

Особенности диабетической ретинопатии в детском возрасте

В.К. Александрова, Т.М. Миленькая

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

Диабетическая ретинопатия (ДР) — микрососудистое осложнение сахарного диабета (СД), являющееся в настоящее время одной из наиболее частых причин потери зрения у населения индустриально развитых стран. Ежегодно среди лиц с впервые выявленной потерей зрения 12% больных страдают диабетической ретинопатией [6]. По данным Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), ДР лежит в основе слепоты у 86% людей в возрасте 20–74 лет [7, 8]. Риск слепоты у больных диабетом в 30–50 раз выше по сравнению с лицами без нарушений углеводного обмена. Появление и скорость прогрессирования ДР неодинаковы в различных группах больных СД. Знание факторов, способствующих возникновению и прогрессированию ДР, является необходимым условием для выявления лиц с повышенным риском потери зрения, которым требуется проведение специальных мероприятий по ранней диагностике и лечению опасных для зрения изменений сетчатки [2].

Хроническая гипергликемия рассматривается как основная причина развития ДР [10, 12, 45, 51]. С этой точки зрения концентрация гликированного гемоглобина в крови (HbA1c) является важнейшим маркером, отражающим величину индивидуального риска развития ДР. Результаты многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что поддержание околонормогликемии является ключевым моментом в профилактике микрососудистых поражений сетчатки. Исследование WESDR показало, что снижение концентрации HbA1c в крови на 1% уменьшает частоту возникновения и прогрессирование ДР в 2 раза, при этом на 30% уменьшается количество пациентов, потерявших зрение в результате прогрессирования ДР [8]. В Berlin Retinopathy Study (BRS) обнаружено, что при повышении в крови концентрации HbA1c с 7% до 11% частота новых случаев ДР увеличивается в 10 раз [9]. По данным DCCT [10], длительное поддержание в крови уровня HbA1c на уровне 7% уменьшает риск появления ДР на 76%, а риск прогрессирования имеющейся ДР снижается на 53–64% в течение 2 лет.

Уровень хронической гипергликемии влияет не только на распространенность ДР, но и на ее структуру. Так, в исследовании EURODIAB IDDM Complication Study обнаружено, что при повышении в крови концентрации HbA1c более 8% частота встречаемости пролиферативной ДР (ДР3) резко возрастает [11] (рис. 1, 2).

Возникает вопрос, можно ли полностью предотвратить появление ретинопатии у больных СД с по-

мощью хорошей компенсации и каким должен быть уровень HbA1c, при котором ДР не развивается?

В исследовании DCCT обнаружено, что у 12% больных, несмотря на компенсацию углеводного обмена, отмечается прогрессирование ДР [12]. Не установлено порогового уровня HbA1c, ниже которого удастся зафиксировать отсутствие ДР. Это свидетельствует о том, что даже незначительное повышение гликемии способствует развитию микрососудистых изменений сетчатки, причем гипергликемия является не просто пусковым фактором развития ДР, а постоянно действующим патогенетическим механизмом ее прогрессирования. Известно, чем длительнее нарушение углеводного обмена, тем выше распространенность и тяжесть изменений глазного дна.

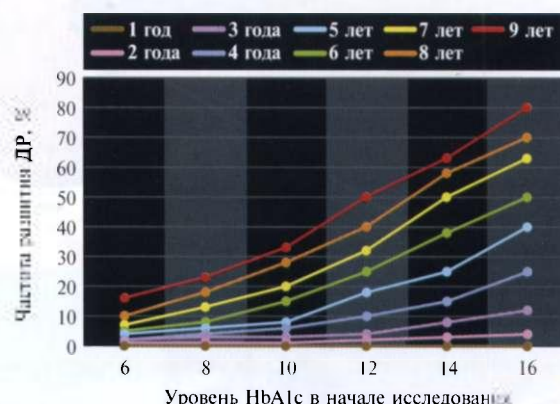


Рис. 1. Частота развития диабетической ретинопатии у пациентов с СД 1 типа.

