

# ДИАБЕТЕН МАКУЛЕН ЕДЕМ



д-р Ана  
Георгиева, гм

Очна клиника „Зора“ –  
гр. София

Макулният едем (МЕ) представлява абнормно задебеляване на централната част на ретината. Той възниква в резултат на повишена съдова пропускливост на капилярите около макулата, което води до преминаване на течност в слоевете на ретината.

Друг механизъм на възникване на МЕ е тракция върху макулата от страна на стъкловидното тяло или епиретинални мембрани. Тъй като макулата е частта от ретината, отговорна за централното зрение, макулният едем се проявява основно с намаление на зрителната острота. Други прояви на МЕ могат да бъдат метаморфозиите (разкривяване на образа) и микропсиите (умален образ). Най-честите заболявания, предизвикващи макулен едем, са:

- Съдови заболявания – диабетна ретинопатия, венозна оклузия на ретината.
- Вътреочни възпалителни заболявания – увеити, травми, постоперативни състояния.
- Тракционни макулопатии – витрео-макуларен тракционен синдром, макуларна гупка, macular pucker.

**Ключови думи:**  
Диабетен макулен едем, диабетна ретинопатия, кръвно-ретинна бариера, флуоресцентова ангиография, OCT, VEGF, лечение

## Диабетен макулен едем (ДМЕ)

### Епидемиологични данни

ДМЕ е сред водещите причини за слепота сред работоспособното население в развитите държави. Това определя голямото му медицинско и социално-икономическо значение. Увеличаващата се честота на захарния диабет (ЗД) предполага, че ДМЕ ще продължава да бъде водеща причина за намалено зрение и зрителна инвалидизация и в бъдеще. Понастоящем диабетно болните в световен мащаб са 285 млн. и приблизително 14% от тях имат диабетен макулен едем.

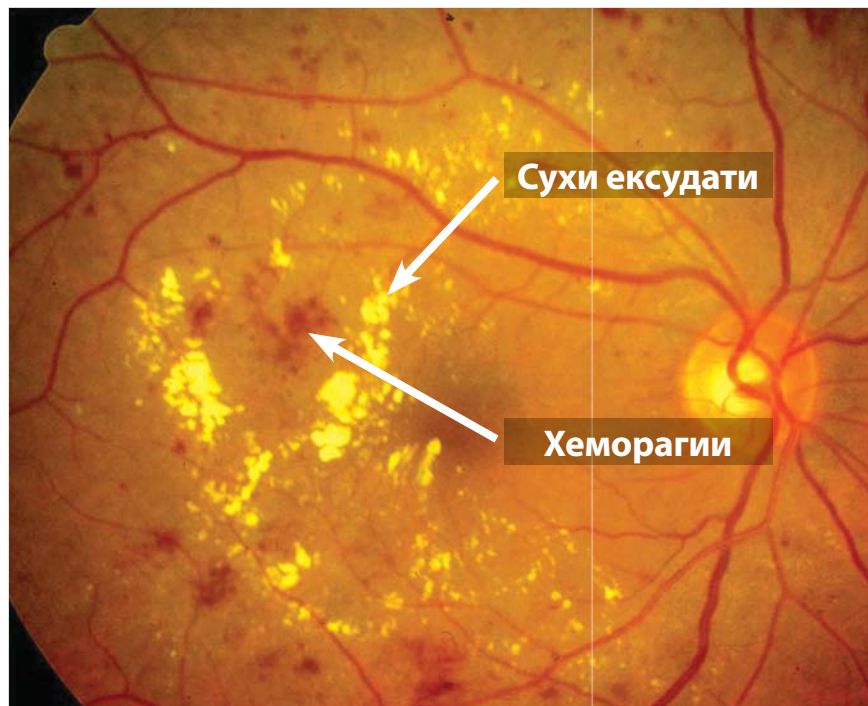
ДМЕ засяга 20.1% от пациентите с тип 1 захарен диабет (ЗД), 13.9% от болните с тип 2 – неинсулинозависим ЗД и 24.4% от пациентите с тип 2 – инсулинозависим ЗД за 10-годишен период на проследяване. ДМЕ е честа

проява на диабетната ретинопатия (ДР) и може да доведе до значително намаление на зрителната острота. Той може да се развие във всеки стадий на ДР, но честотата му нараства с увеличаването на тежестта на ретинопатията. Той засяга 3-38% от очите с непролиферативна диабетна ретинопатия и честотата му достига до 71% при очите с пролиферативна диабетна ретинопатия.

