide inhibits rolling, adhesion and induces apoptosis // Nitric Oxide. — 2003. — Vol. 9. — P. 153–164.
12. Delerive P., Martin-Nizard F., Chinetti G. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit thrombin-induced endothelin-1 production in human vascular endothelial cells by inhibiting the activator protein-1 signaling pathway // Circ. Res. — 1999. — Vol. 85. — P. 394–402.
13. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.

14. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complication Trial // *Diabetes*. — 1995. — Vol. 44 — P. 968–983.
15. *Diep Q. N., Touyz R. M., Schiffrin E. L.* Docosahexaenoic acid, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, induces apoptosis in vascular smooth muscle cells by stimulation of p38 mitogen-activated protein kinase // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — P. 851–855.
16. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report N 1 // *Arch. Ophthalmol.* — 1985. — V. 103. — P. 1796–1806.
17. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report N 2 // *Ophthalmology*. — 1987. — Vol. 94. — P. 761–774.
18. *Eberhardt W., Akool E. S., Rebhan J.* et al. Inhibition of cytokine-induced matrix metalloproteinase 9 expression by peroxisome proliferators activated receptor alpha agonists is indirect and due to a NO-mediated reduction of mRNA stability // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 33518–33528.
19. *Franco-Penteado C. F., DeSouza I., Teixeira S. A.* et al. Role of nitric oxide on the increased vascular permeability and neutrophil accumulation induced by staphylococcal enterotoxin B into the mouse paw // *Biochem. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 61. — P. 1305–1311.
20. *Gervois P., Kleemann R., Pilon A.* et al. Global suppression of IL-6-induced acute phase response gene expression after chronic in vivo treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 16154–16160.
21. *Gizard F., Amant C., Barbier O.* et al. PPAR alpha inhibits vascular smooth muscle cell proliferation underlying intimal hyperplasia by inducing the tumor suppressor p16INK4a // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 3228–3238.
22. *Goetze S.* et al. PPAR activators inhibit endothelial cell migration by targeting Akt // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — Vol. 293. — P. 1431–1437.
23. *Goya K., Sumitani S., Xu X.* et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists increase nitric oxide synthase expression in vascular endothelial cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 658–663.
24. *Inoue I., Goto S., Matsunaga T.* et al. The ligands/activators for peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) and PPARgamma increase Cu²⁺, Zn²⁺-superoxide dismutase and decrease p22phox message expressions in primary endothelial cells // *Metabolism*. — 2001. — Vol. 50. — P. 3–11.
25. *Isenberg J. S., Tabatabai N., Spinelli H. M.* Nitric oxide modulation of low-density mononuclear cell transendothelial migration // *Microsurgery*. — 2005. — Vol. 25. — P. 452–456.
26. *Ji Y. Y., Liu J. T., Liu N.* et al. PPARalpha activator fenofibrate modulates angiotensin II-induced inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via the TLR4-dependent signaling pathway // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 78, N 9. — P. 1186–1197.
27. *Jones D. C., Ding X., Daynes R. A.* Nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) is expressed in resting murine lymphocytes. The PPARalpha in T and B lymphocytes is both transactivation and transrepression competent // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 6838–6845.
28. *Kaminski A., Pohl C. B., Sponholz C.* et al. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase inhibits pulmonary leukocyte migration following lung ischemia-reperfusion in mice // *Am. J. Pathol.* — 2004. — Vol. 164. — P. 2241–2249.
29. *Keech A. C., Mitchell P., Summanen P. A.* et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P. 1687–1697.
30. *Keech A. C., Simes R. J., Barter P.* et al. FIELD study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1849–1861.
31. *Kim J., Ahn J. H., Kim J. H.* et al. Fenofibrate regulates retinal endothelial cell survival through the AMPK signal transduction pathway // *Exp. Eye Res.* — 2007. — Vol. 84. — P. 886–893.
32. *Kleemann R., Gervois P. P., Verschuren L.* et al. Fibrates down-regulate IL-1-stimulated C-reactive protein gene expression in hepatocytes by reducing nuclear p50-NFkappaB-C/EBP-beta complex formation // *Blood*. — 2003. — Vol. 101. — P. 545–551.
33. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes // *Ophthalmology*. — 1998. — Vol. 105. — P. 1801–1805.
34. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? // *Arch. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 149. — P. 2427–2432.
35. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years // *Arch. Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 102. — P. 520–526.
36. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years // *Arch. Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 102. — P. 527–532.
37. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus // *Ophthalmol.* — 1992. — Vol. 99. — P. 58–62.
38. *Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E.* et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XI. The incidence of macular edema // *Ophthalmology*. — 1989. — Vol. 96. — P. 1501–1510.

