

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О
ПАТОГЕНЕЗЕ И НАПРАВЛЕНИЯХ ЛЕЧЕНИЯ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ
(ОБЗОР НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)**

Т.В.Олейник

*Донецкий национальный медицинский университет
им.М.Горького*

Сахарный диабет (СД) - одно из самых распространенных заболеваний, занимающих в структуре заболеваний неинфекционной природы третье место после сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Самая ранняя среди всех заболеваний инвалидизация, высокая смертность среди пациентов определили СД в качестве приоритета в национальных системах здравоохранения всех стран мира, закрепленного Сент-Винсентской декларацией [6,51]. В развитых европейских странах распространенность СД составляет 3-10 % от общего числа населения, а среди пожилых людей и лиц с факторами риска достигает 30 % от численности населения. Количество зарегистрированных больных СД в Украине к началу 2005 года превысило миллионную отметку и достигло 1 006 652 человек (около 2 % населения). Ежегодный прирост показателей распространенности СД в Украине достиг в 2005 году 3,9 %. Ю.О. Гайдаев указывает, что наибольшая частота СД наблюдается среди населения промышленных регионов нашей страны. Многие авторы обращают внимание на то, что реальная распространенность СД превосходит регистрируемую. Так в различных регионах Украины на каждого больного с установленным диагнозом СД приходится 2-2,5 человека с невыявленным СД [1, 11].

Одним из тяжелых проявлений сахарного диабета и ведущей причиной слабовидения и слепоты является диабетическая ретинопатия (ДР) [17,66]. Это обусловлено трудностями ранней диагностики, широким распространением и тяжестью исхода болезни. Также играет роль недостаточная эффективность существующих методов медикаментозной терапии этого заболе-

вания. Диабетическая ретинопатия рассматривается сегодня многими авторами не как осложнение, а как закономерный результат развития патологических изменений в микрососудистой сети сетчатки у больных СД [29,30,38].

Прогрессирование диабетической ретинопатии, как правило, происходит последовательно - от небольших начальных проявлений, характеризующихся повышенной проницаемостью ретинальных сосудов (непролиферативная ретинопатия), до изменений, связанных с окклюзией сосудов (препролиферативная ретинопатия), а затем до наиболее тяжелой стадии диабетического поражения сетчатки, которая характеризуется разрастанием новообразованных сосудов и фиброзной ткани (пролиферативная ретинопатия) [8]. При СД повышается проницаемость базальной мембраны капилляров, что приводит к накоплению в ней белков (фибронектина, плазминогена, ?2-макроглобулина), которые в норме циркулируют в кровеносном русле. В сетчатке повышается интенсивность метаболических процессов, которые происходят в основном за счет повышения концентрации глюкозы. Наблюдаемая гипоксия и повышенное содержание глюкозы тормозит аэробную fazу окисления, усиливает гликолиз и снижает эффективность энергетического обмена [34]. Это приводит к накоплению побочных продуктов обмена (пирувата, лактата) в сетчатке и в задних слоях стекловидного тела, обусловливая возникновение местного ацидоза который оказывает неблагоприятное влияние как на ретинальную гемоциркуляцию, так и на метаболизм. Определенная роль в развитии ДР принадлежит пигментному эпителию [61, 68]. Пигментный эпителий и мембрана Бруха ограничивают удаление продуктов патологического ретинального метаболизма (молочная кислота, факторы роста, распадающиеся геморрагии и фибрин) в хориоидальную циркуляцию. Также клетки ретинального пигментного эпителия в условиях ишемии секретируют несколько проангийогенных цитокинов. Эти цитокины могут влиять на пролиферативную способность эндотелиальных клеток как непосредственно, так и опосредованно системой гемостаза [31,36].

Наиболее характерным и ранним офтальмологическим проявлением диабетической ретинопатии являются микроаневризмы и неравномерное расширение капиллярных стенок сетчатки [40].

Микроаневризмы представляют собой цилиндрические выпячивания и расширения капиллярных стенок. Они располагаются в венозных капиллярах сетчатки на границе неперфузируемых зон, поэтому этот процесс можно рассматривать как ответ на локальную ишемию. Расширение капилляров является не только истинным, анатомическим (оно наиболее выражено в зонах отсутствия перицитов), но частично и функциональным - в ответ на увеличение кровотока. При этом может образоваться диабетический макулярный отек, что является наиболее частой причиной ухудшения зрения при диабете [29, 70].

