



КИРИЛЮК М.А.
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии
и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины,
г. Киев

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 1

Обзор литературы и клинических исследований

Резюме. В обзоре представлены данные об эпидемиологии, классификации, этиологии и патогенезе диабетической ретинопатии и результаты клинических исследований по профилактике возникновения и развития диабетической ретинопатии с применением ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы и блокаторов сосудистого эндотелиального фактора роста.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия.

Диабетическая ретинопатия (ДР) представляет собой микрососудистое осложнение сахарного диабета (СД) с поражением сосудов сетчатки и развитием микроаневризм, кровоизлияний, экссудативных изменений, с макулопатией и пролиферацией новообразованных сосудов на глазном дне [1]. Появление новых методов инструментальной диагностики и групп фармакологических препаратов вместе с лазерной фотокоагуляцией позволяют более эффективно воздействовать на процесс формирования ДР, ограничивая ее прогрессирование и улучшая качество жизни пациентов с СД.

Эпидемиология. При СД типа 1 частота ДР любой стадии при длительности заболевания более 20 лет достигает почти 100 %, с развитием в 50 % случаев пролиферативной стадии, согласно данным эпидемиологического исследования Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) [24]. При этом полная потеря зрения возникает ориентировочно у каждого 30-го больного СД типа 1 [6]. В целом признаки ДР появляются через 5 лет после начала СД типа 1 у 20 % больных, через 10 лет — у 60 %, а через 20–30 лет — практически у всех.

Факторы риска ДР:

1. Плохой контроль гликемии.
2. Гипертония.
3. Длительное течение СД.
4. Микроальбуминурия, протеинурия.
5. Гипертриглицеридемия.
6. Беременность.
7. Гиперхолестеринемия.
8. Генетические факторы.

Начальные признаки ДР, выявляемые офтальмоскопически, в виде микроаневризм (выпячиваний капиллярных стенок из-за их истончения вследствие потери перicyтов и замедления ретинального кровотока) прогрессируют до экссудативных изменений в виде твердых экссудатов (просачивание плазмы и липопротеидов через измененные стенки капилляров в межклеточное пространство в средних слоях сетчатки) и пятен кровоизлияний, что приводит к отеку макулы (причиной кровоизлияний и экссудации плазмы через стенку капилляров является нарушение инфраструктуры базальных мембран капилляра: они становятся рыхлыми, утрачивают эластичность, прозрачность); ишемических изменений в виде инфаркта слоя нервных волокон («ватные» пятна); интратетинальных микрососудистых нарушений (коллатерализация) и расширения венул (в виде бисера); пролиферативных изменений фибробластов и микрососудов (аномальные сосуды на оптическом диске и сетчатке — это беспорядочно образованные новые сосуды, лишенные базальных мембран и перicyтов, состоящие только из одного слоя эндотелиальных клеток); кровоизлияний в стекловидное тело из-за его отслойки. Острота зрения снижается тогда, когда центральное пятно повреждено отеком, ишемией или отслойкой сетчатки. Люди с легкой и умеренной непролиферативной ДР жалуются на нарушение контрастной чувствительности и полей зрения, которые вызывают трудности с вождением автомобиля, с чтением, инъекциями инсулина и другими видами их повседневной жизни [5].

В 1968 году на Airlie House Symposium была стандартизирована классификация ДР [5]. В настоящее время различают следующие стадии ДР:

1. *Непролиферативная ДР:*

- а) начальная стадия (микроаневризмы, геморрагии, расширение капилляров, твердые экссудаты);
- б) выраженная стадия (увеличение отека сетчатки, числа геморрагий и твердых экссудатов, макулопатия);
- в) тяжелая стадия (большое количество твердых экссудатов (circinata));
- г) экссудативная отслойка сетчатки.

2. *Препролиферативная ДР* (ватообразные (мягкие) экссудативные очаги, неравномерный калибр сосудов, IRMA).

3. *Проллиферативная ДР:*

- а) начальная стадия (неоваскуляризация в области диска зрительного нерва и других участков с ростом в плоскости сетчатки);
- б) выраженная стадия (рост неоваскуляризации до задних слоев стекловидного тела, преретинальные кровоизлияния);
- в) тяжелая стадия (кровоизлияния в стекловидное тело, витреоретинальные тяжи, пролиферативный фиброз);
- г) рубец радужки. Неоваскулярная глаукома. Тракционная отслойка сетчатки.