39. Kowalski J., Okopien B., Madej A. et al. Effects of fenofibrate and simvastatin on plasma sICAM-1 and MCP-1 concentrations in patients with hyperlipoproteinemia // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 41. — P. 241–247.
40. Lee H., Shi W., Tontonoz P. et al. Role for peroxisome proliferator-activated receptor α in oxidized phospholipid-induced synthesis of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 by endothelial cells // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 516–521.
41. Lemieux I., Salomon H., Despres J. P. Contribution of apo CIII reduction to the greater effect of 12-week micronized fenofibrate than atorvastatin therapy on triglyceride levels and LDL size in dyslipidemic patients // *Ann. Med.* — 2003. — Vol. 35. — P. 442–448.
42. Madej A., Okopien B., Kowalski J. et al. Effects of fenofibrate on plasma cytokine concentrations in patients with atherosclerosis and hyperlipoproteinemia IIb // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 36. — P. 345–349.
43. Maison P., Mennen L., Sapinho D. et al. A pharmacoepidemiological assessment of the effect of statins and fibrates on fibrinogen concentration // *Atherosclerosis.* — 2002. — Vol. 160. — P. 155–160.
44. Martinelli R., Gegg M., Longbottom R. et al. ICAM-1-mediated endothelial nitric oxide synthase activation via calcium and AMP-activated protein kinase is required for transendothelial lymphocyte migration // *Molecular Biology of the Cell.* — 2009. — Vol. 20. — P. 995–1005.
45. Martin-Nizard F., Furman C., Delerive P. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor activators inhibit oxidized low-density lipoprotein-induced endothelin-1 secretion in endothelial cells // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 822–831.
46. Marx N., Kehrle B., Kohlhammer K. et al. PPAR activators as anti-inflammatory mediators in human T lymphocytes: implications for atherosclerosis and transplantation-associated arteriosclerosis // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 90. — P. 703–710.
47. Meissner M. et al. PPAR- α activators inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2 expression by repressing Sp1-dependent DNA binding and transactivation // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94. — P. 324–332.
48. Moraes L. A., Piqueras L., Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation // *Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 110. — P. 371–385.
49. Murakami H., Murakami R., Kambe F. et al. Fenofibrate activates AMPK and increases eNOS phosphorylation in HUVEC // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 34. — P. 973–978.
50. Okayasu T., Tomizawa A., Suzuki K. et al. PPAR α activators upregulate eNOS activity and inhibit cytokine-induced NF- κ B activation through AMP-activated protein kinase activation // *Life Sci.* — 2008. — Vol. 82, N15–16. — P. 884–891.
51. Panigrahy D., Kaipainen A., Huang S. et al. PPAR- α agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition // *PNAS.* — 2008. — Vol. 105. — P. 985–990.
52. Pasceri V., Cheng J. S., Willerson J. T., Yeh E. T. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 2531–2534.
53. Rosenson R. S. Fenofibrate: treatment of hyperlipidemia and beyond // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2008. — Vol. 6. — P. 1319–1330.
54. Sassa Y., Hata Y., Aiello L. P. et al. Bifunctional properties of peroxisome proliferator-activated receptor γ 1 in KDR gene regulation mediated via interaction with both Sp1 and Sp3 // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1222–1229.
55. Simó R., García-Ramírez M., Higuera M., Hernández C. Apolipoprotein A1 is overexpressed in the retina of diabetic patients // *Am. J. Ophthalmol.* — 2009. — Vol. 147. — P. 319–325.
56. Simó R., Hernández C. Advances in the Medical Treatment of Diabetic Retinopathy // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — P. 1556–1562.
57. Staels B., Koenig W., Habib A. et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators // *Nature.* — 1998. — Vol. 393. — P. 790–793.
58. Stratton I. M., Kohner E. M., Aldington S. J. et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes over 6 years from diagnosis // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44. — P. 156–163.
59. Varet J. et al. Fenofibrate inhibits angiogenesis in vitro and in vivo // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2003. — Vol. 60. — P. 810–819.
60. Xin X., Yang S., Kowalski J. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo // *The Journal of biological chemistry.* — 1999. — Vol. 274. — P. 9116–9121.
61. Xu X., Otsuki M., Saito H. et al. PPAR α and GR differentially down-regulate the expression of nuclear factor- κ B-responsive genes in vascular endothelial cells // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 3332–3339.
62. Zanetti M., Stocca A., Dapas B. et al. Inhibitory effects of fenofibrate on apoptosis and cell proliferation in human endothelial cells in high glucose // *J. Mol. Med.* — 2008. — Vol. 86. — P. 185–195.
63. Ziouzenkova O., Perrey S., Asatryan L. et al. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins generates PPAR ligands: evidence for an anti-inflammatory role for lipoprotein lipase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 2730–2735.

WHY FENOFIBRATE COULD DECREASE THE DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS?

Shadrichev F. E., Rakhmanov V. V., Grigorieva N. N., Shklyarov E. B.

✧ **Summary.** Lipid metabolism disorders are one of the main risk factors in the development and progression of diabetic retinal changes in type 2 diabetic pa-

tients. The FIELD study showed impressive results, namely a decrease (about fivefold) of the diabetic retinopathy progression risk, and a decrease (more than one third) in the need for retinal photocoagulation. This suggests that fenofibrate may play a role in the treatment of diabetic retinopathy in patients with type 2 disease.

✧ **Key words:** fenofibrate; dyslipidemia; retinopathy; PPAR- α ; NF κ B; VEGF; VCAM-1; ICAM-1.

Сведения об авторах:

Шадричев Федор Евгеньевич — к. м. н., заведующий офтальмологическим отделением. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Рахманов Вячеслав Владимирович — к. м. н., ассистент, кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8. корпус 16. E-mail: rakhmanoveyes@yandex.ru

Григорьева Нюргуяна Николаевна — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: grinur@mail.ru.

Шкляров Евгений Борисович — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: eyelong77@mail.ru.

Shadrichev Fedor Evgenievich — MD, candidate of medical science, head of the ophthalmology department. St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: shadrichev_dr@mail.ru.

Rakhmanov Viacheslav Vladimirovich — MD, candidate of medical science, assistant professor. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6-8, building 16. E-mail: rakhmanoveyes@yandex.ru

Grigorieva Niurguyana Nikolaevna — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: grinur@mail.ru.

