

С.В. Сдобникова, С.С. Махотин, Л.Е. Сдобникова

## **К ВОПРОСУ О НЕОБХОДИМОСТИ СОЗДАНИЯ НОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ**

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», г. Москва*

В настоящее время имеются ощущимые сложности при систематизации результатов исследований, посвященных изучению ангиогенеза при диабетической ретинопатии (ДР), в связи с отсутствием классификации, отражающей варианты развития данного процесса.

Цель исследования – разработать классификацию стадий развития патологического ангиогенеза при диабетической ретинопатии.

В основу данного исследования положен анализ результатов наблюдения за течением диабетического поражения сетчатки у пациентов отделения витреоретинальной патологии ФГБНУ НИИ глазных болезней и офтальмологического отделения 52-й городской клинической больницы г. Москвы с 1993 года по настоящее время.

Важной особенностью ДР, которую с нашей точки зрения необходимо учитывать, является обратимость поражения сосудистой системы сетчатки при сахарном диабете (СД) на всех стадиях, включая пролиферативную. Стойкая ремиссия диабетической ретинопатии может возникать после лечения (панретинальной лазеркоагуляции сетчатки или витрэктомии), а также «спонтанно» при отсутствии лечебных мероприятий, принятых в офтальмологической практике. В связи с возможностью наступления ремиссии на разных этапах ангиогенеза корректное клиническое и патоморфологическое его исследование невозможно без учета стадии развития в каждом конкретном случае. При оценке факторов риска прогрессирования ПДР необходимо учитывать, что ее эволюция может происходить в 2-х направлениях: фазы развития и как фазы регресса. Каждую из этих фаз мы сошли целесообразным подразделить на стадии. При этом в первом случае дает возможность исследовать стадии развития ангиогенеза и особенности строения неососудов на каждой из них, во втором – стадии его инволюции. Предложенная нами классификация представляется удобной для констатации как клинической, так и патоморфологической стадии эволюции новообразованной ткани. Каждая стадия имеет короткое обозначение и простую расшифровку.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, классификация, стадии ангиогенеза.

S.V. Sdobnikova, S.S. Makhotin, L.E. Sdobnikova

## **TO THE QUESTION OF NECESSITY OF CREATING A NEW CLASSIFICATION OF PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY**

At present, there are significant difficulties in systematizing the results of studies of angiogenesis in diabetic retinopathy (DR), due to the lack of a classification reflecting the options for the development of this process.

The work aimed to elaborate a classification of the stages of development of pathological angiogenesis in diabetic retinopathy.

The basis of this study is the analysis of the results of monitoring the course of diabetic retinal lesions in patients of the department of vitreoretinal pathology of the Research Institute of Eye Diseases and the Ophthalmology Department of the 52nd City Clinical Hospital in Moscow from 1993 to the present.

An important feature of DR, which, from our point of view, must be taken into account, is the reversibility of the retinal vascular lesion in diabetes at all stages, including proliferative. A stable remission of diabetic retinopathy can occur after treatment (panretinal laser coagulation of the retina or vitrectomy); and also it can arise "spontaneously" – in the absence of therapeutic measures taken in ophthalmic practice. In connection with the possibility of the onset of remission at different stages of angiogenesis, it is impossible to make a correct clinical and pathomorphological study without considering the stage of development in each case. In assessing the risk factors for the progression of DR, one must take into account that its evolution can occur in two ways: as a phase of development and a phase of regression. We considered expedient to subdivide each of these phases into stages. In the first case, the study makes it possible to study the stages of development of angiogenesis and the features of the structure of neovessels on each of them, in the second - the stages of its involution. The suggested classification seems convenient for ascertaining both clinical and pathomorphological stages of the evolution of the newly formed tissue. Each stage has a short designation and a clear decoding.