Создание классификации ДР заложило основу для первых исследований по диагностике и лечению ДР (Diabetic Retinopathy Study (NCT00000160), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (NCT00000151)) в 1970-х и 1980-х годах соответственно [32, 33]. Эти клинические испытания показали потрясающие результаты фотокоагуляции сетчатки, которая значительно снизила тяжелые потери зрения в связи с пролиферативной ДР и отеком макулы, и привели к формированию руководств, рекомендаций и скрининговых программ для своевременного выявления и лечения ДР.

Главным *этиологическим фактором* в развитии ДР при СД типа 1 является дефицит инсулина и хроническая гипергликемия, приводящая к возникновению ряда *патофизиологических звеньев* биохимического и гемодинамического генеза, представленных ниже:

- дефицит инсулина. Хроническая гипергликемия. Неферментативное гликозилирование структурных белков капилляров сетчатки;
- активация полиолового пути окисления глюкозы. Накопление внутриклеточного сорбитола и фруктозы;
- повышение осмотического давления. Развитие внутриклеточного отека. Утолщение эндотелия капилляров и сужение их просвета;
- агрегация форменных элементов крови и снижение фибринолиза. Микротромбообразование. Гибель перицитов и эндотелиальных клеток в ретинальных капиллярах;
- нарушение перфузии в парафовеальных сосудах создает условия для развития экссудативной макулопатии;

— повышение проницаемости сосудистой стенки, ломкость перицитов. Нарушение плазморетинального барьера. Межклеточный отек тканей сетчатки;

— прогрессирующая облитерация ретинальных капилляров становится причиной ишемии сетчатки, сопровождающейся выработкой фактора роста сосудов, способствующего развитию неоваскуляризации как начала пролиферативных изменений на глазном дне;

— системное воспаление вносит свой вклад в развитие и прогрессирование ретинопатии, увеличивая высвобождение медиаторов воспаления сетчатки (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли α , межклеточной молекулы адгезии и ангиотензина II) [42].

За последние 30 лет частота возникновения и риск прогрессирования ДР снизились с 90 % до менее чем 50 %. Популяционное эпидемиологическое исследование по ДР WESDR показало, что с 1980 по 2007 год ежегодная заболеваемость пролиферативной ДР снизилась на 77 %, а нарушения зрения — на 57 % среди лиц с СД типа 1 [23]. При этом сейчас лица с недавно диагностированным СД типа 1 имеют гораздо более низкий риск развития пролиферативной ДР, отека макулы и ухудшения зрения по сравнению с пациентами с более ранним дебютом СД [16, 20, 31, 35].

Исследование по контролю сахарного диабета типа 1 и его осложнений The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT; NCT00360815) показало, что интенсивный метаболический контроль снижает число новых случаев и прогрессирование ДР. Показано, что снижение уровня HbA_{1c} у больных СД типа 1 до 7 % приводит к уменьшению риска ДР на 76 %, а риска ее прогрессирования — на 53 %. Несмотря на то, что гликированный гемоглобин является самым сильным фактором риска развития и прогрессирования ДР, только уровень его в 11 % составлял риск развития ретинопатии в исследовании DCCT [15]. Кроме того, значения гликированного гемоглобина, артериального давления (АД) и общего холестерина в сыворотке крови вместе составляли лишь от 9 до 10 % риска развития ДР в исследовании WESDR [21].

Несмотря на современные достижения в лечении СД, его осложнения, тем не менее, сохраняются и персистируют, так как идеального гликемического контроля трудно достичь из-за повышенного риска развития гипогликемии и нефизиологических доз вводимого инсулина. Проллиферативная ДР и другие осложнения СД типа 1 развиваются через 30 лет у 20 % людей с диабетом, которые даже прошли лечение с интенсивным гликемическим контролем. Так, только у 17 % пациентов, которые наблюдались в исследовании Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (NCT00360893), во время их последнего визита гликированный гемоглобин был менее 7 % [29].

Роль артериальной гипертензии как второго значимого фактора риска развития и прогрессирования ДР была установлена М.А. Testa и соавт. [36] еще в 1985 году. Они показали, что даже незначительное увеличение АД в пределах нормальных значений (от 130/80 до

140/90 мм рт.ст.) ускоряет прогрессирование ДР у больных СД типа 1. Исследование WESDR [22] показало, что при СД типа 1 высокое диастолическое АД является таким же мощным фактором риска ДР, как и неудовлетворительная компенсация углеводного обмена. Наличие артериальной гипертензии в дебюте заболевания сопровождалось увеличением риска пролиферативной ДР на 91 %. Наименьший риск ДР отмечается при диастолическом АД < 75 мм рт.ст. Другими авторами также было показано, что развитие и прогрессирование ДР в большей степени коррелирует с уровнем диастолического АД [10].