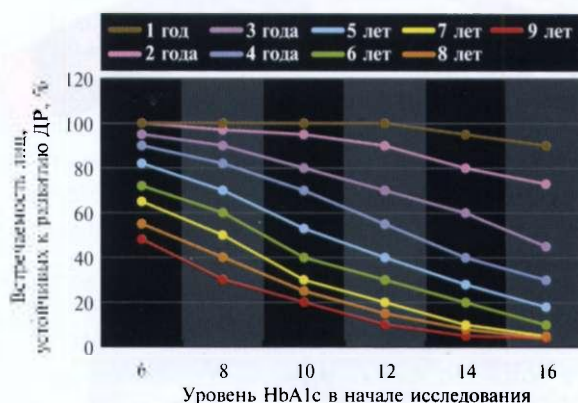


Рис. 2. Частота встречаемости устойчивых к развитию диабетической ретинопатии больных СД в зависимости от исходного уровня HbA1c при плохом метаболическом контроле.

По данным WESDR, при 3-летней длительности СД типа 1 ДР встречается в 8% случаев, при длительности заболевания в течение 5 лет — в 25%, 10 лет — в 60%, 15 лет — в 80% [13]. Шведскими исследователями при наблюдении за 557 детьми обнаружено, что ДР встречалась у 4% лиц, болеющих СД в течение 2 лет, и у 32% больных, страдающих СД 10-12 лет; у 2,3% больных детей ДР имела препролиферативную (ДР2) или пролиферативную форму [14]. Данные С.Joner, O.Brinchmann-Hansen, полученные в рамках Oslo Study, еще раз подтверждают эту закономерность. Среди детей и подростков исследователи обнаруживали ДР у 7,3% лиц, страдающих СД в течение 3 лет, и в 32,8% случаев — при длительности СД 10,5 лет. В группе детей с длительностью СД 14 лет ДР выявлялась в 49% случаев [15]. В Berlin Retinopathy Study минимальные изменения сетчатки — микроаневризмы были обнаружены у всех детей при средней длительности заболевания 18 лет [16]. В московской популяции детей частота развития ретинопатии составила 11,3% при длительности СД до 10 лет, 47,6% — при длительности более 10 лет. Принято считать, что после 20 лет от начала СД 1 у всех пациентов имеются минимальные ретинальные изменения (American Diabetes Association — ADA).

С увеличением длительности СД возрастает количество больных с ДР2-ДР3 (по классификации ВОЗ); при длительности СД 1 типа до 10 лет у больных преобладает ДР1 и ДР2, при длительности СД 1 типа более 20 лет выявляются в основном ДР2 и ДР3 [1]. Угроза потери зрения в виде пролиферативной ДР возникает у 70% больных после 30-летней длительности СД 1 типа (рис. 3).

В первые 5 лет заболевания СД 1 типа угроза развития ДР3 минимальна и подобные осложнения практически отсутствуют. В последующие 10-15 лет вероятность появления ДР3 устойчиво ежегодно повышается на 0,3-0,4% и остается стабильной в дальнейшем. Через 13-14 лет после начала СД 1 типа ДР3 отмечается у 27,9% больных [13]. Очевидно, что

выявление и лечение ДР в первые годы заболевания СД 1 типа является единственной возможностью снижения распространенности тяжелых форм ДР. Таким образом, группу риска составляют долго болеющие дети, особенно с плохой компенсацией СД.

Течение ДР зависит не только от абсолютного уровня гликемии, но и от выраженности ее колебаний на фоне лечения. Наглядно это проявляется в динамике ДР у молодых пациентов с относительно короткой длительностью плохо компенсированного заболевания [17]. Быстрое снижение гликемии под влиянием инсулинотерапии у таких больных приводит к быстрому прогрессированию ретинопатии; это ухудшение особенно выражено в течение первого года интенсивного лечения. Первые сведения об этом факте получены в рамках исследования DCCT. Было отмечено, что в первые 2 года интенсивного контроля гликемии у больных ДР развивается и прогрессирует в 2 раза чаще по сравнению с группой больных, находящихся на стандартном лечении [12]. Обычно в дальнейшем, при длительной компенсации углеводного обмена, возникшие в начальный период изменения на глазном дне регрессируют или нивелируются на общем фоне уменьшения микросудистых изменений. Однако в ряде случаев прогрессирование ретинопатии в начальный период компенсации протекает очень бурно и приводит к тяжелым формам ретинопатии, которые не исчезают, несмотря на последующую компенсацию СД. По данным DCCT, через 8,5 лет от начала интенсивного лечения только у 50% больных изменения сетчатки, появившиеся в раннем периоде быстрой компенсации гликемии, полностью регрессировали, в то время как у 4% они даже ухудшились и потребовали проведения лазерной коагуляции сетчатки.