**Key words:** diabetic retinopathy, classification, stages of angiogenesis.

Поражение ретинальной сосудистой системы при сахарном диабете (СД) не обладает специфическими чертами и наблюдается при других заболеваниях сетчатки. Несмотря на большую распространенность гипертонической болезни и атеросклероза, риск развития слепоты при диабетической ретинопатии (ДР) гораздо выше. Достижение нормогликемии предотвращает прогрессирование ДР у каждого второго пациента [1]. Через 20 лет после дебюта СД 2 типа ретинопатия развивается у 2/3 пациентов [2]. Тем не менее пролиферативная стадия диабетической ретинопатии наблюдается не у всех пациентов, а по данным разных авторов лишь в 10-30% случаев [3]. Изучение особенностей процесса новообразования сосудов в заднем отделе глаза при

сахарном диабете является задачей большой важности. В настоящее время имеются ощущимые сложности при систематизации результатов исследований, посвященных изучению ангиогенеза при ДР в связи с отсутствием классификации, отражающей варианты развития данного процесса.

Цель исследования – разработать классификацию стадий развития патологического ангиогенеза при диабетической ретинопатии.

### **Материал и методы**

В основу данного исследования положен анализ результатов наблюдения за течением диабетического поражения сетчатки у пациентов отделения витреоретинальной патологии ФГБНУ НИИ глазных болезней и офтальмологического отделения 15-й городской

клинической больницы г. Москвы с 1993 года по настоящее время.

### Результаты исследования

Все варианты современных классификаций ДР основаны на предположении, что ретинопатия носит одинаковый характер у каждого больного диабетом и в итоге будет прогрессировать до пролиферативной стадии ретинопатии. Однако при длительном наблюдении за больными сахарным диабетом можно заметить, что во многих случаях признаки диабетического поражения сосудов сетчатки появляются и исчезают без видимых причин. Основным проявлением пролиферативной стадии диабетической ретинопатии (ПДР) является новообразование сосудов на сетчатке и/или в проекции диска зрительного нерва. Однако далеко не у всех пациентов диабетическая ретинопатия прогрессирует до стадии возникновения патологического ангиогенеза. В некоторых случаях можно наблюдать формирование полноценной новообразованной системы гемоциркуляции, включающей «классические» компоненты – магистральные приносящие и дренирующие неососуды, микрососуды среднего калибра и капилляры.

Важной особенностью ДР, которую с нашей точки зрения необходимо учитывать, является обратимость поражения сосудистой системы сетчатки при СД. На всех стадиях, включая пролиферативную, возможно обратное развитие всех признаков заболевания: от уменьшения количества капиллярных микронаевризм, интрапретинальных кровоизлияний, экссудации до полного исчезновения клинических признаков ретинопатии, запустевания и деструкции новообразованных сосудов. Стойкая ремиссия диабетической ретинопатии может возникать после лечения (панретинальной лазеркоагуляции сетчатки или витрэктомии), а также возникать «спонтанно» – при отсутствии лечебных мероприятий, принятых в офтальмологической практике. Единственным проявлением ДР, не имеющим об-

ратного развития при ремиссии, являются неперфузируемые капиллярные зоны, площадь которых не уменьшается. Полная ремиссия пролиферативной диабетической ретинопатии характеризуется четкими клиническими признаками – отсутствием кровонаполнения неососудов (их постепенное разрушение при отсутствии рецидивов неоангиогенеза) и наличием фиброзного компонента пролиферации разной степени выраженности, который служит маркером данного состояния. Поскольку ремиссия ПДР может наступить на любой стадии неоангиогенеза, ее варианты могут варьировать от наличия небольших по площади полупрозрачных мембран в проекции бывших эпицентров неоваскуляризации без клинически значимой тракционной деформации подлежащей сетчатки (рис. 1, 2) до формирования эпиретинальных мембран, толщина поперечного среза которых сравнима с ретинальной, результатом их сокращения является тракционная отслойка сетчатки. Однако при условии отсутствия рецидива неоангиогенеза их площадь и конфигурация остаются неизменными.