Положительный эффект на развитие ДР антигипертензивной терапии с применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) частично можно объяснить снижением системного АД. Под влиянием высокого гидравлического давления, нарушения внутриретикулярной ауторегуляции кровотока происходит механическое повреждение клеток эндотелия, трансмиссия повышенного гидравлического давления на сосудистое русло сосудистой оболочки (так называемое давление сдвига), в результате чего органнй кровоток и сила гидравлического воздействия на клетки увеличиваются, что приводит к повреждению гематоретинального барьера. Кроме того, та же хроническая гипергликемия и ее метаболические последствия на клетки эндотелия капилляров дополнительно способствуют нарушению ауторегуляции тонуса капилляров глазного дна, что приводит к повышению перфузии (гиперперфузии) сетчатки [13].

Стимулом для дальнейших исследований по профилактике ДР с участием блокаторов РАС стали данные о существовании автономной внутриглазной эндотелиальной РАС [7]. После ее обнаружения стало понятным, что циркулирующие в крови компоненты РАС не могут вызывать всех изменений гемодинамики и структурных изменений тканей при СД. Ангиотензин II (АТ II), локально продуцируемый эндотелиальными клетками сосудов сетчатки, может быть вовлечен в патогенез ДР, так как является важным медиатором ангиогенеза, повышения проницаемости сосудов, ассоциированных с пролиферативной ДР и отеком макулы. Механизмы патогенного действия АТ II при СД также обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и прооксидантной и протромбогенной активностью. В последнее время показано, что центральным регулятором ангиогенеза является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Этот фактор стимулирует деградацию внеклеточного матрикса, миграцию клеток и образование сосудистых структур, регулирует проницаемость сосудов, участвует в процессах свертывания крови. Так как сильнейшими стимулами ангиогенеза являются гипоксия и ишемия, то считается, что VEGF — пусковой фактор развития пролиферативной ДР, а его концентрация отчетливо коррелирует с выраженностью ДР [2, 4]. Естественно, что блокирование негативных эффектов РАС (АТ II) может иметь важное значение в профилактике ДР.

Поэтому ряд исследований был посвящен изучению влияния блокаторов РАС на развитие и прогрессирование ДР у больных СД типа 1 с исходно нормальным АД.

В 1997 году было начато 2-летнее рандомизированное двойное плацебо-контролируемое исследование EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus study (EUCLID), в котором у 202 пациентов с СД типа 1 в возрасте 20–59 лет в начале и спустя 24 месяца от начала лечения лизиноприлом в дозе 10 и 20 мг в сутки оценивалась нефропротективная активность препарата, также производилось фотографирование глазного дна и оценивалась степень прогрессирования ДР [8, 37]. Это исследование впервые поставило задачу оценить возможности первичной и вторичной профилактики ДР с помощью ингибитора АПФ лизиноприла у больных СД типа 1 с нормальным АД.

По результатам исследования, ретинопатия прогрессировала по крайней мере на один уровень у 21 (13,2 %) из 159 пациентов в группе лизиноприла и у 39 (23,4 %) из 166 пациентов в группе плацебо. Это 50%-ное снижение риска ДР было таким же, как и с поправкой на гликемический контроль. Ретинопатия прогрессировала до 2-й степени у 1,9 % больных, леченных лизиноприлом, а в плацебо-группе — у 6,5 % больных, до пролиферативной стадии у 1,3 % больных, леченных лизиноприлом, а в плацебо-группе — у 6,6 % больных, т.е. риск прогрессирования ДР оказался на 82 % ниже по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. При этом прогрессирование ДР не было связано с наличием альбуминурии у пациентов на начальном этапе лечения. Таким образом, применение лизиноприла может снижать прогрессирование ретинопатии у пациентов с СД типа 1 и нормальным АД без нефропатии. Было показано также одновременное снижение экскреции альбумина с мочой на 46 % в группе больных с микроальбуминурией. Защитный эффект лизиноприла в данном исследовании можно косвенно объяснить воздействием на гиперперфузионный механизм повреждения сосудов сетчатки и почечных клубочков, а также органопротекторными антипролиферативными и антиоксидательными свойствами ингибиторов АПФ [28].