Shkliarov Evgeniy Borisovich — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: eyelong77@mail.ru.



ПРОТОКОЛ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© Ф. Е. Шадричев

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

✧ Современная офтальмология обладает достаточным запасом знаний о таком грозном осложнении сахарного диабета, как ретинопатия. С момента принятия Сент-Винсентской декларации национальные системы здравоохранения уделяют этой проблеме большое внимание, однако поставленные задачи (снижение на одну треть и более числа новых случаев слепоты, обусловленной диабетом) так и остались нерешенными. Существует только один путь профилактики слепоты вследствие диабетического поражения сетчатки — максимально стабильная компенсация сахарного диабета, ранняя диагностика ретинопатии, четкое динамическое наблюдение за состоянием сетчатки и своевременное начало лечения. Однако это невозможно при отсутствии единых подходов к ведению больных с диабетическими изменениями сетчатки.

✧ **Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, неоваскулярная глаукома, лазерная коагуляция сетчатки, витрэктомия, модели больных, лечебно-диагностический алгоритм

Диабетические поражения сетчатки были и, к сожалению, остаются основной причиной слепоты у пациентов трудоспособного возраста во всех развитых странах [1, 39, 47, 56]. Слепота у людей с диабетом встречается в 25 раз чаще, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием [33, 44]. В подавляющем большинстве случаев за снижение зрения у больных диабетом ответственны макулярный отек и пролиферативная ретинопатия, приводящая к рецидивирующим кровоизлияниям в стекловидное тело и тракционной отслойке сетчатки.

В США ежегодно выявляется 63 000 новых случаев пролиферативной диабетической ретинопатии (из них 29 000 случаев пролиферативной ретинопатии с критериями высокого риска потери зрения), 80 000 случаев макулярного отека (из них 56 000 — клинически значимого) и, как следствие этого, 5000 новых случаев слепоты [28, 37].

Использование метода компьютерной симуляции показывает, что при плохой компенсации диабета у 72 % пациентов с диабетом возможно развитие пролиферативной ретинопатии, требующей панретинальной лазерной коагуляции, а у 42 % будет развиваться макулярный отек [28].

Финансовые затраты, связанные со слепотой, вызванной диабетическими поражениями сетчатки, ложатся тяжелым бременем на национальное здравоохранение и систему социального страхования. Например, уже в начале 90-х годов прошлого века ежегодные социальные выплаты слепым вследствие диабетической ретинопатии в США приближались к 500 млн долларов [29]. Истинные затраты значи-

тельно больше, поскольку крайне сложно учесть косвенные потери из-за невозможности принимать участие в производстве большому числу лиц трудоспособного возраста со слабовидением и слепотой вследствие диабетической ретинопатии. Раннее выявление и своевременное лазерное лечение диабетической ретинопатии могли бы сэкономить более 400 млн долларов в год [29].

Однако никакой анализ не в состоянии учесть «стоимость» инвалидности по слепоте с точки зрения человеческого фактора — качества жизни и социальной адаптации [56]. Больным сахарным диабетом труднее найти более высокооплачиваемую работу. Значительная часть работающих пациентов с пролиферативной ретинопатией рискуют остаться без работы в течение 4 лет, а молодые замужние женщины с нарушением зрения имеют повышенный риск развода [35].

В масштабных многоцентровых исследованиях, которые являются выдающимся примером применения доказательной медицины в клинической практике, были получены подробные данные по распространенности диабетических изменений сетчатки и их прогрессированию, оценены факторы риска развития диабетической ретинопатии и эффективность лазерного лечения и витреоретинальной хирургии [2, 15, 17–26, 34–38, 43, 49, 53]. Полученная информация легла в основу современных стандартов помощи больным с угрожающей зрению диабетической ретинопатией.

Последнее время широкое применение в мировой офтальмологической практике получили интра-

витреальные инъекции кристаллических кортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза [12, 16, 27, 30-32, 41, 42, 46, 48]. Их использование в лечении диабетических поражений сетчатки в комбинации с лазерной коагуляцией сетчатки позволило повысить эффективность последней (к сожалению, этого нельзя сказать об изолированном применении этих препаратов).

Огромное влияние на тактику лечения диабетических поражений сетчатки оказало активное внедрение в клиническую практику оптической когерентной томографии, которая позволяет объективно оценивать толщину и структуру сетчатки. В настоящее время именно эти параметры являются основными критериями выявления и адекватного динамического наблюдения, связанных с диабетом макулярных изменений [3, 14, 50, 51].

К сожалению, многие пациенты с угрожающей зрению диабетической ретинопатией не обследуются офтальмологом и не получают соответствующего лечения [13, 40, 45, 52, 55, 56]. Эффективность же программ по предупреждению связанной с диабетом слепоты напрямую зависит от своевременности диагностики и адекватности лечения.

Однако это невозможно при отсутствии единых подходов к ведению больных с диабетическими изменениями сетчатки. Существующие же в настоящее время схемы динамического наблюдения и лечения пациентов с диабетической ретинопатией или очень расплывчаты, или вообще не привязаны к стадии заболевания [6–8]. Некоторые авторы уделяют слишком большое внимание медикаментозному лечению диабетических поражений сетчатки, не принимая во внимание тот факт, что в настоящее время не существует средств изолированного терапевтического воздействия на течение диабетической ретинопатии, сравнимых по эффективности с лазеркоагуляцией и витректомией [55, 56].