Случаи спонтанной ремиссии ПДР описаны многими исследователями [4, 5]. В литературе можно встретить как многочисленные описания случаев регресса неоваскуляризации ДЗН и сетчатки, связанные с нормализацией метаболического контроля [6-8], так и примеры спонтанной ремиссии, возникшей без видимых причин [9-11]. «Спонтанная» ремиссия, по всей вероятности, связана с системными влияниями, однако к настоящему моменту их механизм не известен. Рецидив ангиогенеза редок, но может возникнуть после панретинальной лазеркоагуляции сетчатки (ПЛК) или витрэктомии, а «спонтанная» ремиссия может существовать пожизненно, хотя она также не гарантирует отсутствие рецидива. Поэтому еще одной важной особенностью ДР с нашей точки зрения является волнообразное течение.



Рис. 1. «Спонтанная» ремиссия пролиферативной стадии диабетической ретинопатии у пациентки с СД 1 типа.

Слева: на правом глазу тракционная отслойка сетчатки в связи с большой площадью фиброзной эпиретинальной мембраны.  
Справа: на левом глазу – два небольших эпицентра запустевших неососудов, расположенных рядом с ДЗН (назально)



Рис. 2. Фото глазного дна пациентки с СД 1 типа. Спонтанная ремиссия пролиферативной стадии ДР с выраженной тракционной деформацией сетчатки. Срок наблюдения 6 лет

Важно, что стойкая ремиссии ПДР может быть достигнута в результате витрэктомии без лазеркоагуляции сетчатки. Проявления всех признаков ПДР (новообразованные сосуды ДЗН и/или сетчатки, капиллярные микроаневризмы, интрапаретинальные кровоизлияния, диффузный макулярный отек) после выполнения витрэкто-

мии без использования лазеркоагуляции, как правило, постепенно регressingуются, начиная со 2-3-го месяцев после операции. Через 1,5-2 года после витрэктомии даже при выполнении флюоресцентной ангиографии могут выявляться лишь единичные микроаневризмы и интрапаретинальные кровоизлияния (рис. 3).

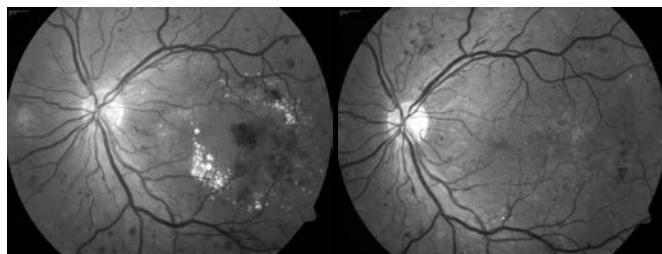


Рис. 3. Черно-белая фотография глазного дна. До (слева) и после (справа) витрэктомии (через 1 год). За 8 месяцев до витрэктомии была выполнена фокальная лазеркоагуляция сетчатки по поводу диабетического макулярного отека без значимого эффекта

В связи с возможностью наступления ремиссии на разных этапах ангиогенеза от начального капиллярогенеза до стадии формирования новообразованной системы гемоциркуляции, включающей все элементы, характерные для данного региона, корректное клиническое и патоморфологическое его исследование невозможно без учета стадии развития в каждом конкретном случае. Вероятность волнообразного течения пролиферативного процесса данную задачу усложняет.

Неоангиогенез при диабетической ретинопатии является основным патологическим явлением. При оценке факторов риска прогрессирования ПДР необходимо учитывать, что ее эволюция – это прежде всего эволюция процессов, сопряженных с неоангиогенезом, которые могут происходить в 2-х направлениях: фазы развития и фазы регресса. Каждую из этих фаз мы сочли целесообразным подразделить на стадии. При этом в первом случае патоморфологическое исследование дает возможность исследовать особенности строения неососудов и стадии развития ангиогенеза на каждой из них, во втором – стадии инволюции ангиогенеза.

Определяющими в жизненном цикле новообразованных сосудов являются наличие

или отсутствие перфузии их кровью. Когда сосуды перестают перфузироваться, они становятся «невидимыми», чаще всего в результате их спадения из-за снижения градиента внутриполостного давления. Однако быстрого разрушения их стенок не происходит.