При прогрессировании ДР сосудистые изменения проявляются уже выраженным расширением капилляров с локальным тромбированием и образованием соединений между артериолами и венулами. Закупорка ретинальных капилляров приводит к ишемии с индукцией преретинальной неоваскуляризации. Конечная стадия пролиферативной ретинопатии характеризуется кровоизлияниями в стекловидное тело, что приводит к значительным изменениям зрительных функций [35, 54].

В настоящее время знания о патогенезе диабетических осложнений приобрели более четкий характер, и в качестве ведущих механизмов развития ДР рассматриваются повреждения белков, которые обладают катализитическими и регуляторными функциями. Следствием инсулиноведостаточности является снижение активности фермента гликогенсинтетазы, который катализирует превращение глюкозы в гликоген в печени, мышцах и нервных тканях. Второй фермент, имеющий отношения к инсулину, - глюкокиназа, катализирующая фосфорилирование глюкозы [24, 44]. Это является обязательным условием ее последующего метabolизма и при недостатке инсулина скорость реакции существенно снижается.

В концентрации превышающей 7 ммоль/л (>130 мг %) в крови, глюкоза оказывает неблагоприятное действие на организм. Высокий уровень глюкозы вызывает лавину метаболических нарушений как внутри клетки, так и в экстракеллюлярном пространстве [4, 60].

Во-первых, повышенная концентрация глюкозы в инсулинезависимых клетках (перицитах, эндотелиоцитах) вызывает активацию

альдозоредуктазы, фермента, который восстанавливает глюкозу до спирта сорбитола и фруктозы. Существует прямая зависимость между степенью выраженности ретинопатии и содержанием альдозоредуктазы в сетчатке. Избыток сорбитола накапливается внутри клеток (в том числе перицитов), поскольку он не может дифундировать через клеточные мембранны. В связи с отсутствием в большинстве тканей и органов фермента сорбитолдегидрогеназы эти вещества становятся балластом для клеток. Накопление в клетках сорбитола, обладающего большой осмотической силой приводит к повышению осмотического давления. Сорбитоловая гиперосмолярность стенок сосудов вызывает накопление воды и ионов Na^+ с одновременной потерей ионов K^+ . Набухание клеток проявляется как отек сосудистой стенки, который, в свою очередь, сопровождается гипоксией тканей. Полагают, что этот механизм играет существенную роль в гибели перицитов, нарушении функции капиллярного эндотелия и его частичной утрате [1, 14].

Хроническая гипергликемия является причиной гликозилирования белков - связывания молекулы глюкозы с белком без участия фермента, приводящее к последовательности сложных биохимических превращений с формированием сложных структур, известных, как продукты конечного гликозилирования (ПКГ). Накопление ПКГ, инициирует каскад последовательных морфологических и структурных изменений в стенках сосудов. Это существенно изменяет свойства белков, в особенности длительно живущих (коллагена и др.), которые ответственны за многие функциональные свойства базальной мембранны, включая проницаемость сосудистой стенки, функцию "сита" и другие. Так гликированный коллаген сорбируется на свою поверхность в 3 раза больше липопротеидов низкой плотности [13]. Избыточное накопление на таких белках продуктов конечного гликозилирования приводит к нарушению проницаемости сосудистой стенки, накоплению во внесосудистом матриксе гликозилированных альбумина и иммуноглобулинов. Такие комплексы становятся "чужеродными" для организма и это вовлекает в процесс иммунокомпетентные клетки. Кроме того, белки, содержащие ПКГ, взаимодействуют с рецепторами макрофагов, которые в ответ на это синтезируют цитокины, в том числе интерлейкин-1. Это ин-

сулиноподобный фактор роста-1, который способствует пролиферации клеток сосудистой стенки и матрикса [55].

Также гликирование снижает активность некоторых ингибиторов протеаз, ферментов антиоксидантной защиты [10]. При взаимодействии с рецепторами эндотелиальных клеток ПКГ способствует повышенному синтезу в них таких клеточных факторов, как например, эндотелин-1, который является мощным вазоконстрикторным фактором, приводящим к местному тромбозу [25]. При этом в эндотелиальных клетках снижается синтез простациклина, в тромбоцитах увеличивается синтез тромбоксана. Изменяется соотношение простациклина и тромбоксанов в сторону увеличения последних, что является дополнительной причиной нарушения микроциркуляции, повышенного тромбообразования. Как следствие описанных изменений развивается синдром диффузного внутрисосудистого свертывания. Возрастает также количество гликогемоглобина, который вместе с другими ПКГ является одним из важных факторов патогенеза сосудистых осложнений диабета [47, 57]. Гликозилирование гемоглобина оказывает влияние на его сродство к кислороду, что считается главным механизмом гипоксического состояния ткани при диабете.