Однако отдадим должное авторам проекта, которые указали, что выводы относительно позитивного эффекта лизиноприла на прогрессирование ретинопатии должны быть дополнительно подтверждены до изменений в рекомендациях по клинической практике. Ведь в более ранних 3 клинических исследованиях не было получено достоверных различий при изучении влияния ингибиторов АПФ на ДР, в том числе и у нормотензивных больных с СД типа 1 [11, 19, 25].

Позже, но уже с комбинированным применением эналаприла и лозартана в исследовании Enalapril and Losartan in Type 1 Diabetes (RASS; NCT00143949) при анализе прогрессирования или первичного развития ДР (первичная конечная точка) были получены дан-

ные относительно редуцирования риска прогрессирования ДР на 65 % у больных СД типа 1 при назначении этих 2 препаратов [26].

В другом международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Diabetic REtinopathy Sandersantan Trials (DIRECT-1) первичной конечной точкой было развитие и прогрессирование ДР у больных СД типа 1 [9, 34]. Исследование продолжалось в течение 4 лет и завершилось в 2007 г. В качестве исследуемого препарата был предложен антагонист АТ1-рецепторов ангиотензина II кандесартан. Согласно целям исследования включение пациентов с СД типа 1 в программу DIRECT-1 шло по двум направлениям:

1) DIRECT-Prevent 1 — пациенты с СД типа 1 без ДР с уровнем АД \leq 130/85 мм рт.ст. (цель — первичная профилактика ДР);

2) DIRECT-Protect 1 — пациенты с СД типа 1 с непролиферативной ДР с уровнем АД \leq 130/85 мм рт.ст. (цель — торможение прогрессирования ДР).

Результаты исследования (кандесартан по сравнению с плацебо) заключались в следующем: риск первичного развития ДР снизился на 18 % для ДР II степени и на 35 % — для ДР III степени по шкале ETDRS. Но не было получено эффекта в отношении риска прогрессирования ДР. Впервые исследование продемонстрировало возможности регрессирования ДР у пациентов с СД типа 1. Исследование позволило положительно ответить на вопрос о возможности безопасного блокирования РАС с целью профилактики микрососудистых осложнений у больных СД с исходно нормальным уровнем АД. Эти данные подтвердили значение РАС, и в частности АТ II (независимо от его гипертензивного действия), в развитии патологического процесса на сосудах сетчатки при СД и позитивное влияние антагониста рецепторов ангиотензина II в предупреждении потери зрения больными СД типа 1 [2].

Таким образом, проведенные крупные рандомизированные исследования показали роль метаболического контроля, VEGF, внутриорганной РАС в патогенезе ДР, выявили определенные успехи применения ингибиторов АПФ, сартанов в лечении и профилактике ДР и нефропатии, что послужило основанием для включения последних в стандарт терапии СД типа 1 [8, 9, 26, 34].

При этом, с нашей точки зрения, надо учитывать тот факт, что эффект блокаторов РАС значительно более выражен именно при диабетической нефропатии, так как в почечном клубочке имеются приносящая и выносящая артериолы, являющиеся эффективной точкой приложения всех ингибиторов РАС. Ведь известно, что только диабетическая болезнь почек, а не ДР ограничивает продолжительность жизни больных СД типа 1. Тем не менее всем больным с СД типа 1, помимо мониторинга альбуминурии, необходимо периодически проходить обследование глазного дна и в случае наличия показаний отдавать предпочтение более современным и уже доступным методам лечения, в том числе с применением лазерной фотokoагуляции.

Конечно, нельзя обойти вниманием и самое современное так называемое eye-специфическое лечение ДР, пока еще не нашедшее своего широкого применения. Показано, что использование VEGF-нейтрализующих антител бевацизумаба и ранибизумаба улучшает остроту зрения у 25–30 % пациентов с СД, чье зрение находится под угрозой отека макулы, и потеря остроты зрения уменьшается у 1/3 больных [14, 18, 27]. Учитывая тот факт, что механизм VEGF-индуцированной сосудистой проницаемости включает в себя активацию изоформы классической протеинкиназы C, в частности протеинкиназы C β [30, 39], ее ингибирование рибоксистаурином снижает диабетический макулярный отек и уменьшает долю пациентов с устойчивой умеренной потерей зрения [12, 40].