Изучение темпов компенсации углеводного обмена в других исследованиях (Steno Study, Oslo Study, Cross Study, Aarhus Study) [18,19] подтвердило существование прямой зависимости между скоростью снижения уровня гликированного гемоглобина и риском прогрессирования ДР. По данным этих исследований, уменьшение концентрации в крови HbA1c на 1% в течение 6 мес. повышает риск ухудшения глазного кровотока в 1,6 раза по сравнению с исходным состоянием; снижение концентрации HbA1c на 2% — в 2,4 раза и уменьшение этого показателя на 3% — в 3,8 раза. По мнению исследователей, безопасный темп снижения концентрации в крови HbA1c составляет приблизительно 0,5% в 1 мес.

Причину прогрессирования ДР при «лавинообразной» компенсации СД связывают с изменением в системе «гормон роста/инсулиноподобный фактор роста». Резкое снижение гликемии активизирует секрецию ИФР-1 печенью, что увеличивает концентрацию ИФР-1 крови на 70-220% [20]. Это приводит к тому, что в сосудах сетчатки запускаются механиз-

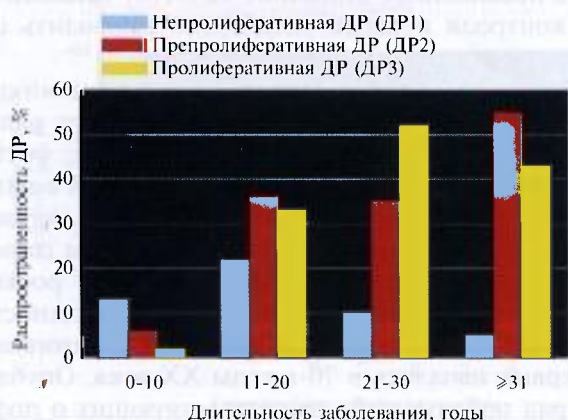


Рис. 3. Структура диабетической ретинопатии в зависимости от длительности заболевания (Б.И. Абдылдаев).

мы ангиогенеза, опосредованные ИФР-1. Очевидно, что группу риска по развитию ДР составляют не только лица с некомпенсированным СД, но и пациенты с резкими колебаниями гликемии в анамнезе.

В настоящее время есть все основания полагать, что уровень гликемии — это важный, но не единственный фактор, определяющий развитие и распространенность ДР. При одинаковой продолжительности и степени компенсации СД 1 типа выраженность развития ДР не одинакова в разных возрастных группах больных. У детей формирование ДР протекает по-разному в период препубертатного возраста и в период пубертата и постпубертата. В первом периоде ретинопатия встречается достаточно редко, развивается медленно и никогда не достигает степени развития, представляющего опасность для зрения. На этом основаны рекомендации ADA, считающей нецелесообразным проводить скрининг ДР до достижения ребенком 10-летнего возраста.

Причину прогрессирования ДР с возрастом у детей связывают с физиологическим взрослением ребенка и вступлением его в период пубертата. Частота выявления ДР постепенно увеличивается по мере роста детей и достигает своего максимума к 15-17-летнему возрасту. Пубертат повышает риск развития ретинопатии приблизительно в 3 раза. В период полового созревания поражения сетчатки возникают особенно часто и более быстро прогрессируют. Об этом свидетельствуют данные нескольких проспективных исследований. Шведские исследователи при наблюдении за детьми разделили период пубертата на 5 стадий в соответствии с классификацией Tanner. По этой классификации 1-я стадия отражает начальный период пубертата, 5-я стадия свидетельствует о его завершении. Обнаружено, что ДР встречается у 8% детей в 1-й стадии пубертата и у 18% детей в его 5-й стадии. Минимальный возраст, в котором была обнаружена препролиферативная ДР, составил 12,5 лет у девочки, находящейся в 3-й стадии пубертата, и 11,8 лет у мальчика на 2-й стадии пубертатного развития [14]. Особо тяжелые формы пролиферативной ДР в большинстве случаев отмечаются уже в постпубертате. По данным шведских исследователей, 1-я ПДР у девушки была обнаружена в 21,5-летнем возрасте, в то время как у юношей самый ранний возраст, в котором была выявлена ПДР, составлял 17 лет (Berlin Retinopathy Study). В отделении «ретинопатий» ЭНЦ РАМН наблюдалось двое детей в возрасте 13 и 15 лет с продолжительностью СД 9 и 12 лет с пролиферативной ретинопатией [4].