Проблемы с созданием современных протоколов офтальмологического ведения больных сахарным диабетом во многом связаны с большим количеством классификаций диабетической ретинопатии и макулярного отека. Причем с каждым годом их становится больше (это особенно заметно по публикациям в нашей стране), поскольку каждый автор пытается внести свой вклад в трактовку патологического процесса диабетического поражения сетчатки

[4, 10]. В зарубежной печати наблюдается большее единство, связанное с использованием классификации ETDRS¹ (1991) [26]. Все последующие шкалы градации диабетической ретинопатии (Международная классификация диабетической ретинопатии, EUCLID², EURODIAB³) являются модифицированными вариантами итоговой классификации ETDRS (1991) [49, 57].

Кроме этого большая сложность заключается в том, что подавляющее большинство шкал отдельно классифицируют диабетическую ретинопатию и макулярный отек EURODIAB (1994), ETDRS (1991) [26, 49]. Это, бесспорно, оправдано клинически, однако крайне затрудняет создание адекватного лечебно-диагностического алгоритма из-за того, что не учитывается взаимное влияние этих двух серьезных вариантов поздних осложнений сахарного диабета со стороны органа зрения.

Определенным шагом вперед является работа А. С. Измайлова (2005), который предпринял попытку не только увязать лечебный алгоритм со стадией ретинопатии, но и рекомендовал различную тактику лазерных вмешательств при тяжелых ее формах в зависимости от наличия или отсутствия диабетического макулярного отека [5]. Однако данные рекомендации вряд ли можно считать современным лечебно-диагностическим алгоритмом, поскольку они затрагивают только лечение (и только лазерное), а не обследование.

Утвержденный Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Стандарт медицинской помощи больным диабетической ретинопатией»⁴ по сути является перечислением диагностических и лечебных методик, применяемых при диабетическом поражении сетчатки, и не учитывает стадии и варианты течения патологического процесса. Возможно, это связано с тем, что основная задача данного документа — обеспечение взаимодействия между учреждениями здравоохранения и страховыми компаниями, а излишняя детализация только бы затруднила эти взаимоотношения.

Все изложенное выше свидетельствует о том, что существующие в настоящее время рекомендации не могут считаться единым протоколом офтальмологического ведения больных сахарным диабетом, поскольку характеризуют лишь общие лечебно-диагностические принципы или рассматривают

¹ ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group — исследовательская группа по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии.

² EUCLID — EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin Dependent diabetes mellitus — контролируемое исследование [применения] лизиноприла при инсулинозависимом сахарном диабете в рамках исследования EURODIAB.

³ EURODIAB IDDM Complications Study — Европейское исследование осложнений инсулинозависимого сахарного диабета.

⁴ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 13 октября 2006 года № 706 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным диабетической ретинопатией».

только отдельные варианты течения, не учитывая все «богатство» проявлений патологического процесса диабетического поражения сетчатки.

Основой же единого протокола ведения пациентов являются клинические модели больных и лечебно-диагностический алгоритм. Клиническая модель пациента представляет собой упрощенное схематическое описание совокупности клинических проявлений, вариантов течения заболевания и его осложнений, которое регламентирует необходимый ассортимент обязательных лечебно-диагностических мероприятий и условий их выполнения (лечебно-диагностический алгоритм).

В приводимом ниже протоколе офтальмологического ведения больных сахарным диабетом базовое обследование органа зрения, выполняемое всем пациентам, определяется как *стандартное офтальмологическое обследование*. Оно в обязательном порядке включает следующие методики:

- визометрия (без коррекции, с коррекцией и диафрагмой 1,5 мм);
- осмотр с помощью щелевой лампы;
- измерение внутриглазного давления;
- расширение зрачка;
- биомикроскопия хрусталика и стекловидного тела;
- биомикроскопия сетчатки с помощью асферических линз высокой диоптрийности или контактных линз.

При *стандартной методике лазерных вмешательств в макулярной зоне* применяются в основном коагуляты размером 50–100 мкм, поскольку использование пятен большего размера увеличивают риск скотом и прогрессирующей атрофии пигментного эпителия сетчатки. Первоначально необходимо воздействовать на зону отека, наиболее удаленную от центра фовеолы. Постепенно мощность увеличивается до достижения необходимой интенсивности ожога. После получения требуемого эффекта начинается основное вмешательство. Сначала обрабатываются участки поражения, ближе всего расположенные к фовеоле, а затем производится воздействие снаружки от этой зоны. Зонай первичного воздействия избирается менее отечная сетчатка, а затем мощность по мере необходимости увеличивается, и ожоги наносятся на более отечную ткань. Существует множество различных модификаций лазеркоагуляции в макулярной зоне, однако основные правила, которые необходимо четко соблюдать при выполнении данного вмешательства, достаточно универсальны:

- ожоги должны быть слабыми по интенсивности, почти невидимыми в момент нанесения;

- расстояние между коагулятами должно составлять примерно 200 мкм, в случае обширных зон значительного отека коагуляты можно наносить плотнее;
- центральная бессосудистая зона должна оставаться свободной (необходимо останавливаться в 100–200 мкм от краев перифовеолярной анастомотической аркады).