Таким образом, изучаемый процесс невозможно корректно охарактеризовать ни клинически, ни тем более патоморфологически, используя только одно направление развития изучаемого процесса. Для описания стадий развития ПДР необходимо использовать двухмерную систему координат.

В этой связи нами была предложена собственная классификация стадий развития пролиферативного процесса диабетической ретинопатии, отражающая основные их варианты. Данная классификация представляется удобной для констатации как клинической, так и патоморфологической стадии эволюции новообразованной ткани, каждая из которых имеет короткое обозначение и достаточно простую расшифровку.

Развитие эпицентра неоваскуляризации было разделено на 3 стадии: 1-я – наличие только капилляров, 2-я – наличие капилляров и неососудов среднего калибра, 3-я – наличие

всех классических элементов сосудистой системы, характерной для данного региона, включая магистральные сосуды.

Ремиссия (мера кровенаполнения эпицентра) также была разделена на 3 стадии, которые для удобства были обозначены буквами V I M, условно обозначающими основные стадии инволюции: V (Vita – жизнь), I (Intermedius – промежуточный); M (Mors – пауза) (см. таблицу).

Стадия V (развитие) соответствует нормальному, полноценному состоянию новообразованного эпицентра.

Стадия I (промежуточная) – неполная перфузия неососудов или начинающаяся ремиссия, которая характеризуется прекращением циркуляции крови в наиболее мелких сосудах данного эпицентра неоваскуляризации. Она может быть временной; дальнейшая эволюция процесса может быть как в сторону стадии V, так и стадии M. Поэтому эта стадия была названа промежуточной.

Стадия M (пауза) – полная ремиссия, отсутствие перфузии неососудов и/или их разрушение. Название «пауза» подчеркивает вероятность возникновения рецидива неоангиогенеза.

Таблица

Стадии эволюции эпицентров патологического неоангиогенеза при диабетической ретинопатии			
Стадии развития эпицентра	Стадии ремиссии (мера перфузии) эпицентра		
	V (нормальная перфузия)	I (частичная перфузия)	M (отсутствие перфузии)
1-я – капиллярная стадия	V-1	I-1	M-1
2-я – стадия средних сосудов	V-2	I-2	M-2
3-я – стадия магистральных сосудов	V-3	I-3	M-3

При возникновении ремиссии пролиферативного процесса при ДР в данный процесс вовлекаются все эпицентры неоваскуляризации одного глаза, несмотря на возможную разницу в площади каждого эпицентра и стадии развития (V-1, V-2 или V-3). Однако рецидив ангиогенеза может возникнуть как на месте бывших эпицентров неоваскуляризации, так и в новом месте. Поэтому предложенные обозначения характеризуют стадию эволюции каждого конкретного эпицентра неоваскуляризации.

### Заключение

Процесс лечения ПДР как и процесс ее изучения, невозможен без четкого понимания этапов эволюции эпицентров неоваскуляризации. В связи с возможностью наступления ремиссии на разных этапах ангиогенеза корректное клиническое и патоморфологическое его исследование не может быть проведено без учета стадии развития каждого конкретного случая. Особенную важность этот факт приобретает в условиях бурного развития межцентровых исследований, значение которых может быть сведено на нет отсутствием достаточной формализации протоколов наблюдения, включения в группы, описания полученных результатов.

При оценке факторов риска прогрессирования ПДР необходимо учитывать, что ее

эволюция может происходить в 2-х направлениях: фазы развития и фазы регресса. Каждую из этих фаз мы сочли целесообразным подразделить на стадии. При этом в первом случае имеется возможность исследовать стадии развития ангиогенеза и особенности строения неососудов на каждой из них, во втором – стадии его инволюции. Предложенная нами классификация представляется удобной для констатации как клинической, так и патоморфологической стадии эволюции новообразованной ткани. Каждая стадия имеет короткое обозначение и простую расшифровку.