Помимо этого, дополнительным компонентом, участвующим в патогенезе сосудистых изменений при СД является дислипидемия. Для нее характерны не только количественные изменения различных липидов (повышение уровня холестерина, липопротеидов низкой и средней плотности, триглицеридов), но их качественное различие (изменения размеров, плотности) [65]. У пациентов с непролиферативной ДР отмечается увеличение уровня холестерина, бета-липопротеидов и триглицеридов. Кроме того, существует прямая зависимость между степенью нарушения липидного обмена и стадией ДР [32].

Одним из патогенетических факторов развития СД является чрезмерная активация процессов свободнорадикального окисления. В данное время этот процесс рассматривают в качестве универсального механизма, который объединяет основные биохимические пути токсичного влияния гипергликемии на организм. Образующиеся свободные радикалы вступают во взаимодействие с фосфолипидами клеточных мембран, в результате чего происхо-

дят структурные изменения мембран, отмечается обеднение фосфолипидами, нарушение проницаемости, потеря эластических свойств вплоть до разрушения мембран [46].

Для СД II типа особенно характерна активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с последующим накоплением свободных радикалов, увеличением содержания липоперекисей и снижением природных антиоксидантных возможностей организма. Окислительный стресс при сахарном диабете может быть следствием ряда различных механизмов: а) повышенного образования реактивных оксидантов при окислении как самих углеводов, так и углеводов, комплексирующихся с различными белками; б) в результате аутоокисления жирных кислот в триглицериды, фосфолипиды и эфиры холестерина; в) снижения активности антиоксидантной системы в организме, которая представлена глютатионом, глютатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами А, Е и С и другими антиоксидантами (таурином, каротином, мочевой кислотой); г) нарушением ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов и снижением активности глиоксалазы. Кроме того, ишемия и гипоксия тканей, наблюдавшиеся при СД, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях [37, 41].

У больных СД происходит интенсификация ПОЛ в сетчатке и пигментном эпителии с образованием избыточного количества свободных радикалов. Это приводит к дестабилизации и последующему разрушению клеточных элементов. При этом наибольшая интенсивность ПОЛ наблюдается в рецепторном слое сетчатки. Впоследствии растворимые продукты ПОЛ диффундируют во внутренние слои сетчатки и обнаруживаются во внутреннем симпатическом слое и слое ганглиозных клеток [18]. При СД отмечается повреждение окислительно-восстановительных систем, обеспечивающих регенерацию связанных антиоксидантов [46, 59].

Окислительный стресс в настоящее время рассматривается как один из ведущих механизмов нарушений в эндотелии микрососудов при сахарном диабете. При этом в качестве пусковых метаболических нарушений, приводящих к поражению сосудистой, не-

рвной и других тканей организма, рассматривается повышенный уровень не только глюкозы, но и целого ряда метаболитов углеводно-фосфорного и липидного обменов. К числу подобных метаболитов в первую очередь относятся ацетоацетат, метилглиоксаль, диацилглицерин, сорбитол, дезоксиглюкоза и другие [49].

В настоящее время в качестве основных патохимических метаболитов рассматриваются ранние (соединения глюкозы с белками и оксоальдегиды - метилглиоксаль) и конечные продукты неферментативного гликозирования белков, липидов, нукleinовых кислот. В изучении молекулярных основ этого процесса достигнут значительный прогресс. [38, 69].

У больных СД отмечается резкое снижение Cu, Zn-супероксиддисмутазы (СОД), что позволяет объяснить значительное увеличение концентрации супероксидного аниона в их крови. В свою очередь этот анион радикал генерирует другие оксиданты: синглетный кислород, гидроксильный радикал, восстанавливаясь в относительно стабильное соединение - перекись водорода, которое в комплексе с миелопероксидазой и анионом хлора образует мощную окислительную систему [37, 49].

Повышение концентрации метаболитов не только отрицательно оказывается на общем состоянии веществ, но и вызывает нарушение регуляции обмена и функций клеток. Основным механизмом нарушения этой регуляции при СД считается активация внутриклеточной протеинкиназы С (ПКС) [58].