Стандартная панретинальная лазеркоагуляция сетчатки выполняется за три примерно равных по объему сеанса с интервалом в 2–4 недели (1500–2200 коагулятов размером пятна 500 мкм для линзы Goldmann'a или 350 мкм для линзы Mainster'a 140° или 160°). Воздействие производят на средней периферии сетчатки, оставляя свободной зону в 1 DP от носового края диска зрительного нерва, в 3 DP⁵ кверху и книзу и в 4 DP к височной стороне от анатомического центра макулы (при необходимости коагуляты можно располагать практически вплотную к диску зрительного нерва). При наличии пролиферативной диабетической ретинопатии с неоваскуляризацией радужки и/или угла передней камеры необходимо обрабатывать периферические отделы сетчатки [9].

При пролиферативной ретинопатии с высоким риском геморрагических осложнений панретинальную лазеркоагуляцию сетчатки начинают с нижних квадрантов. Такой порядок выполнения лазеркоагуляции связан с тем, что кровь, излившаяся в стекловидное тело, оседает вследствие законов гравитации в нижних его отделах, делая сетчатку в этих зонах недоступной для лазерного лечения. Верхние же отделы стекловидного тела еще длительное время остаются относительно прозрачными.

В предлагаемом ниже протоколе учтено большинство клинических вариантов диабетического поражения сетчатки, каждому из которых соответствует определенный набор лечебно-диагностических мероприятий. Для их выполнения необходимо наличие высокотехнологичного оборудования и квалифицированного персонала. Это еще раз подчеркивает целесообразность создания в крупных городах специализированной системы офтальмологической помощи больным сахарным диабетом.

Использование данного протокола в практике позволяет детально учитывать особенности различных клинических проявлений патологического процесса, связанного с диабетическим поражением органа зрения. Это должно привести к своевременному и адекватному реагированию со стороны врача на прогрессирование изменений, а следовательно, к повышению эффективности лечения. Внедрение

⁵ 1 DP (diametrum papillae) — один диаметр диска зрительного нерва (1500 микрон).

ПРОТОКОЛ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

МОДЕЛИ БОЛЬНЫХ	ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ
Отсутствие диабетической ретинопатии	Стандартное офтальмологическое обследование. Повторный осмотр через 12 месяцев.
Непролиферативная ретинопатия без макулярного отека	Стандартное офтальмологическое обследование. Повторный осмотр через 6 месяцев.
Непролиферативная ретинопатия с макулярным отеком менее 400 микрон	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (макулярный тест), оптическая когерентная томография (ОКТ), флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГ) при необходимости. Фокальная (и/или по типу «решетки») лазеркоагуляция сетчатки в течение 4–6 недель с момента диагностики. Повторный осмотр через 2–3 месяца. При сохранении отека — дополнительная лазерная коагуляция.
Непролиферативная ретинопатия с макулярным отеком более 400 микрон	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (макулярный тест), ОКТ, ФАГ при необходимости. Интравитреальное введение кристаллических кортикостероидов («Кеналог» ⁶ или ингибиторов ангиогенеза («Авастин» ⁷). При введении кортикостероидов — контроль внутриглазного давления (ВГД). Фокальная (и/или по типу «решетки») лазеркоагуляция сетчатки через 2 недели после ИВВА и через 4 недели после ИВВК. Повторный осмотр через 2–3 месяца. При сохранении отека по данным ОКТ (или при его рецидиве) возможна дополнительная лазеркоагуляция в сочетании с ИВВА. Осмотр через 6 месяцев. При отсутствии эффекта от лечения — витрэктомия.
Непролиферативная ретинопатия с макулярным отеком вследствие нарушения витреоретинального контакта (тракционный макулярный отек)	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (макулярный тест), ОКТ, ФАГ при необходимости. Витрэктомия. Осмотр через 2 месяца.
Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия без макулярного отека	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый тест) Панретиальная лазеркоагуляция сетчатки (ПРЛКС). Первый сеанс в течение 3–6 недель с момента диагностики. Повторный осмотр через 3 месяца. При отсутствии стабилизации — дополнительная лазерная коагуляция.
Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия с макулярным отеком менее 400 микрон	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый и макулярный тесты), ОКТ, ФАГ при необходимости. Фокальная (и/или по типу «решетки») лазеркоагуляция сетчатки в течение 3-х недель с момента диагностики. ПРЛКС. Первый сеанс через 3–6 недель после выполнения фокальной (и/или по типу «решетки») лазеркоагуляции сетчатки. Повторный осмотр через 2 месяца. При отсутствии стабилизации — дополнительная лазерная коагуляция.
Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия с макулярным отеком более 400 микрон	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый и макулярный тесты), ОКТ, ФАГ при необходимости. ИВВК или ИВВА. При введении кортикостероидов — контроль ВГД. Фокальная (и/или по типу «решетки») лазеркоагуляция сетчатки через 2 недели после ИВВА и через 4 недели после ИВВК. ПРЛКС. Первый сеанс через 2 недели после выполнения фокальной (и/или по типу «решетки») лазеркоагуляции сетчатки. При наличии ретинопатии высокого риска потери зрения первый сеанс ПРЛКС можно сочетать с проведением лазеркоагуляции в макулярной области. Повторный осмотр через 3 месяца. При отсутствии стабилизации течения ретинопатии — дополнительная лазерная коагуляция. При стабилизации течения ретинопатии — контроль состояния макулярной зоны (ОКТ). Осмотр через 6 месяцев. При отсутствии эффекта от лечения — витрэктомия.

⁶ Интравитреальное введение «Кеналога» — ИВВК.

⁷ Интравитреальное введение «Авастина» — ИВВА.