Имеются данные, что при одинаковом гликемическом контроле частота развития микрососудистых осложнений сетчатки во время пубертата достоверно выше у девочек по сравнению с мальчиками [21]. Возможно, это связано с изменением у них соотно-

шения эстрогены/андрогены [22]. В работе В.Е. Klein [23] обнаружено, что у девочек с наступившим менархе ретинопатия встречается в 9 раз чаще по сравнению с подростками без менархе. Длительность диабета с момента наступления менархе тесно связана с частотой развития ретинопатии.

Известно, что прогноз микрососудистых осложнений сетчатки неодинаков у лиц, заболевших СД 1 типа до пубертата, по сравнению с теми, у которых СД возник в период полового созревания. Показано, что чем раньше возник СД и соответственно чем дольше период от начала СД до вступления в пубертат, тем меньше отрицательное действие пубертата на изменения сосудов и тем более благоприятный прогноз ДР. В работе Kim C. Donaghue и др. [24] показано, что у детей, заболевших в возрасте до 5 лет, в постпубертате достоверно меньше выражены микрососудистые осложнения сетчатки по сравнению с теми, кто заболел СД в препубертатном периоде. Чем больше длительность диабета до пубертата, тем больше времени проходит для развития поздних сосудистых осложнений. Б.И. Абдылдаев [1] обнаружил, что при одинаковой длительности СД у детей, заболевших в возрасте до 5 лет, ДР регистрировалась в 31,3% случаев, а у тех, кто заболел в возрасте 11-15 лет, ДР выявлялась в 51,2% случаев. Средняя длительность СД, при котором появляется ДР, у детей, заболевших в пубертате, достоверно короче по сравнению с заболевшими в препубертатный период. К такому же заключению пришли и исследователи Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study 2 [25]. По данным Т.М. Миленковой, при одинаковой продолжительности заболевания (5-10 лет) в возрастной группе детей 10-15 лет ДР 1 выявлена в 20,2% случаев по сравнению с 8,4% в группе детей до 10 лет [4] (рис. 4).

Таким образом, большинство случаев ретинопатии, в том числе тяжелой, приходится на период пубертата и постпубертата. Поэтому необходимо фиксировать, как и когда протекал пубертат у ребенка, уделять повышенное внимание качеству гликемического контроля и более углубленно проводить обследование глазного дна в этот период.

Пусковое действие пубертата на развитие микрососудистых осложнений может объясняться рядом причин. По современным представлениям, ростовые факторы играют одну из ведущих ролей в патогенезе ДР [26, 27]. Считается, что пубертат активно воздействует на функционирование системы гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), определяющих ростовые возможности. Изучение роли системы СТГ и ИФР-1 в патогенезе ДР впервые началось в 70-е годы XX века. Опубликован ряд наблюдений, свидетельствующих о положительном влиянии гипопизэктомии и облечения гипопиза на течение пролиферативной ДР.

Сейчас известно, что повышение секреции СТГ при СД характерно для всех больных. Недостаток инсулина и хроническая гипергликемия сопровождается тем, что глюкоза не подавляет спонтанную и стимулированную секрецию СТГ в гипофизе; уровень СТГ в крови у больных СД с плохим гликемическим контролем выше, чем у лиц в состоянии компенсации. Под действием СТГ в тканях, преимущественно в печени, вырабатывается ИФР-1. Хроническая гипергликемия снижает чувствительность тканей к СТГ. В этих условиях выработка ИФР-1 печенью подавлена, а продукция СТГ в гипофизе стимулируется по принципу обратной связи [28]. ИФР-1 в норме опосредует все ростстимулирующие функции СТГ [29]. ИФР-1 действует на ткани через рецептор ИФР, а переносится в ткани с помощью ИФР-связывающих белков. Наибольший интерес представляет ИФРСБ-1, проникающий через эндотелиальный барьер. У больных СД под действием ишемии повышается уровень ИФРСБ-1 в крови и экспрессия рецептора ИФР в тканях, что создает повышенную биодоступность тканей к действию ИФР-1.

В тканях ИФР-1 оказывает потенцирующее действие на пролиферацию и дифференцировку клеток, действует на систему плазминоген — плазмина, повышая концентрацию ингибитора активатора плазминогена, способствует поступлению глюкозы в клетки, что индуцирует клеточную гипертрофию. ИФР-1 стимулирует миграцию клеток эндотелия из глубоких слоев сетчатки в стекловидное тело, где из них формируются новообразованные сосуды, усиливает образование коллагеназы, которая разрушает базальную мембрану капилляров. ИФР-1 повышает экспрессию гена эндотелиального фактора роста сосудов (ЭФРС), способствует расширению сосудов, формированию микроаневризм и новообразованных сосудов. ЭФРС вызывает увеличение сосудистой

проницаемости, гипертрофию эндотелиальных клеток, приводящую к сужению сосудов, уменьшению кровотока, что усугубляет гипоксию сетчатки [30].