### Патогенеза

Вследствие на хроничната хипергликемия се натрупват гликирани крайни продукти на обмяната. Те водят до оклузия на малките капиляри на ретината в резултат на загубата на съдови ендотелни клетки, перицити и индуцирана левкостаза. Ендотелните клетки на съдовете са отговорни за поддържането на кръвно-ретинната бариера (КРБ) и загубата им води до повишена пропускливост на ретинните кръвоносни съдове. Загубата на перицити води до издуване на стените на капилярите и формиране на микроаневризми с увеличен съдов пермеабилитет. Ишемията на ретината от своя страна стимулира синтеза

» Понастоящем диабетно болните в световен мащаб са 285 млн. и приблизително 14% от тях имат диабетен макулен едем.



Фигура 1:  
Очно дъно при  
диабетна рети-  
нопатия и ДМЕ

на съдов растежен фактор (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), който също предизвиква повишена пропускливост на кръвно-ретинната бариера и преминаване на течност в тъканта на ретината, предизвиквайки оток. Когато отокът на ретината засегне макулата, се стига до намаление на зрителната острота.

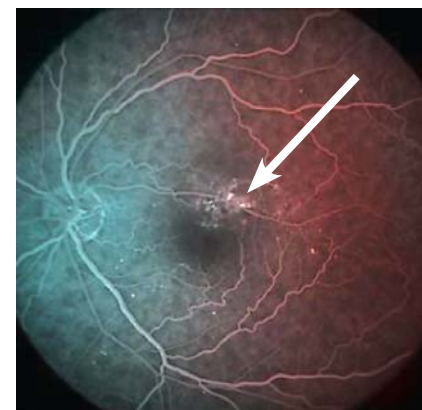
Преминалите липопротеини от плазмата се отлагат в интерстициума на ретината под формата на сухи ексудати. Артериалната хипертония и заръжката на течности при бъбречна недостатъчност и протеинурия повишават хидростатичното налягане в съдовете и също увеличават преминаването на течност в слоевете на ретината.

Другият механизъм, по който хроничната хипергликемия предизвиква ДМЕ, е тракционният: вследствие на дестабилизация на стъкловидното тяло възниква витрео-макуларна тракция най-често при непълното му отлепване от повърхността на макулата (предно-задна тракция) или в резултат на контракция на епиретинални мембрани (тангенциална тракция).

#### Диагностика на ДМЕ

Офталмоскопията е най-често използваният и най-достъпният метод за диагностика на ДМЕ. Той не изисква специализирана апаратура и поради това може да се извършва както от офталмолози, така и от общопрактикуващи лекари. Този метод обаче се използва по-скоро за скрининг и е приложим само в по-напредналите стадии на заболяването със значително задебеляване на ретината. Терминът „клинично-значим макулен едем“ се прилага, когато е налице задебеляване на ретината или твърд ексудат на разстояние до 500  $\mu\text{m}$  или един папилен диаметър от центъра на макулата. Дефинираният по този начин макулен едем е индикация за започване на лечение (Фиг. 1).

Флуоресцеиновата ангиография (ФА) представлява метод за визуализация на кръвоносните съдове на ретината посредством наблюдение на свиването на багрилото флуоресцеин в тях. При нормална съдова пропускливост флуоресцеинът не преминава през стените на кръвоносните съдове. На ФА директно могат да се визу-

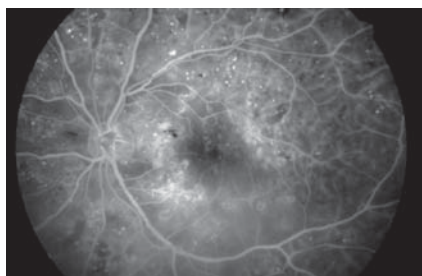


Фигура 2:  
Фокален маку-  
лен едем

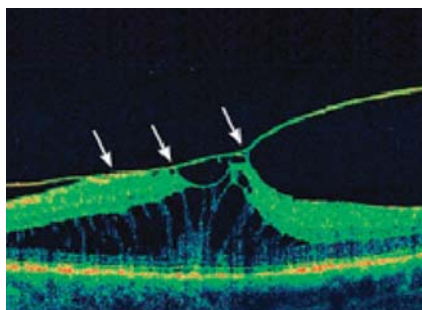
лизират съдовете с нарушен пермеабилитет, от което индиректно се съди за наличието на оток в макулата. Правят се серия от снимки на очното дъно, на които се вижда преминаването на багрилото от кръвоносните съдове в тъканта на ретината. На ФА се различават основно три вида ДМЕ – фокален, дифузен и кистоген. Разграничаването им има важно значение поради различния подход на лечение.

1. Фокалният ДМЕ се характеризира с наличието на локално изтичане на флуоресцеин в зоните около патологично променени ретинни капилари – най-често микроаневризми (Фиг. 2).