«Кеналог» и «Авастин» не имеют официального разрешения для интравитреального введения и во всем мире вводятся off-label (сверх определенных рекомендаций). Использование этих препаратов для введения в стекловидное тело возможно только при наличии разрешения Этического комитета в рамках проведения научно-исследовательских работ.

Проллиферативная ретинопатия с кровоизлиянием в стекловидное тело, не препятствующим выполнению лазеркоагуляции сетчатки	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый тест). ПРЛКС (в первый сеанс обрабатываются нижние отделы сетчатки). Повторный осмотр через 3 месяца. При отсутствии стабилизации — дополнительная коагуляция.
Проллиферативная ретинопатия с кровоизлиянием в стекловидное тело, препятствующим выполнению лазеркоагуляции сетчатки у пациента, не получавшего раньше лазерного лечения	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (если возможна), В-сканирование. Повторные осмотры каждые 1–2 недели (возможно ношение «дырчатых» очков). При рассасывании кровоизлияния (хотя бы частичном) — ПРЛКС. При отсутствии возможности выполнить коагуляцию в течение 3 месяцев — витрэктомия. После выполнения витрэктомии — осмотр через 1 месяц. При наличии активной неоваскуляризации — ПРЛКС (возможно в сочетании с ИВВА).
Проллиферативная ретинопатия с кровоизлиянием в стекловидное тело, препятствующим выполнению лазеркоагуляции сетчатки у пациента, после ранее проведенного лазерного лечения (ПРЛКС)	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (если возможна), В-сканирование. Повторный осмотр через 4–6 недель (возможно ношение «дырчатых» очков). При рассасывании кровоизлияния — дополнительная коагуляция. При отсутствии возможности выполнить коагуляцию — осмотр через 2–3 месяца. При отсутствии положительной динамики — витрэктомия. После выполнения витрэктомии — осмотр через 1 месяц. При необходимости — дополнительная коагуляция.
Проллиферативная ретинопатия с витреоретинальной тракцией без активной неоваскуляризации	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый тест), В-сканирование. ПРЛКС. Первый сеанс в течение 4-х недель с момента диагностики. Повторный осмотр через 3 месяца. При отсутствии стабилизации — витрэктомия. После выполнения витрэктомии — осмотр через 1 месяц.
Проллиферативная ретинопатия с витреоретинальной тракцией при наличии активной неоваскуляризации	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый тест), В-сканирование. ПРЛКС. Первый сеанс в течение 2-х недель с момента диагностики. Повторный осмотр через 2 месяца. При отсутствии стабилизации — дополнительная коагуляция или витрэктомия. После выполнения витрэктомии — осмотр через 1 месяц.
Проллиферативная ретинопатия с тракционной отслойкой сетчатки, захватывающей макулярную зону или угрожающей ей	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый тест), В-сканирование. Витрэктомия. После выполнения витрэктомии — осмотр через 1 месяц.
Проллиферативная ретинопатия с рубезом радужки без наличия вторичной глаукомы	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый тест), гониоскопия, тонометрия. ПРЛКС (периферический вариант). Первый сеанс в течение 2 недель с момента диагностики (при невозможности выполнить ПРЛКС — криоретинопексия). Возможно ИВВА за 2 недели до ПРЛКС для достижения желаемого мидриаза (за счет временного подавления рубеза). Повторный осмотр через 2 месяца. При отсутствии регресса неоваскуляризации радужки или угла передней камеры — дополнительная коагуляция.
Проллиферативная ретинопатия с рубезом радужки при наличии вторичной глаукомы	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый тест), гониоскопия, тонометрия. Местно — β -блокаторы, ингибиторы карбоангидразы, кортикостероиды. Пилокарпин (и препараты, его содержащие) не назначать!!! ПРЛКС. Первый сеанс в течение 2 недель с момента диагностики (при невозможности выполнить ПРЛКС — криоретинопексия). Повторный осмотр через 2 месяца. При отсутствии эффекта — дополнительная лазерная коагуляция и циклодеструктивные вмешательства. Возможно ИВВА или ИВВК.
Непролиферативная диабетическая ретинопатия с макулярным отеком при наличии катаракты, препятствующей выполнению лазеркоагуляции сетчатки	Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый и макулярный тесты). По возможности ОКТ. При наличии выраженного отека (оцениваемого при биомикроскопии сетчатки) или по данным ОКТ более 300 мкм возможно ИВВА или ИВВК за 2 недели до оперативного лечения. При введении кортикостероидов — контроль ВГД. Удаление катаракты. Фокальная (и/или по типу «решетки») лазеркоагуляция сетчатки в течение 1–2 недель с момента удаления катаракты. Повторный осмотр через 2 месяца. При отсутствии стабилизации — дополнительная лазерная коагуляция

<p>Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия без макулярного отека при наличии катаракты, препятствующей выполнению лазеркоагуляции сетчатки</p>	<p>Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый тест). Удаление катаракты. ПРЛКС. Первый сеанс в течение 4 недель с момента удаления катаракты. Повторный осмотр через 2 месяца. При отсутствии стабилизации — дополнительная лазерная коагуляция.</p>
<p>Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия с макулярным отеком при наличии катаракты, препятствующей выполнению лазеркоагуляции сетчатки</p>	<p>Стандартное офтальмологическое обследование. Дополнительно — периметрия (скрининговый тест). ИВВА или ИВВК за 2 недели до оперативного лечения. При введении кортикостероидов — контроль ВГД. Удаление катаракты. Фокальная (и/или по типу «решетки») лазеркоагуляция сетчатки в течение 2 недель с момента удаления катаракты. ПРЛКС. Первый сеанс через 2 недели с момента проведения фокальной (и/или по типу «решетки») лазеркоагуляции сетчатки. При наличии ретинопатии высокого риска потери зрения первый сеанс ПРЛКС можно сочетать с проведением лазеркоагуляции в макулярной области. Повторный осмотр через 2 месяца. При отсутствии стабилизации — дополнительная лазерная коагуляция.</p>