Фермент ПКС является ключевым звеном, участвующим в формировании и поддержании, как внутриклеточного гомеостаза, так и функциональной активности клеток. ПКС представляет собой обширное семейство изоформ ферментных белков, которые играют фундаментальную роль в передаче сигналов в клетках посредством фосфорилирования и модификации ферментов, рецепторов, факторов транскрипции и киназ. Активация ПКС влияет на генную транскрипцию и транспорт ионов. Различные изоформы фермента функционируют как медиаторы, а так же как ингибиторы действия инсулина [22, 43]. Важным моментом, раскрывающим роль ПКС в состоянии сосудов сетчатки при ДР, можно считать угнетающее действие этого фермента на экспрессию синтетазы оксида азота. Оксид азота является эндотелиаль-

ным фактором релаксации, который предотвращает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию. При этом оксид азота также является мощным вазодилататором и на ранних стадиях патологического процесса его синтез увеличивается. Это позволяет объяснить повышение кровотока, так как биохимические нарушения, связанные с избытком глюкозы, приводят к метаболическому дисбалансу, вызывающему изменения, подобные тем, которые возникают при гипоксии [15]. Также установлено, что активация ПКС повышает сократимость сосудов и уменьшает скорость кровотока в сетчатке. Это происходит по причине повышения экспрессии эндотелина-1 активированной ПКС. В результате, снижение кровотока в ретине приводит к гипоксии, которая является одним из мощных факторов, инициирующих процессы ангиогенеза при пролиферативной форме [33].

Кроме того, активация ПКС повышает продукцию экстрацеллюлярного матрикса и экспрессию трансформирующего фактора роста, что приводит к повышению скорости синтеза фибронектина, ламина, IV и VI типов коллагена и утолщению основных мембран капилляров [42, 45].

Анализируя рассматриваемые механизмы диабетических осложнений, становится понятным, почему при СД поражаются преимущественно ткани ретины и почек. Это происходит по причине тканевой специфиности обмена веществ и, в частности, вследствие высокой чувствительности ПКС в указанных тканях к повышенной концентрации глюкозы [2, 48].

В развитии ангиоретинопатии при СД наряду с метаболическими нарушениями большое значение имеют также реологические, гормональные и иммунные факторы [21, 27].

При дальнейшем развитии процесса метаболических изменений в эндотелии, кровоток в сетчатке уменьшается. Это приводит к формированию ишемических фокусов сетчатки в сочетании с зонами повышенной перфузии. При этом в зонах повышенной циркуляции крови создаются условия, которые способствуют расширению капилляров и вен, образованию микроаневризм, нарушению гематоретинального барьера [63]. Формирование зон пониженного кровообращения служит пусковым механизмом в развитии патологического ретинального ангиогенеза [3, 12]. Такие но-

вообразованные сосуды в большей степени, чем нормальные, склонны повреждению, что приводит к ретинальным кровоизлияниям, а также к кровоизлияниям в стекловидное тело [9, 52].

Несмотря на патогенетическую сложность, механизмы, связывающие гипергликемию с отдельными биохимическими и физиологическими нарушениями при развитии диабетических осложнений, определяют наиболее существенные потенциальные мишени для новых терапевтических вмешательств. Можно предположить, что для предотвращения или лечения диабетических осложнений вообще, и диабетической ретинопатии, в частности, важно выделить патогенетические факторы, воздействие на которые позволит достичь клинического эффекта [20, 51].

Медикаментозное лечение ДР представляет собой в основном комбинированное применение нескольких групп препаратов с различным механизмом действия [24, 62]. На основании приведенных данных о метаболических механизмах развития диабетической ретинопатии можно считать перспективным в плане разработки эффективных методов ее лечения - дальнейший поиск путей коррекции патогенных продуктов метаболизма и, в частности, ингибиторов ПКС [23, 26]. Также установлена перспектива использования при лечении ДР препаратов антиоксидантного действия [50, 56]. Включение этих препаратов дополнительно к традиционной терапии у больных ДР способствует снижению выраженности признаков метаболической интоксикации, активности ПОЛ. Одновременно отмечается нормализация активности ферментов антиоксидантной защиты - каталазы и супероксиддисмутазы [7, 39]. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) является одним из многообещающих направлений в лечении осложнений сахарного диабета, так как позволяет одновременно воздействовать на артериальную гипертензию, диабетическую нефропатию и ретинопатию [16, 39].

Еще одним многообещающим направлением терапии ретинопатии, являются прямые ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов, которые, как считают, запускают патологический рост сосудов сетчатки [58]. Два препарата - ranibizumab (Lucentis) и regaptanib (Macugen) - для интравитреального введения в настоящее время применяются для лечения субретинальной неоваску-

ляризации при старческой макулодистрофии [19, 67]. Для лечения диабетического макулярного отека все шире используется интравитреальное введение стероидов. В литературе имеется также целый ряд публикаций, указывающих на положительный эффект применения пептидных биорегуляторов в лечении диабетической ретинопатии. Полипептиды выделяли из сетчатки (ретилин, ретиналамин), коры головного мозга (кортексин) [29]. Также при лечении ДР патогенетически обоснованным является применение иммуномодуляторов [28].