Местные ростовые факторы в сетчатке синтезируются эндотелием сосудов. Рядом авторов глазное яблоко рассматривается как самостоятельная «ИФР-1 аутокринно-паракринная система». В тканях местная концентрация ростовых факторов значительно выше по сравнению с определяемой в крови; тканевые уровни ИФР-1 более важны в формировании ПДР [31]. Достоверно известно о прямой взаимосвязи между концентрацией местных ростовых факторов в стекловидном теле и перипапиллярном пространстве у пациентов с ПДР.

Во время пубертата происходит усугубление нарушений, вызванных СД в системе СТГ/ИФР-1 [32]. В препубертате концентрация в крови ИФР-1 наиболее низка. Затем она постепенно нарастает, достигая к 4-й стадии пубертата значений, в 3 раза превышающих содержание ИФР-1 у взрослых, и потом снова снижается; в это же время отмечается наибольшая концентрация в крови ИФРСБ-1 белка. Увеличение общего уровня ИФР-1 на фоне повышенной чувствительности к нему ткани сетчатки и высоких концентраций местных ростовых факторов способствует быстрому ухудшению состояния глазного дна подростка.

Еще одним «отягощающим» фактором риска развития ДР, действующим во время пубертата, является уровень половых гормонов. Отрицательное влияние половых гормонов продемонстрировано в исследовании J.R. Williamson и др. [33], которые обнаружили, что кастрация крыс со стрептозотоциновым диабетом приводит к значительному уменьшению повышенной сосудистой проницаемости и поперечных сшивок коллагена, снижению уровня сорбитола и миоинозитола в клетках. Это наблюдение свидетельствует о том, что половые стероиды задействованы в формировании микрососудистых изменений. Кроме того, в период пубертата увеличивается относительная инсулиновая резистентность. На этом фоне усложняется контроль гликемии, происходит ее повышение, что замыкает порочный круг изменений, происходящих во время полового созревания.

Механизмы, способствующие прогрессированию ДР в пубертате, проявляют себя и в другие периоды, сопровождающиеся гормональной перестройкой, например, во время беременности. Несколько наблюдений [34] выделили беременность как один из факторов риска прогрессирования ДР. По данным DCCT [35], беременность увеличивает риск ухудшения состояния глазного дна в 1.63 раза по сравнению с состоянием сетчатки до беременности и в 2.48 раз по сравнению с небеременными. F.F. Lauszus и др. [36] установили зависимость меж-

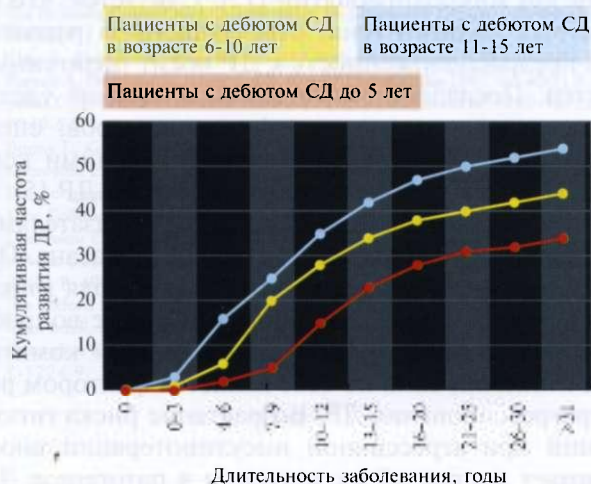


Рис. 4. Развитие диабетической ретинопатии в зависимости от возраста манифестации диабета (Б.И. Абдылдаев).

ду степенью прогрессирования ДР и повышением в крови ИПФР во время беременности.