такого лечебно-диагностического алгоритма в систему оказания специализированной офтальмологической помощи больным сахарным диабетом может оказать значимое влияние на уменьшение числа новых случаев слепоты вследствие диабетического поражения сетчатки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е., Лисочкина А. Б. Диабетическая ретинопатия / Клинические рекомендации «Офтальмология 2006» под редакцией Л. К. Мошетовой, А. П. Нестерова, Е. А. Егорова // Издательская группа «ГОЭТАР–Медиа». — М. — 2006. — С. 139–163.
2. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е., Лисочкина А. Б. Лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии // Клиническая офтальмология. — М. — 2000. — Т. 1, № 1. — С. 15–18.
3. Григорьева Н. Н. Современные методы диагностики диабетического макулярного отека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб. — 2007. — 18 с.
4. Иванишко Ю. А. «Качественная» лазеркоагуляция сетчатки — главное средство предотвращения слепоты при диабете. Основные принципы и тактика лазерных вмешательств // Сборник материалов научно-практической конференции «Сахарный диабет и глаз». — М., 2006. — С. 102–122.
5. Измайлов А. С. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек (диагностика и лазерное лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 2004. — 46 с.
6. Лазаренко В. И., Догадин С. А., Ильенков С. С. и др. Тактика офтальмолога в выявлении, динамическом наблюдении и лечении больных диабетической ретинопатией. Методические рекомендации // Красноярская государственная медицинская академия. — Красноярск., 1997. — 26 с.
7. Миленькая Т. М. Алгоритмы диагностики лечения и профилактики диабетической ретинопатии // Сборник методических материалов и официальных документов «Сахарный диабет: принципы медико-социальной защиты больных» РАМН. — М., 1997. — С. 145–147.
8. Травкин А. Г., Южаков А. М., Гаспарян С. А. и др. Разработка стандартов лечебно-диагностического процесса и контроля качества в офтальмологии в условиях страховой медицины. — М.: РГМУ, 1998. — 180 с.
9. Шадричев Ф. Е. Практические аспекты офтальмологического ведения пациентов с диабетической ретинопатией // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т.1, № 1. — С. 58–64.
10. Экгардт В. Ф. Диабетическая ретинопатия. Патогенез, клиника и лечение. — Челябинск: Книга, 2001. — 100 с.
11. American Diabetes Association. Screening for diabetic retinopathy // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 28–30.
12. Avery R. L. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in treatment of proliferative diabetic retinopathy // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113. — P. 1695–1715.
13. Bibby K., Barrie T., Patterson K. R., MacCuish A. C. Benefits of training junior physicians to detect diabetic retinopathy — the Glasgow experience // Journal of the Royal Society of Medicine. — 1992. — Vol. 85, N. 6. — P. 326–328.
14. Cunha-Vaz J. Diabetic macular edema // European Journal of Ophthalmology.—1998. — Vol. 8, N. 3. — P. 127–130.
15. Davis T. M., Stratton I. M., Fox C. J. et al. UK Prospective Diabetes Study 22. Effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 1435–1441.
16. Danis R. P., Bingaman D. P., Yang Y., Ladd B. Inhibition of preretinal and optic nerve head neovascularization in pigs by intravitreal triamcinolone acetonide // Ophthalmology. — 1996. — Vol. 103. — P. 2099–2104.
17. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression in the Diabetes Control and Complication Trial // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 968–983.
18. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.

19. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report № 8. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings // *Ophthalmology*. — 1981. — Vol. 88. — P. 583–600.
20. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report № 14. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy // *Int Ophthalmol. Clin.* — 1987. — Vol. 27. — P. 239–252.
21. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group: Two-years course of visual acuity in severe proliferative diabetic retinopathy with conventional management. DRVS Report № 1 // *Ophthalmology*. — 1985. — Vol. 92. — P. 492–502.
22. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group: Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: results of a randomized trial. DRVS Report № 3 // *Ophthalmology*. — 1988. — Vol. 95. — P. 1307–1320.
23. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group: Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy in eyes with useful vision: four-years results of a randomized trial. DRVS Report № 5 // *Arch Ophthalmol.* — 1990. — Vol. 108. — P. 958–964.
24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report № 10 // *Ophthalmology*. — 1991. — Vol. 98. — P. 786–806.
25. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report № 9 // *Ophthalmology*. — 1991. — Vol. 98. — P. 766–785.
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report № 12 // *Ophthalmology*. — 1991. — Vol. 98. — P. 823–833.
27. Ip M. S. Intravitreal injection of triamcinolone // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27, N 7. — P. 1794–1797.
28. Javitt J. C., Canner J. K., Sommer A. Cost effectiveness of current approaches to the control of retinopathy in type 1 diabetics // *Ophthalmology*. — 1989. — Vol. 96. — P. 255–264.
29. Javitt J. C., Canner J. K., Sommer A. Detecting and treating retinopathy in patients with type 1 diabetes: savings associated with improved implementation of current guidelines // *Ophthalmology*. — 1991. — Vol. 98. — P. 1565–1574.
30. Jonas J. B., Degenring R. F., Kampeter B. A. et al. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema // *Am. J. Ophthalmol.* — 2004. — Vol. 138. — P. 158–160.
31. Jonas J. B., Spandau U. H., Degenring R. F. et al. Repeat intravitreal high-dosage injections of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema // *Ophthalmology*. — 2006. — Vol. 113. — P. 800–804.
32. Jonas J. B., Hayler J. K., Sofker A. et al. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy // *Am. J. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 131. — P. 468–471.
33. Kahn H. A., Hiller R. Blindness caused by diabetic retinopathy // *Am. J. Ophthalmol.* — 1974. — Vol. 78. — P. 58–67.
34. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. Prevalence of diabetes mellitus in Southern Wisconsin // *Am. J. Epidemiol.* — 1984. — Vol. 119. — P. 54–61.
35. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years // *Arch Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 102. — P. 520–526.
36. Klein R., Klein B. E. K., Moss S. E. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years // *Arch Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 102. — P. 527–532.
37. Klein R., Klein B. Moss S. et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes // *Ophthalmology*. — 1998. — Vol. 105, N 10. — P. 1801–1815.
38. Kohner E. M., Aldington S. J., Stratton I. M. et al. UK Prospective Diabetes Study 30. Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors // *Arch Ophthalmol.* — 1998. — Vol. 116. — P. 297–303.
39. Kohner E. M. The evolution and natural history of diabetic retinopathy // *Int. Ophthalmol. Clin.* — 1978. — Vol. 18. — P. 1–16.
40. Kozousek V., Brown M. G., Cottle R. et al. Use of ophthalmologic services by diabetic patients in Nova Scotia // *Canadian Journal of Ophthalmology*. — 1993. — Vol. 28, N 1. — P. 1–10.
41. Machermer R., Sugita G., Tano Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids // *Trans Am Ophthalmol Soc.* — 1979. — Vol. 77. — P. 171–180.
42. Massin P., Audren F., Haouchine B. et al. Intravitreal Triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema // *Ophthalmology*. — 2004. — Vol. 111, N 2. — P. 218–225.
43. Olk R. J. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema // *Ophthalmology*. — 1986. — Vol. 93. — P. 938–950.
44. Palmberg P. F. Diabetic retinopathy // *Diabetes*. — 1977. — Vol. 26. — P. 703–709.
45. Porta M., Kohner E. M. Screening for diabetic retinopathy in Europe // *Diabetic Medicine*. — 1991. — Vol. 8. — P. 197–198.
46. Shimura M., Nakazawa T., Yasuda K. et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema // *Am. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 145, N 5. — P. 854–861.
47. Simmons D., Williams D. R., Powell M. J. The Coventry diabetes study: prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Europeans and Asians // *Q. J. Med.* — 1991. — Vol. 81. — P. 1021–1030.
48. Soheilian M., Ramezani A., Bijanzadeh B. et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema // *Retina*. — 2007. — Vol. 27, N 9. — P. 1187–1195.
49. Stephenson J., Fuller J. H. and EURODIAB IDDM Complications Study. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabetologia*. — 1994. — Vol. 37. — P. 278–285.

50. *Strom Sh., Sander B., Larsen N. et al.* Diabetic macular edema assessed optical coherence tomography and stereo fundus photography // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2002. — Vol. 43, N 1. — P. 241–245.
51. *Strom Sh., Sander B.* Comparison of objective retinal thickness analyses and subjective stereo fundus photography in diabetic macular edema // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2004. — Vol. 45. — P. 1450–1455.
52. *Sullivan F. M., Stearn R., MacCuish A. C.* The role of general practitioners in diabetic eye care in Lanakshire // *Diabetic Medicine.* — 1994. — Vol. 11, N 6. — P. 583–585.
53. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33 // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.
54. WHO/IDF Europe. Diabetes Care and Research in Europe: the St Vincent Declaration // *Diabetic Medicine.* — 1990. — Vol. 7. — P. 360.
55. WHO. Diabetic eye disease / Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group // *WHO Technical Report Series.* — N 844. — Geneva. — 1994. — P. 49–55.
56. WHO. Prevention of blindness from diabetes mellitus // Report of a WHO consultation in Geneva 9–11 November 2005. — Switzerland. — WHO press. — 2005. — 39 p.
57. *Wilkinson C. P., Ferris F. L., Klein R. E. et al.* Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales // *Ophthalmology.* — 2003. — Vol. 110. — P. 1677–1682.

THE ALGORITHM OF OPHTHALMOLOGIC CARE FOR DIABETIC PATIENTS

Shadrichev F. E.

✧ **Summary.** There is a great deal of knowledge in modern ophthalmology on the prevention and reduction of blindness secondary to diabetic retinopathy. From the date of the adoption of the St. Vincent Declaration, national health care systems have given much attention to this problem, but the assigned targets (decrease new cases of diabetes-related blindness by one third and more) are still not met. The optimal method of prevention of blindness due to diabetic retinopathy is to maximally stabilize the diabetic control, to detect and treat the retinopathy caused by the diabetes condition. But this is impossible in the absence of unified approaches to the care of patients with diabetic retinal changes.

✧ **Key words:** diabetic retinopathy, diabetic macular edema, neovascular glaucoma, retinal photocoagulation, vitrectomy, models of patients, diagnostic and treatment algorithm.