Однако, как существовавшие ранее, так и предложенные в последнее время, новые способы терапевтического лечения ДР пока не в состоянии заменить лазерную коагуляцию а у некоторых больных витреоретинальную хирургию [53]. Изучение патогенеза, клинических проявлений диабетической ретинопатии, возможностей её лечения и профилактики является предметом повышенного внимания ученых всего мира. Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что медикаментозное лечение ДР в настоящее время представляет собой в основном комбинированное применение нескольких групп препаратов, различающихся по механизму действия. Несмотря на патогенетическую сложность развития осложнений СД существуют механизмы, определяющие наиболее существенные звенья метаболизма, нарушение которых способствует развитию этих осложнений, в том числе и диабетической ретинопатии [1, 5, 64].

Литература

1. Алифанова Т. А. Диабет и проблема инвалидности / Т.А. Алифанова, Н.Н. Кушнир // Тезисы 2-ой междунар. науч. конф. офтальмологов Причерноморья. - Одесса, 2004. - С. 124.
2. Архипова М. М. L-аргинин в слезной жидкости больных с диабетической ретинопатией и возможная роль оксида азота в патогенезе ишемии сетчатки / М. М. Архипова, В. В. Нероев, Л. А. Баратова // Вестн. офтальмол. - 2000. - № 2. - С. 23-25.
3. Балаболкин М. И. Микроангипатия - одно из сосудистых осложнений сахарного диабета / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // Consilium medicum. - 2000. - Т. 2, № 5. - С. 67-72.
4. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета (лекция)

/ М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова // Терапевт. архив. - 2000. - Т. 73, № 4. - С. 3-8.

5. Балашова Л. М. Морфологические особенности и иммуногемостатические механизмы развития диабетической ретинопатии / Л. М. Балашова // Вестник офтальмол. - 1999. - № 5. - С. 45-47.

6. Бездетко П. А. Эпидемиология и частота сахарного диабета и диабетической ретинопатии / П. А. Бездетко, Е. В. Горбачева // Международный эндокринологический журнал. - 2006. - Т. 4, № 6. - С. 37-45.

7. Боднар П. Н. Новый украинский препарат "Эрбисол" в лечении сахарного диабета / П. Н. Боднар, Н. И. Лопушенко // Журн. АМН України. - 1999. - Т. 5, № 1. - С. 67-78.

8. Веселовская З. Ф. Осложнения сахарного диабета со стороны органа зрения / З. Ф. Веселовская // Практична ангіологія. - 2006. - № 3. - С. 56-58.

9. Веселовская З. Ф. Современные аспекты офтальмоэндокринологии / З. Ф. Веселовская, М. Е. Салюта // Современные аспекты сосудисто-эндокринных заболеваний органа зрения: Матер. 1-ой Межд. конф. - Кіїв, 2000. - С 130-132.

10. Гаджиев Р. В. Влияние некоторых интраокулярных факторов и перекисного окисления липидов на течение диабетической ретинопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.08 "Офтальмология" / Р. В. Гаджиев. - М., 1985. - 18 с.

11. Гайдаєв Ю. О. Стан ендокринологічної служби України та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / Ю. О. Гайдаєв // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2006. - № 2. - С. 9-14.

12. Глазные проявления диабета / [Бржеский В. В., Измайлова А. С., Залевская А. Г. и др.]; под ред. Л. И. Балашевич. - СПб: Издательский дом СПБМАПО, 2004. - 382 с.

13. Гогина И. Ф. Состояние энергетического обмена при диабетической ангиопатии / Д. П. Гордий // Офтальмол. журнал. - 1989. - № 2. - С. 96-98.

14. Гогіна І. Ф. Патогенетичні аспекти діабетичних ангіо-, ретіно-, нефропатій та їх корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.01.08 "Офтальмологія" / І. Ф. Гогіна. - Одеса, 1995. - 32 с.

15. Данилова О. И. Цукровий діабет, діабетична ангіоретінопатія та діабетична катаракта в учасників ліквідації наслідків катастрофи на ЧАЕС (результати клініко-епідеміологічних досліджень) / О. И. Данилова, П. А. Федирко // Ендокринологія. - 2000. - № 2. - С. 138-145.

16. Досвід клінічного застосування препаратору "Гемокорд" в офтальмологічній практиці / Г. Ю. Венгер, А. М. Солдатова, Н. А. Ульянова [та ін.] // Трансплантуологія. - 2003. - Т. 4, № 1. - С. 7-9.

17. Дудникова Л. К. Критерий прогноза диабетической ретинопатии / Л. К. Дудникова, Н. С. Зайцева, Н. Б. Смирнова // Офтальмохирургия. - 1994. - № 2. - С. 25-28.