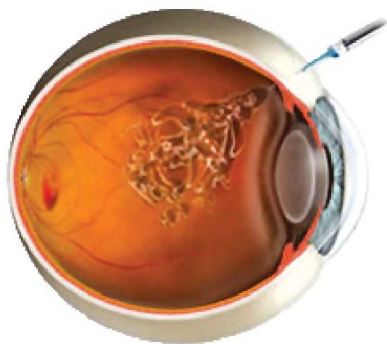
2. Дифузният ДМЕ се представя с по-хомогенно изтичане на контраста в резултат на генерализирана дисфункция на КРБ и дифузна абнормна пропускливост на съдовете на ретината (Фиг. 3).
3. Кистоидният ДМЕ също е резултат от генерализиран сриг на КРБ, но при него акумулирането на течност в ретината е под формата на обособени пространства (кисти), които придават характерен петалоиден вид на макулата на ФА.
4. Ишемичната макулопатия може да бъде открита само на ФА и се представя с разширение на фовеята аваскуларна зона. Това състояние се характеризира със силно намаление



Фигура 3:  
Дифузен макулен едем



Фигура 4:  
ОСТ изображение на макулен едем с тракция



Фигура 5:  
Интравитреална инжекция

на зрителната острота и има лоша прогноза за зрението.

Недостатъци на офталмоскопията и ФА са тяхната субективност, както и невъзможност за откриване на малките, начални изменения при ДМЕ. Посредством тях не може да се извърши количествена оценка на промените и по този начин да се проследи динамиката им, нито да се визуализира наличието на витреомакуларна тракция.

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) е бърз, безконтактен, неинвазивен диагностичен метод, чрез който се извършва послойно изобразяване на макулата под формата на топографски напречен срез с много висока разделителна способност. Изследването осигурява количествени, обективни и точни данни за дебелината и морфологията на макулата и е особено ценно за ранно откриване на ДМЕ и за проследяване на динамиката му и на резултата от лечението. Чрез този метод може да се визуализират и тракциите върху макулата от страна на стъкловидното тяло и епиретиналните мембрани.

На ОСТ се дефинират основно четири вида ДМЕ – дифузен, кистоиден, тракционен и серозно отлепване на невроепитела.

Дифузният ДМЕ се представя на ОСТ като задебеляване на макулата, но без наличието на кисти. Това задебеляване може да бъде асиметрично, особено в случаите с фокален едем, и да засяга само някои сектори от макулата.

Кистоидният ДМЕ се визуализира като задебеляване на макулата с наличието на оптически празни пространства (кисти) с различна големина, локализирани предимно във външните слоеве на ретината. Този вид ДМЕ представлява една по-тежка и напреднала форма на заболяването, която се съпровожда със загуба на функционал-

на нервна тъкан на макулата. Той се характеризира с по-сериозна загуба на зрение и трудно повлияване от лечението, което обикновено не води до съществено подобрение на зрителната острота, особено когато едемът е с голяма давност. Поради това ранното откриване на ДМЕ има важно значение за навременното започване на лечението с оглед постигането на максимален резултат.

Тракционният ДМЕ се представя на ОСТ с наличието на плътна и задебеляна задна хиалоидея, която е частично адхерентна към повърхността на макулата и оказва тракция върху нея. Този вид ДМЕ подлежи на оперативно лечение – отстраняване на тракциите (Фиг. 4).

Лечението на ДМЕ най-общо може да се раздели на лазерно, медикаментозно и хирургично. Разбира се, от огромно значение е оптималният контрол върху факторите от общото състояние на пациента: оптимизиране на стойностите на гликирания хемоглобин и липидния статус, лечение на артериалната хипертония и затлъстяването.

Лазерното лечение отдавна е доказало своята ефективност. Според проучването ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) лазерната фотокоегулация намалява с 50% риска от тежка загуба на зрение. При фокалния ДМЕ лазерните коагулати се нанасят локално в зоната на пропускащите микроаневризми. При дифузния ДМЕ те се нанасят кръгово, под формата на т.нар. грид около макулата.

Резултатът от лазерното лечение не винаги настъпва веднага – първоначално зрението може да намалее, но в дългосрочен план пациентите, при които е извършено такова лечение, имат по-добро зрение.

Медикаментозното лечение на ДМЕ навлезе широко в практиката през



# НОВИНИ

последните 8 години. Вътреочните инжекции с инхибитори на съдовия растежен фактор – VEGF се превърнаха във важно допълнение към лазерното лечение на ДМЕ. Тези медикаменти намаляват ексудацията от съдовете и водят до резорбиране на макулния едем. Ефектът от това лечение се проявява бързо, но е краткотраен, което налага извършването на няколко последователни инжекции. Най-често използваната схема е три инжекции през интервали от един месец. Анти-VEGF препаратите често се прилагат в комбинация с лазерното лечение за усилване и удължаване на ефекта от терапията.