Сосудистые осложнения СД пытаются корректировать, контролируя классические факторы риска макрососудистых поражений: артериальную гипертензию, ожирение, дислипидемию и курение. Не вызывает сомнения значимость контроля этих факторов и в профилактике развития ДР. Необходимо отметить, что уровень АД у молодых пациентов в большинстве случаев нормальный до развития у них микрососудистых осложнений со стороны почек [37]. К сожалению, только небольшое количество работ посвящено изучению влияния АД на течение ретинопатии у молодых пациентов с СД 1. У пациентов с СД 1 обнаружена достоверная положительная взаимосвязь между уровнем систолического АД и частотой развития ДР, другие исследователи обнаружили взаимосвязь уровня диастолического АД с прогрессированием ДР. По данным WESDR [39], поддержание нормального уровня диастолического АД у пациентов с СД 1 достоверно уменьшает частоту наиболее опасных форм ПДР. При 24-часовом мониторинге АД L. Duvnjak и соавт. [38] обнаружили, что у больных с наличием ДР максимальное ночное систолическое АД, среднее ночное и дневное диастолическое АД достоверно выше, чем у больных без ДР. Это согласуется с данными P.L. Poulsen и соавт. [40], которые показали, что пациенты с ДР имели достоверно более высокое систолическое ночное давление и низкий уровень суточного колебания АД, чем лица без ДР. В исследовании Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes Mellitus (EUCLID) лизиноприл (ингибитор АПФ) у пациентов с нормальным уровнем АД без признаков нефропатии снижал прогрессирование ДР на 50% и на 82% уменьшал прогрессирование до ПДР [41]. Лечебный эффект лизиноприла на ДР может объясняться как снижением недиагностированных подъемов АД, так и действием на рецепторы эндотелиального факторы роста сосудов и ангиотензина II [42].

Действие повышенного АД, по-видимому, реализуется следующим образом. У здоровых лиц ауторегуляция сосудов сетчатки приводит к тому, что при возрастании общего АД давление в сосудах сетчатки остается стабильным или повышается всего на 40%. У пациентов с СД регуляция сосудистого тонуса нарушена, поврежденные гипергликемией сосуды не могут противостоять скачкам АД. При повышении общего АД увеличиваются перфузионное давление и скорость кровотока в сосудах сетчатки, что приводит к дополнительной травме эндотелия, потере перicyтов, истончению базальной мембраны и увеличению сосудистой проницаемости [43]. При снижении ретинального кровотока из-за стеноза сонной артерии, повышенного внутриглазного давления

или миопии ДР встречается реже, чем у лиц без этих заболеваний. Эти данные еще раз подчеркивают роль гемодинамических факторов в развитии микрососудистой патологии сетчатки.

Таким образом, молодые пациенты с СД 1 нуждаются в контроле АД. Повышение АД выше уровня для данного больного должно фиксироваться, даже если подъемы АД не выходят за рамки общепринятой нормы.

Дислипидемия и показатель соотношения объема талии к объему бедер являются общепризнанными маркерами инсулинорезистентности [44, 45]; возможно, именно поэтому в исследовании EURODIAB данные показатели коррелировали с неблагоприятным течением ДР [11]. В исследовании DCCT тяжесть ДР положительно коррелировала с уровнем триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у мужчин и женщин и была обратно пропорциональна уровню липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [45, 46]. Курение также может вносить отрицательный вклад в развитие ретинопатии, однако достоверно подтвердить этот факт пока не удается [47, 48, 49].

Микрососудистые осложнения СД взаимосвязаны и, по-видимому, могут утяжелять течение друг друга. ДН вызывает усугубление гемодинамических и метаболических изменений, что способствует прогрессированию ДР. По данным M. Mager, у пациентов с ДН диабетическая ретинопатия выявляется в 86% случаев [50]. В исследовании C. Jøner, O. Brinchmann-Hansen ДР выявлена у 61,4% пациентов с ДН по сравнению с 28,4% у пациентов без ДН [15].

Изучая распространенность ДР, нельзя не отметить генетическую предрасположенность, лежащую в основе формирования микроангиопатий. В исследовании DCCT у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по ДР ретинопатия развивалась достоверно чаще, чем у больных с отрицательным анамнезом микроангиопатий [12]. Считается, что не существует единого гена, отвечающего за развитие ДР, и предрасположенность к ДР носит полигенный характер. Последнее время много внимания уделяется исследованию полиморфных маркеров, сцепленных с генами-кандидатами, кодирующими компоненты того или иного звена патогенеза ДР [5].