18. Ефимов А. С. Клиническая диабетология / А. С. Ефимов, Н. А. Скробонская. - Киев: Здоровье, 1998. - 320 с.

19. Ефимов А. С. Перекисное окисление липидов в эритроцитах больных сахарным диабетом с диабетоннагиопатиями / А. С. Ефимов, В. Г. Науменко // Пробл. эндокринологии. - 1985. - № 1. - С. 6-9.

20. Ефремова Л. Л. Применение препарата системной энзимотерапии в обезвреживании липидов в эритроцитах больных сахарным диабетом / Л. Л. Ефремова. - Ростов-на-Дону, 2000. - 24 с.

21. Завгородняя Н. Г. Изменения на глазном дне после факоэмультсионной катаракты с имплантацией ИОЛ у больных сахарным диабетом / Н. Г. Завгородняя, Е. О. Костровская // Матер. науч.-практ. конф. офтальмол. "Філатовські читання". - Одесса, 2009. - С. 61-62.

22. Зайдуллин И. С. Активированная аутоплазма в лечении диабетической ретинопатии / И. С. Зайдуллин // Мат. 7-го съезда офтальмол. России. - М., 2000. - С. 437-438.

23. Зуєва Н. В. Особливості метаболічних порушень у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на цукровий діабет II типу / Н. В. Зуєва, Т. І. Геращенко, Л. О. Метелиця // Ендокринологія. - 1999. - Т. 4, № 2. - С. 141-145.

24. Козлов С. А. Влияние комплексной терапии с эмоксипином на течение диабетической ретинопатии / С.А.Козлов, Б.С. Хышкінцев, Н.А.Логунов // Вестн. офтальм. - 2003. - № 2. - С.28-30.

25. Косанович М. А. Альтернативные возможности в терапии диабетической ретинопатии / М. А. Косанович // Офтальмол. журн. - 1992. - № 4. - С. 244-246.

26. Крученков О. А. Клинические эффекты препаратов тромболитического действия и эмоксипина у больных диабетической ретинопатией / О. А. Крученков, В. Ю. Евграфов. - М., 2001. - Деп. В ГЦМБ 03.09.01, № Д-268672. - 10 с.

27. Ли Л. С. Клинико-иммунологическая характеристика и прогнозирование диабетической ретинопатии: автореф. дисс. на соискание уч. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.08 "Офтальмология" / Л. С. Ли. - Моск. НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. - М., 1990. - 21 с.

28.Логай И. М. Иммунные и метаболические нарушения в патогенезе диабетических ретинопатий / И. М. Логай, О. М. Петруня // Актуальные вопросы офтальмологии: Матер. Юбилейной Всероссийской науч.-практ. конференции, посвященной 100 летию Московской городской глазной больницы В.А. и А.А. Алексеевых. - М., 2000. - Ч. 1. - С. 266-268.

29.Науменко В. А. Изменение толщины сетчатки макулярной области (по данным оптической когерентной томографии) после экстракции катаракты у больных, страдающих сахарным диабетом II типа, и у больных возрастной катарактой / В. А. Науменко, К. В. Мартопляс, С. К. Дмитриев // Матер. науч.-практ. конф. офтальмол. "Філатовські читання". - Одеса, 2009. - С. 67-68.

30.Нестеров А. П. Диабетические поражения органа зрения / А. П. Нестеров // Актуальные проблемы эндокринологии: Тез. докл. III Всероссийского съезда эндокринологов. - М., 1996. - С. 48-79.

31.Опыт применения препарата диквертин в клинической практике у больных с диабетической ангиопатией / Т. М. Скуратова, В. Г. Ульданов, В. В. Золотавин [и др.] // Офтальмология Якутии на рубеже веков: Материалы науч.-практ. конф. офтальмологов, посвященной 75-летию службы. - Якутск, 2000. - С. 130-131.

32.Пасечникова Н. В. Характер поражения органа зрения у больных сахарным диабетом в Украине по данным обращаемости в институте глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова АМН Украины / Н. В. Пасечникова, С. К. Дмитриев, В. А. Науменко [и др.] // Офтальмол. журн. - 2008. - № 1. - С. 47-49.

33.Пат. №2157154 Россия, МКИ A61F9/00, A61K35/30, A61K35/44 Способ лечения диабетической ретинопатии: Пат. №2157 154 Россия, МКИ A61F9/00 В. Х. Хавинсон, С. В. Трофимова, В. М. Хокканен (Россия); №2157154; Заявл. 26.01.1999; Опубл. 10.10.2000; Бюл. № 28. - 18 с.