Вътреочните инжекции с кортикостероиди са опция за лечение на ДМЕ в случаите, когато той не се повлиява от лазерното и анти-VEGF лечение. Ефектът им в тези случаи се обяснява с факта, че ДМЕ има и възпалителна генеза. Най-често използваните препарати са triamcinolone acetonide, fluocinolone acetonide и дексаметазон. Те могат да се приложат както под формата на инжекции (Kenalog) (Фиг. 5), така и като вътреочни капсули с депо-ефект (Iluvien, Ozurdex), които освобождават медикамента дозирано в продължение на 6 месеца.

Хирургичното лечение на ДМЕ се прилага в случаите с тракционна генеза на ДМЕ, които са резистентни на лазерно и медикаментозно лечение. Операцията парс плана витректомия (ППВ) представлява премахване на стъкловидното тяло и механично отстраняване (peeling) на задната хиалоидея и мембраните, които оказват тракция върху макулата. В някои случаи в края на операцията се поставя газ във витреалната кухина (SF6, C2F6), който да притиска макулата за по-бързото възстановяване на нормалния ѝ контур.

Понякога обаче при дълго персистиране на едема се стига до необратими

увреждания на ретинната тъкан и в тези случаи въпреки постигането на анатомичен резултат от терапията не се наблюдава подобрение на зрението. Поради това още веднъж трябва да се изтъкне значението на ранната диагностика и навременното лечение на ДМЕ за изхода от заболяването. ■

## Книгопис:

1. Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, Gardner TW: Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:240-248.
2. Bandello F, Parodi M, Lanzetta P, et al. Diabetic macular edema; Coscas G(ed): Macular edema. *Dev Ophthalmol*. 2010;47:73-110.
3. Bhagat N, Ruben A, et al. Diabetic macular edema: Pathogenesis and treatment-major review. *Surv. Ophthalmol* 2009;54(1):1-31.
4. Brasil OF, Smith SD, Galor A et al. Predictive factors for short-term visual outcome after intravitreal triamcinolone injection for diabetic macular edema: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:761-5.
5. Browning DJ, Zhang Z, Benfield JM. The effect of patient characteristics on response to focal laser treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1997;104:466-472.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766-85.
8. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:44-49.
9. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):405-12
10. Lu M, Kuroki M, Amano S, et al. Advanced glycation end products increase retinal endothelial growth factor expression. *J Clin Invest*. 1998;101:1219-24.

## Откриха нови гени, свързани с АСТМАТА И АЛЕРГИИТЕ

Проучването, публикувано в *Nature*, е продължило 10 години. В него са участвали изследователи от Великобритания, САЩ, Канада и Швеция. Техните открития биха могли да се използват за разработване на нови методи за лечение на тези заболявания.

За изследването, учените решили да проследят епигенетични промени – тези, които оказват влияние върху дейността на гените, а не промените, които засягат самия генетичен код. С този подход екипът определил точните гени, регулиращи свързаното с антитяло, предизвикване на алергични реакции. Въпросното антитяло се нарича имуноглобулин Е (IgE). Въпреки че участието му в предизвикването на алергични реакции вече е известно, изследователите не са знаели кои гени са отговорни за регулирането на дейността му.

Астмата, atopичният дерматит и сенната хрема са IgE-свързани заболявания, които се увеличават по брой. Терапиите, насочени срещу IgE, могат да облекчат сенната хрема и алергична астма. Анализирани са бели кръвни клетки от общо 355 участници с астма. Изследователите оценяват дали нивата на метилиране (процес, в който гените са деактивирани чрез налагане на запор върху метилови молекули към тяхната ДНК) са свързани с нивото на IgE в кръвта. Наблюдава се силна зависимост между IgE и ниските нива на метилиране в 34 гени. Тези гени са много по-активни при хора с астма, което води до производството на по-големи количества от IgE, които предизвикват симптомите на заболяването. Тези резултати са проверени и при допълнителни доброволци от Уелс или с високи или ниски нива на IgE в кръвта и още 160 участници от Квебек, Канада, с диагноза астма.

Изследването доказва, че определените гени, кодират протеини, произведени от определен вид бели кръвни клетки – еозинофили, насърчаващи възпалението на дихателните пътища при хора с астма. Авторите на изследването посочват, че тези гени активират еозинофили, което води до симптоми на астма.