В эксперименте ведутся работы по изучению влияния ω -3 полиненасыщенных жирных кислот на течение диабетической макро- и микроангиопатии у животных. Так, 12-недельное употребление докозагексаеновой кислоты предупреждало развитие оксидативного стресса, апоптоза и уменьшение толщины ядерных слоев сетчатки глаза, нарушения электроретинограммы у крыс с экспериментальным сахарным диабетом [43]. В другой работе применение ω -3 жирных кислот приводило к изменению жирно-кислотного состава мембран сетчатки, в результате чего препятствовало развитию дисфункции сетчатки на фоне стрептозотцин-индуцированного СД [44]. Описанные выше эффекты ω -3 кислот свидетельствуют о перспективности этих исследований в поиске дополнительных методов лечения ДР.

В целом отмеченное снижение распространенности и заболеваемости ДР и нарушения зрения за последние несколько десятилетий свидетельствует об улучшении управления гликемией, АД и коррекции липидного спектра крови [23]. Эти достижения стали результатом внедрения новых приборов для самоконтроля глюкозы в крови и инсулинотерапии, новых лекарственных средств (например, блокаторов РАС, сартанов, статинов и сахароснижающих препаратов), хирургических вмешательств (в том числе витрэктомия), повышения уровня информированности больных о необходимости интенсивного контроля гликемии и артериального давления, а также реализации образовательных и скрининговых программ [17, 26, 38, 41].

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 344 с.
2. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Блокада ренин-ангиотензиновой системы в профилактике и лечении диабетической ретинопатии: результаты исследования DIRECT // *Consilium Medicum*. — 2008. — Т. 10, № 9 (<http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/16023>).
3. Aldington S.J., Kohner E.M., Meuer S. et al. The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy:

- the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabetologia*. — 1995. — 38. — 437-44.
4. Aiello L.P., Wong J.S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications // *Kidney Int.* — 2000 Sep. — № 77 (Suppl.). — P. 113-9.
 5. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic Retinopathy // *Engl. J. Med.* — 2012. — 366. — P. 1227-1239.
 6. Batchelder T., Barricks M. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy // *Arch. Ophthalmol.* — 1995. — 113. — P. 702-705.
 7. Campbell D.J. The site of angiotensin production // *J. Hypertension*. — 1985. — № 3. — P. 199-207.
 8. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID study group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes Mellitus // *Lancet*. — 1998. — № 351. — P. 28-31.
 9. Chaturvedi N., Porta M., Klein R. et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials // *Lancet*. — 2008. — 372. — P. 1394-1402.
 10. Chase H.P., Garg S.K., Jackson W.E. et al. Blood pressure and retinopathy in type 1 diabetes // *Ophthalmology*. — 1990. — № 97. — P. 155-159.
 11. Chase H.P., Garg S.K., Harris S. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects: a two-year trial // *Ann. Ophthalmol.* — 1993. — 25. — P. 284-289.
 12. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial // *Arch. Ophthalmol.* — 2007. — 125. — P. 318-324.
 13. Grunwald J.E., Brucker A., Schwartz S.S. et al. Diabetic glycemic control and retinal blood flow // *Diabetes*. — 1990. — № 39. — P. 602-607.
 14. Harhaj N.S., Felinski E.A., Wolpert E.B. et al. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2006. — 47. — P. 5106-5115.
 15. Hirsch I.B., Brownlee M. Beyond hemoglobin A1c — need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications // *JAMA*. — 2010. — 303. — P. 2291-2292.
 16. Hovind P., Tarnow L., Rossing K. et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — 26. — P. 1258-1264.
 17. Hovind P., Tarnow L., Rossing K. et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *BMJ*. — 1998. — 317. — P. 703-713.
 18. Ishii H., Jirousek M.R., Koya D. et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor // *Science*. — 1996. — 272. — P. 728-731.
 19. Jackson W.E., Holmes D.L., Garg S.K. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and diabetic retinopathy // *Ann. Ophthalmol.* — 1992. — 24. — P. 99-103.
 20. Kempner J.H., O'Colmain B.J., Leske M.C. et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States // *Arch. Ophthalmol.* — 2004. — 122. — P. 552-563.
 21. Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy // Duh E., ed. *Diabetic retinopathy*. — Totowa, NJ: Humana, 2008. — P. 67-107.
 22. 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. — № 105. — P. 1801-1805.
 23. Klein R., Klein B.E. Are individuals with diabetes seeing better? A long-term epidemiological perspective // *Diabetes*. — 2010. — 59. — P. 1853-1860.
 24. Klein R., Lee K.E., Gangnon R.E., Klein B.E. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy // *Ophthalmology*. — 2010. — 117. — P. 63-70.
 25. Larsen M., Hommel E., Parving H.H., Lund-Andersen H. Protective effect of captopril on the blood-retina barrier in normotensive insulin-dependent diabetic patients with nephropathy and background retinopathy // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* — 1990. — 228. — P. 505-509.
 26. Mauer M., Zinman B., Gardiner R. et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — 361. — P. 40-51.
 27. Michaelides M., Kaines A., Hamilton R.D. et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2 // *Ophthalmology*. — 2010. — 117(6). — P. 1078-1086.
 28. Moravski C.J., Skinner S.L., Stubbs A.J. et al. The renin-angiotensin system influences ocular endothelial cell proliferation in diabetes: transgenic and interventional studies // *Amer. J. Pathol.* — 2003. — № 162. — P. 151-160.
 29. Nathan D.M., Zinman B., Cleary P.A. et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial / *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983–2005)* // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — 169. — P. 1307-1316.
 30. Nguyen Q.D., Shah S.M., Khwaja A.A. et al. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) study // *Ophthalmology*. — 2010. — 117. — P. 2146-2151.
 31. Nordwall M., Bojestig M., Arnqvist H.J., Ludvigsson J. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes — the Linköping Diabetes Complications Study // *Diabetologia*. — 2004. — 47. — P. 1266-1272.
 32. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of Diabetic Retinopathy Study findings // *Ophthalmology*. — 1978. — 85. — P. 82-105.
 33. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1 // *Arch. Ophthalmol.* — 1985. — 103. — P. 1796-1806.
 34. Sjolie A.K., Klein R., Porta M. et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2008. — 372. — P. 1385-1393.
 35. Sloan F.A., Belsky D., Ruiz D. Jr, Lee P. Changes in incidence of diabetes mellitus-related eye disease among US elderly persons, 1994-2005 // *Arch. Ophthalmol.* — 2008. — 126. — P. 1548-1553.
 36. Testa M.A., Puklin J.E., Sherwin R.S. et al. Clinical predictors of retinopathy and its progression in patients with