Кроме того, сахарный диабет, являясь «междисциплинарным» заболеванием, обуславливает особенно высокие требования к качеству взаимодействия и взаимопонимания между специалистами, занимающимися различными аспектами лечения этой патологии. Этим обусловлена потребность в новом, более полном и строгом подходе к описанию и классификации состояний, связанных с диабетической ретинопатией. Переход на новую классификацию позволит более точно и однозначно описывать стадии развития и регресса ПДР как в клинической, так и в научной работе, что, мы надеемся, приведет к повышению эффективности лечения больных сахарным диабетом.

### Сведения об авторах статьи:

**Сдобникова Светлана Владиленовна** – к.м.н., руководитель отдела витреоретинальной патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней». Адрес: 119021, Москва, ул. Россолимо 11А. E-mail: sdobnikova\_sv@mail.ru.

**Махотин Сергей Сергеевич** – ведущий программист отдела информационных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней». Адрес: 119021, Москва, ул. Россолимо 11А. E-mail: mahotin.job@gmail.com.

**Сдобникова Любовь Евгеньевна** – м.н.с. отдела витреоретинальной патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней». Адрес: 119021, Москва, ул. Россолимо 11А. E-mail: sdobnikova\_luba@bk.ru.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов, И.И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Т.М. Миленькая. – М.: Медицина, 2001. – 176 с.

2. Астахов, Ю.С. Диабетологические центры – новый этап в создании специализированной помощи больным с диабетической ретинопатией / Ю.С. Астахов, Ф.Е. Шадричев // Клин. офтальмол. – 2001. – Т. 2, № 4. – С. 148-153.
3. L'Esperance, F. Diabetic retinopathy / F. L'Esperance, W. James. – St. Louis: C.V. Mosby. – 1981. – Vol. 2. – P. 20-37.
4. Fischer, F. Spontaneous regression of diabetic retinopathy / F. Fischer // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 1976. – Vol. 169. – P. 602-605.
5. Involutorial diabetic retinopathy / W.J. Ramsay [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1977. – Vol. 84. – P. 851-858.
6. Regression of florid proliferative diabetic retinopathy through achievement of normoglycemic over five months by means of a portable insulin-dosage apparatus / K. Irsigler [et al.] // Wien Klin. Wochenschr. – 1980. – Vol. 92. – P. 270-276.
7. Transient proliferative diabetic retinopathy during intensified insulin treatment / E.F. Rosenlund [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1988. – Vol. 105. – P. 618-625.
8. A. The effect of continuous insulin infusion treatment on proliferative diabetic retinopathy / T. Segato [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1982. – Vol. 94. – P. 685-686.
9. Spontaneous regression of neovascularization at the disk and elsewhere in diabetic retinopathy / F. Bandello [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1996. – Vol. 122. – P. 494-501.
10. Han, J.R. Spontaneous regression of neovascularization at the disk in diabetic retinopathy / J.R. Han, W.K. Ju, I.W. Park // Korean. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 18. – P. 41-46.
11. Fischer, F. Spontaneous regression of diabetic retinopathy / F. Fischer // Klin. Monbl. Augenheilkd. – 1976. – Vol. 169. – P. 602-605.