Таким образом, взаимосвязь ДР с показателями, характеризующими компенсацию СД, доказана. Однако внедрение агрессивных типов контроля гликемии поставило перед клиницистами новые вопросы и задачи. Оказалось, что «лавинообразная» компенсация гликемии сама по себе является фактором риска прогрессирования ДР. Возрастание риска гипогликемий при агрессивной инсулинотерапии вновь поднимает вопрос об их значении в патогенезе ДР. Расширение представлений о роли негликемических факторов в прогрессировании ДР делает необходи-

мым проведение исследований, уточняющих их роль как маркеров групп риска ДР.

В заключение необходимо подчеркнуть, что ДР характерна для детей и подростков с СД 1 типа. Для адекватной диагностики обследование пациентов необходимо планировать с учетом специфических и общесосудистых факторов риска микрососудистых осложнений. Это позволяет сформировать группы пациентов, требующих наиболее тщательного контроля. К этим группам относятся лица:

- с декомпенсацией СД;
- с большой длительностью СД (>10 лет), даже при удовлетворительной компенсации гликемии;
- с «лавинообразным» снижением гликемии;
- вступающие в период пубертата;
- с повышенным АД и изменениями его суточного профиля;
- с наличием других микрососудистых изменений СД (нефропатии);
- с наличием ожирения и дислипидемией.

Для выявления начальных изменений глазного дна должны использоваться только чувствительные методы диагностики. Помимо офтальмоскопии глазного дна, необходимо более детальное обследо-

вание с помощью фундус — камеры, с фотографированием 7 полей глазного дна [3]. Применение флуоресцентной ангиографии еще больше повышает диагностическую чувствительность обследования и позволяет раньше обнаружить структурные и функциональные изменения сетчатки. Важность определения начальных сосудистых осложнений становится ясной после прослеживания динамики заболевания. В исследовании DCCT через 9 лет наблюдения у 9 из 142 человек с ранним развитием ДР до 5 лет СД потребовалось проведение лазерной коагуляции сетчатки, по сравнению с 2 из 555 человек, у которых ранних изменений сетчатки не было [52]. Обследование должно регулярно повторяться и проводиться тем чаще, чем более интенсивна динамика ДР. Исследование WESDR показало, что прогрессирование ДР на одну микроаневризму и более за 4 года предрасполагает к развитию ДР3 в последующие 6 лет [53]. Ранняя диагностика позволяет прогнозировать дальнейшее течение заболевания, обратить внимание врача на индивидуальные факторы риска, способствует повышению мотивации пациента к контролю гликемии.