34.Петруня А. М. Использование комбинации глазных капель и внутривенных инъекций препарата "липофлавон" у больных непролиферативной диабетической ретинопатией и его влияние на показатели системного иммунитета / А. М. Петруня, А. В. Спектор // Офтальмол. журн. - 2007. - № 4. - С. 13-16.

35.Применение флавоноидных антиоксидантов в комплексном лечении больных с перipherическими витреохориоретинальными дистрофиями и дистрофической отслойкой сетчатки / М. И. Каражеева, Е. О. Саксонова, Г. И. Клебанов [и др.] // Вестник офтальмол. - 2004. - № 4. - С. 14-17.

36.Роль цитокинов ангиогенеза в развитии диабетической ретинопатии / Аль Санбари Азиз Мухамед, И. Д. Скрипниченко, Е. В. Антоненко [и др.] // Научный вестник Нац. мед. унив. им. А.А. Богомольца. "Актуальные вопросы глаукомы и нейроофтальмологии". - 2008. - № 20. - С. 17-20.

37.Сакало Е. А. Применение тактива и продигиозина в комплексном лечении больных диабетической ретинопатией / Е. А. Сакало // Офтальмол. журнал. - 1988. - № 4. - С. 204-207.

38.Тронько Н. Д. По материалам 42-го конгресса Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета / Н. Д. Тронько, В. Л. Орленко // Здоров'я України. - 2006. - № 21. - С. 210-211.

39.Тронько Н. Д. Современные проблемы диабетологии / Н. Д. Тронько // Журнал АМН України. - 2000. - Т. 6, № 3. - С. 460-470.

40.Хавинсон В. Х. Биорегуляторные пептиды в лечении диабетической ретинопатии / В. Х. Хавинсон, С. В. Трофимова // VII съезд офтальмологов России. Тез. докл. Ч. 1. - М., 2000. - С. 335.

41.Янгиеva Н. Р. Интегральная оценка факторов риска диабетической ретинопатии у больных инсулинзависимым сахарным диабетом / Н. Р. Янгиеva // Материалы 7-го съезда офтальмологов России. - М., 2000. - Ч. 1. - С. 512.

42.A protein kinase C-beta-selective inhibitor ameliorates neural dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats / J. Nakamura, K. Kato, Y. Hamada [et al.] // Diabet. - 1999. - V. 48, № 9. - P. 2090-2095.

43.Aiello L. P. The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema // Surv. Ophthalmol. - 2002. - № 47, suppl 2. - P. S263-S269.

44.Alkaline phosphatase activity in chronic streptozotocin-induced insulin deficiency in the rat: effect of insulin replacement / S. Hough, L. V. Avioli, S. I. Teitelbaum, M. D. Fallon // Metabolism. - 1981. - V. 12, № 1. - P. 190-194.

45.Archer D. B. Diabetic retinopathy: some cellular, molecular and therapeutic considerations / D. B. Archer // Eye. - 1999. - № 13 (4). - P. 497-523.

46.Braunlinch H. Glutathione status, lipid peroxidation and kidney function in streptozotocin diabetic rats / H. Braunlinch, F. Marx, G. Stein // Exp. Toxicol. Pathol. - 1994. - V. 46. - P. 143-147.

47.Caldwell R. B. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress / R. B. Caldwell, M. Bartoli, M. A. Behzadian [et al.] // Curr. Drug. Targets. - 2005. - V. 6, № 4. - P. 511-524.

48.Chemokines in proliferative diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy / A. M. Abu El-Asrar, S. Struyf, D. Kangave [et al.] // Eur. Cytokine Netw. - 2006. - V. 17, № 3. - P. 155-165.