## REFERENCES

1. Dedov II., Shestakova M.V., Milenkaya T.M. Sakharnyy diabet: retinopatiya, nefropatiya [Diabetes mellitus: retinopathy, nephropathy]. Moscow, Meditsina. 2001: 176. (in Russ.).
2. Astakhov Yu.S., Shadrichev F.E. Diabetologic centers – a new step in creation of specialized help for patients with diabetic retinopathy. RMZh Klinicheskaya Oftal'mologiya [Clinical Ophthalmology]. 2001; 2(4): 148–153. (in Russ.).
3. L'Esperance F., James W. Diabetic retinopathy. St. Louis: C.V. Mosby. 1981; (2): 20-37. (in English).
4. Fischer, F. Spontaneous regression of diabetic retinopathy. Klin. Monbl. Augenheilkd. 1976; (169): 602-605. (in English).
5. Ramsay W.J. et al. Involutorial diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol. 1977; (84): 851-858. (in English).
6. Irsigler K. et al. Regression of florid proliferative diabetic retinopathy through achievement of normoglycemic over five months by means of a portable insulin-dosage apparatus. Wien Klin. Wochenschr. 1980; (92): 270-276. (in English).
7. Rosenlund E.F. et al. Transient proliferative diabetic retinopathy during intensified insulin treatment. Am. J. Ophthalmol. 1988; (105): 618-625. (in English).
8. Segato T. et al. The effect of continuous insulin infusion treatment on proliferative diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol. 1982; (94): 685-686. (in English).
9. Bandello F. et al. Spontaneous regression of neovascularization at the disk and elsewhere in diabetic retinopathy. Am. J. Ophthalmol. 1996; (122): 494-501. (in English).
10. Han,J.R., Ju W.K., Park I.W. Spontaneous regression of neovascularization at the disk in diabetic retinopathy. Korean. J. Ophthalmol. 2004; (18): 41-46. (in English).
11. Fischer F. Spontaneous regression of diabetic retinopathy. Klin. Monbl. Augenheilkd. 1976; (169): 602-605. (in English).

УДК [617.735-02:616.379-008.64]-092  
© Коллектив авторов, 2018

## С.В. Сдобникова<sup>1</sup>, А.В Ревишин<sup>2</sup>, С.С. Махотин<sup>1</sup>, Г.В. Павлова<sup>2</sup>, Л.Е Сдобникова<sup>1</sup> **ОСОБЕННОСТИ АРХИТЕКТОНИКИ НОВООБРАЗОВАННОЙ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ**

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт биологии гена» РАН, г. Москва

Цель исследования – изучить особенности архитектоники новообразованных сосудов при пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР).

Методом иммунофлюоресценции были исследованы 67 эпиретинальных мембран, удаленных в ходе витрэктомии у пациентов с ПДР. Использовали антитела к следующим маркерам: фактору фон Виллебранда (vWF), GAFP, рибонуклеотидредуктазе (RR), СД 34, СД 45, коллагену IV типа. Затем окрашивали вторичными антителами.

Методом световой микроскопии были изучены 135 образцов эпиретинальных мембран. До и после витрэктомии всем пациентам, у которых был взят материал для патоморфологического исследования, выполнялись цветные и черно-белые фото глазного дна и аутофлюоресценция.

Удаленная единой блоком эпиретинальная мембра при ПДР представляла собой тотальный пленчатый препарат, в котором хорошо визуализировались все структурные элементы заднегиалоидной мембранны и новообразованной ткани. Плотность новообразованных капилляров на развитых стадиях ПДР нарастала при удалении от эпицентра их роста, а их калибр прогрессивно уменьшался. Магистральные сосуды анастомозировали между собой лишь в верхних (дистальных) отделах. Архитектоника новообразованной сосудистой сети при ПДР варьировала, однако основной чертой ее являлось отсутствие признаков трофической функции подобной системы гемоциркуляции.

**Ключевые слова:** новообразованные сосуды, архитектоника, пролиферативная диабетическая ретинопатия.

## S.V. Sdobnikova, A.V. Revishchin, S.S. Makhotin, G.V. Pavlova, L.E. Sdobnikova **FEATURES OF ARCHITECTONICS OF THE NEWLY FORMED VASCULAR SYSTEM IN DIABETIC RETINOPATHY**

The objective of the work was to study the features of the architectonics of newly formed vessels in proliferative diabetic retinopathy (PDR).

67 epiretinal membranes removed during vitrectomy in patients with PDR, were studied by immunofluorescence and light microscopy. Antibodies to the following markers were used: von Willebrand factor (vWF) (Chemicon, USA), GAFP, ribonucleotide reductase (RR), (Umea, Sweden), DM 34, DM 45, Type IV collagen; then they were stained with secondary antibodies.