Литература

1. Абдылдаев Б.И. Отдаленный прогноз и медико-социальная адаптация больных при инсулинозависимом сахарном диабете, возникшем в детском возрасте. // Дисс.докт.мед.наук. М.-1996.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. // Сахарный диабет у детей и подростков. - М., Универсум Паблшинг, 2002.
3. Миленькая Т.М., Бессмертная Е.Г., Болотская Л.Л. // Сахарный диабет 2000- №1. с.11-15.
4. Миленькая Т.М. Диагностика, профилактика и лечение диабетической ретинопатии у больных с инсулинозависимым сахарным диабетом. // Дисс.докт.мед.наук. М.-1999.
5. Тоцевикова А.К. Генетические маркеры и инсулиноподобный фактор роста-1 при диабетических микроангиопатиях у детей. // Дисс.канд.мед.наук. - М., 2000.
6. Vital Statistics//Diabetes 2001.
7. Fong D.S., Aiello L., Gardner T.W. al. et// Diabetes Care 2003-Vol 26, P-99-102.
8. Klein R., Klein B.E.R., Moss S.E.//Ann.Intern.Med. Vol 124, P-90-6.
9. Danne T., Werber B., Hartmann R. al. et// Diabetes Care 1994-Vol 17(12), P-1390-6.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group// Arch. of Ophthalmol. 1995-Vol 113, P-36-51.
11. Chaturvedi N., Sjoelie A-K., Porta M. al. et// Diabetes Care 2001-Vol 24(2), P-284-9.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group// Diabetes 1997- Vol 46(11), P-1829-39.
13. Klein R., Klein B.E.R., Moss S.E. al. et// Arch. of Ophthalmol. 1984-Vol 102, P-520-3.
14. Kernell A., Dedorson I., Johanson B. al. et// Diabetologia 1997 Vol 40(3), P-307-10.
15. Joner C., Brinchmann-Hansen O., Torres C.G. //Diabetologia 1992-Vol 35, P-1049-54.
16. Danne T., Kordonouri O. al. et//Diabetes. Med. 1997- Vol 14, P-1012-25.
17. Chantelau E., Eggat H. al. et//Br. J. Ophthalmol. 1997- Vol 81, P-169-170.
18. Dan-Jorgensen K., Brinchmann-Hanssen O., al. et//BMJ 1985-Vol 290, P-811-5.
19. Kroc Collaborative Study Group//JAMA 1988-Vol 260, P-37-41.
20. Chantelau E. // Br. J. Ophthalmol. 1998-Vol 82, P-725-30.
21. Schultz C.J., Konopelska-Bahu T., Dalton R.N. al. et// Diabetes Care 2002-Vol 22(3), P-495-502.
22. The Oxford Regional Prospective Study// Diabetes Care 2003-Vol 26, P-1456-61.
23. Klein B.E.R., Klein R., Moss S.E.//Diabetes Care 1990-Vol 13(10), P-1034-8.
24. Donaghy K.C., Fairchild J.M., Craig M.E. al. et// Diabetes Care 2003- Vol 26(4), P-1224-9.
25. Kostraba J.N., Dorman J.S. al. et//Diabetes Care 1989-Vol 12(10), P-686-93.
26. Clarke W.L., Vansie M.L.//Diabetes Care 1993-Vol 16(3).
27. Alzair A.A., Dinneen S.F., Melton L.J., Rizza R.A. // Diabetes Care 1994- Vol 17(6), P-531-4.
28. Jones J.I., Clemmons D.R.//Biological Actions 1995-Vol 16(1).
29. Acerini C.L., Dunger D.B.//Diabet. Metab. 1988-Vol 24(2), P-101-7.
30. Hofman P., Blijswijk B.C., Gaillard P.J. al. et// Arch. of Ophthalmol. 2001-Vol 119(6), P-861.
31. Grant M.B., Mames R.N., Fitzgerald C. al. et// Diabetologia 1993-Vol 36, P-282-91.
32. Chiarelli F., Spagnoli A., Basciani F. al. et//Diabet. Med.2000-Vol 17(9), P-650-6.
33. Williamson J.R., Rowold E., Chang K. al. et// Diabetes 1986-Vol 35, P-20-7.
34. Best R.M., Chakravarthy U. // Br. J. Ophthalmol. 1997-Vol 81, P-249-51.
35. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. // Diabetes Care 1995-Vol 23(8), P-1084-91.
36. Lauszus F.F., Klebe J.G. al. et// Diabetes 2003-Vol 52, P-852-56.
37. Schults C. J., Neil A.W., Dalton R.N. al. et// Diabetes Care 2001-Vol 24, P-555-60.
38. Duvnjak L., Vuckovic S. al. et//Diabetes Nutr. Metab. 2003-Vol 16(2), P-102-8.
39. Klein R., Klein B.E.R., Moss S.E. al. et//Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy//Ophthalmology 1998- Vol 105, P-1801-15.
40. Poulsen P.I., Bek T. al. et// Diabetologia 1998-Vol 41(1), P-105-10.
41. Chaturvedi N., Sjoelie A-K. al. et//Lancet 1998-Vol 351, P-28-31.
42. Buggenum I.M.H., Polak B.C.P. al. et// Diabetologia 2002-Vol 45(2), P-203-9.
43. Gillow J.T., Gibson J.M., Dodson P.M.// Br. J. Ophthalmol. 1999-Vol 83, P-1083-7.
44. Kordonouri O., Danne T., Hopfenmuller W. al. et// Acta Paediatr. 1996-Vol 85(1), P-43-8.
45. Lloyd C.E., Klein R. al. et// J.Diabetes Complications. 1995-Vol 9(3), P-140-8.
46. Greaves M., Malia R.S., Goodfellow K. al. et// Diabetologia 1997-Vol 40(6), P-698-705.
47. Klein R., Klein B.E.K., Davis M.D. al. et//Am.J.Epidem.1983-Vol 118(2), P-228-38.
48. Muhlhauser I. // Diabetes Med. 1990-Vol 7(11), P-10-15.
49. Moss S.E., Klein R. and Klein B.E. \ Diabetologia 1994-Vol 14(2), P-119.
50. Marre M.//Reducing the burden of diabetes J. 1996- Vol 8, P-5-8.
51. Danne T., Kordonouri O. al. et//Horm. Res.1998- Vol 50(1), P-28-32.
52. Malone J.I., Morrison A.D. al. et// Diabetes Care 2001-Vol 24, P-522-6.
53. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy//Arch Ophthalmol. 2001- Vol 119, P-547-553.