49. Chew E.Y. Results after lens extraction in patients with diabetic retinopathy: early treatment diabetic retinopathy study report number 25 / E. Y. Chew, W. E. Benson, N. A. Remaley // Archives of ophthalmology. - 2000. - Vol. 117 (12). - P. 1600-1606.
50. Comparison of serum NO, TNF-alpha, IL-1beta, sIL-2R, IL-6 and IL-8 levels with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus / S. Doganay, C. Evereklioglu, H. Er [et al.] // Eye. - 2002. - Vol. 16, № 2. - P. 163-170.
51. Deb N. Screening for diabetic retinopathy in France / N. Deb, G. Thuret, B. Estour // Diabetes Metab. - 2004. - № 30 (2). - P. 140-145.
52. Denninghoff K. R. Retinal imaging techniques in diabetes / K. R. Denninghoff, M. H. Smith, L. Hillman // Diabetes Technol Ther. - 2000. - № 2 (1). - P. 111-113.
53. Effect of panretinal photocoagulation on choroidal circulation in the foveal region in patients with severe diabetic retinopathy / A. Takahashi, T. Nagaoka, E. Sato [et al.] // Br. J Ophthalmol. - 2008. - Vol. 92. - P. 1369-1373.
54. Elevated von Willebrand factor antigen predicts deterioration in diabetic peripheral nerve function / M. E. Plater, I. Ford, M. T. Dent [et al.] // Diabetologia. - 2003. - Vol. 39. - P. 336-343.
55. Elner S. G. Interferon-induced protein 10 and interleukin 8. C-X-C chemokines present in proliferative diabetic retinopathy / S. G. Elner, R. Strieter, Z. M. Bian // Arch. Ophthalmol. - 1998. - V. 116, 12. - P. 1597-1601.
56. Engerman R.L. Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control / R. L. Engerman, T. S. Kern // Diabetes. - 1987. - V. 36, № 7. - P. 808-812.
57. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy / R. Clein, B. E. Klein, S. E. Moss [et al.] // JAMA. - 1988. - V. 260, № 19. - P. 2864-2871.
58. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes proliferative diabetic retinopathy / A. P. Adamis, J. Miller, M. Bernal [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 1999. - V. 118, № 4. - P. 445-450.
59. Kunisaki M. Vitamin E treatment prevents diabetes-induced abnormality in retinal blood flow via the diacylglycerol protein kinase C pathway / M. Kunisaki, S-E. Bursell, A.C. Clermont // Am. J. Physiol. - 1995. - V. 269. - P. E239-E246.
60. Little H. Diabetic retinopathy / H. Little. - New-York: Thieme, 1983. - 396 p.
61. Loss of the antiangiogenic pigment epithelium-derived factor in patients with angiogenic eye disease / J. Spranger, M. Osterhoff, M. Reimann [et al.] // Diabetes. - 2002. - Vol. 50, № 12. - P. 2641-2645.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

62. Normalization of retinal blood flow in diabetic rats with primary intervention using insulin pumps / A. C. Clermont, M. Brittis, T. Shiba [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1998. - Vol. 35. - P. 981-990.

63. Regulation of retinal hemodynamics in diabetic rats by increased expression and action of endothelin-1 / C. Takagi, S. E. Bursell, Y. W. Lin [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1999. - Vol. 37. - P. 2504-2518.

64. Shiba T. Relationship Between Diabetic Retinopathy and Sleep-Disordered Breathing / T. Shiba, Y. Sato, M. Takahashi // Am. J Ophthalmol. - 2009. - Vol. 148. - P. 1017-1021.

65. Su D. H. Diabetic retinopathy and serum lipids / D. H. Su, K. T. Yeo // Singapore Med. J. - 2000. - № 41 (6). - P. 295-297.

66. The Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) programme // Diabetes & Metabolism. - 2001. - Vol. 27, s. 2. - P. 24.

67. The TIMAD Study Group. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy // Arch. Ophthalmol. - 1990. - Vol. 108. - P. 1577-1583.

68. Unbalanced vitreous level of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy / N. Ogata, M. Nishikawa, T. Nishimura [et al.] // Am. J. Ophthalmol. - 2002. - Vol. 134, № 3. - P. 348-353.

69. VEGF localisation in diabetic retinopathy / M. Boulton, D. Foreman, G. Williams [et al.] // Br. J. Ophthalmol. - 1998. - V. 82. - P. 561-568.

70. Wipf J. E. Ophthalmologic emergencies in the patient with diabetes / J. E. Wipf, D. S. Paauw // Endocrinol Metab. Clin. North. Am. - 2000. - № 29 (4). - P. 813-829.

Резюме

Олейник Т.В. Современные представления о патогенезе и направлениях лечения диабетической ретинопатии.

Приведен обзор научной литературы по вопросу патогенеза диабетической ретинопатии и основных направлениях в её лечении.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет.

Резюме

Олейник Т.В. Сучасні уявлення про патогенез і напрями лікування діабетичної ретинопатії.

Наведено огляд наукової літератури з питання патогенезу діабетичної ретинопатії та основні напрямки в її лікуванні.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цукровий діабет.

Summary

Oleynik T.V. Modern pictures of the pathogenesis and directions of treatment diabetic retinopathy.

A review of scientific literature on the pathogenesis of diabetic retinopathy and the main directions in its treatment.

Key words: diabetic retinopathy, diabetes mellitus.

Рецензент: д. мед. н., проф. А.М. Петруня

Екологічні проблеми експериментальної та клінічної медицини