type 1 diabetes during CSII and conventional insulin treatment // *Diabetes*. — 1985. — № 34 (Suppl. 3). — P. 61-68.

37. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria // *Lancet*. — 1997. — 349. — P. 1787-1792.

38. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — 329. — P. 977-986.

39. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema // *Ophthalmology*. — 2010. — 117(6). — P. 1064-1077.

40. The PKC-DRS2 Group. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy // *Ophthalmology*. — 2006. — 113. — P. 2221-2230.

41. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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. — 352. — P. 837-853 [Erratum, *Lancet*. — 1999. — 354. — 602].

42. Wilkinson-Berka J.L., Tan G., Jaworski K., Miller A.G. Identification of a retina aldosterone system and the protective effects of mineralocorticoid receptor antagonism on retinal vascular pathology // *Circ. Res.* — 2009. — 104. — P. 124-133.

43. Arnal E., Miranda M., Johnsen-Soriano S. et al. Beneficial effect of docosahexanoic acid and lutein on retinal structural, metabolic, and functional abnormalities in diabetic rats // *Curr. Eye Res.* — 2009. — Vol. 34(11). — P. 928-938.

44. Yee P., Weymouth A.E., Fletcher E.L., Vingrys A.J. A Role for Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplements in Diabetic Neuropathy // *Inves. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2010. — Vol. 51(3). — P. 1755-1764.

Получено 23.08.12 □

Кирилюк М.Л.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТИПА 1 Огляд літератури та клінічних досліджень

Резюме. У статті представлені дані щодо епідеміології, класифікації, етіології та патогенезу діабетичної ретинопатії та результати клінічних випробувань з профілактики виникнення її розвитку діабетичної ретинопатії з використанням інгібіторів ренін-ангіотензинової системи і блокаторів судинного ендотеліального фактора росту (VEGF).

Ключові слова: діабетична ретинопатія.

Kirilyuk M.L.

Ukrainian Research Center of Endocrine Surgery and Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of MH of Ukraine, Kyiv, Ukraine

MEDICATION AND PREVENTION OF DIABETIC RETINOPATHY IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Review of the Literature and Clinical Trials

Summary. The survey provides the data on the epidemiology, classification, etiology and pathogenesis of diabetic retinopathy and the results of clinical trials for the prophylaxis of the incident and development of diabetic retinopathy using renin-angiotensin system inhibitors and vascular endothelial growth factor blockers.

Key words: diabetic retinopathy.