

Результаты коррекции эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете 2 типа у больных с диабетической ретинопатией и сопутствующей гипертонической болезнью

Л. К. Мошетова¹И. В. Воробьева¹Д. Н. Гигинеишвили¹Е. А. Нешкова¹В. А. Метельская²Н. Г. Гуманова², В. И. Алехнович³, Г. В. Подгузов³¹ Нафедра офтальмологии и биохимии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, г. Москва, Россия² ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва, Россия³ Нафедра фундаментальных наук (ФН-4) ФГБОУ ВПО МГТУ им. Н.Э. Баумана, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение динамики клинко-функционального и морфологического состояния сетчатки на фоне метаболической и антиишемической терапии ДР при СД 2 типа с сопутствующей гипертонической болезнью с учетом показателей в слезной жидкости и сыворотке крови метаболитов оксида азота.

Методы. Проведено стандартное офтальмологическое обследование 50 пациентов, среди которых выделены 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту. Основная группа (n = 37) с СД 2, с ДР I и ДР II и гипертонической болезнью (ГБ) II, III стадии, средний возраст — 62,2±1,2 года, антигипертензивная терапия — ингибитор АПФ Престариум (5 мг). Пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы: в первой подгруппе (n = 19) проведено парабульбарное введение препарата Милдронат (10 инъекций); во второй подгруппе (n = 18) интраназально вводили препарат Семакс (20 дней). В контрольную группу (n = 13) входили: здоровые (n = 6) и пациенты с СД 2 типа без ДР и ГБ (n = 7). Количественное определение стабильных метаболитов NO проводили биохимическим методом в депротоинезированных образцах сыворотки крови и слезной жидкости.

Результаты. После завершения курса терапии у пациентов первой подгруппы отмечено уменьшение толщины сетчатки ($p \leq 0,05$) в области f.centralis, височной, верхней и нижней зонах parafovea и височной зоне perifovea, а во второй подгруппе — в 9 зонах макулярной области ($p \leq 0,05$). Отмечено также достоверное повышение чувствительности к свету в макулярной зоне у пациентов обеих подгрупп (MAIA). На фоне проведенного лечения выявлено понижение уровня NO_x в слезной жидкости и в сыворотке крови больных обеих клинических групп. При этом, снижение NO_x в СЖ оказалось статистически значимым в подгруппе больных, получавших антиишемическую терапию Семаксом ($p < 0,05$). В обеих клинических подгруппах после проведенного лечения выявлена корреляционная связь между систолическим АД и уровнем NO_x в сыворотке крови ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

Заключение. Установлено положительное влияние ($p < 0,05$) антиоксидантной (Милдронат) и антиишемической (Семакс) терапии на клинко — функциональные и морфологические показатели сетчатки у пациентов с ДР при СД 2 типа в сочетании с ГБ. Снижение NO_x в слезной жидкости и сыворотке крови сопровождалось снижением степени выраженности клинических симптомов ДР I и II, обусловленных дисфункцией эндотелия сосудов. Это позволяет рассматривать данное терапевтическое воздействие как эффективное, нацеленное на профилактику возникновения и прогрессирования ДР при полипатии — сочетанном течении СД 2 типа и ГБ.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, диабетическая ретинопатия, метаболиты оксид азота

ABSTRACT

L. K. Moshetova, I. V. Vorobieva, D. N. Gigineishvili, E. A. Neshkova, V. A. Metelskaya, N. G. Gumanova, V. I. Alekhnovich, G. V. Podguzov

The results of correction of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus in patients with diabetic retinopathy and associated hypertension

Purpose: Studying the dynamics of clinical functional and morphological status of the retina against the metabolic and anti-

ischemic therapy of retinopathy in type 2 diabetes associated with hypertension based on indicators in the tear fluid and serum nitric oxide metabolites.

Methods: Following a standard ophthalmologic examination of 50 patients, among which are the two groups are similar in age and sex. The main group ($n = 37$) with Cd 2, DR and DR I and II hypertension II, III stage, the average age was $62,2 \pm 1,2$ years, antihypertensive therapy — an ACE inhibitor Prestarium (5 mg). Patients of the group were divided into two subgroups: the first subgroup ($n = 19$) who underwent parabolbarnom Mildronate (10 injections), the second subgroup ($n = 18$), which the drug was administered intranasally Semaks (20 days). The control group ($n = 13$) healthy ($n = 6$), and patients with type 2 diabetes without DR and GB ($n = 7$). Quantitative determination of the stable NO metabolites was determined in biochemical method samples of serum and lacrimal fluid.

Results: After completing a course of therapy for patients of the first subgroup marked decrease in retinal thickness ($p \leq 0,05$) in f.centralis, temporal lobe, the upper and lower bands parafovea and temporal area perifovea, while in the second group — in 9 areas of the macular area ($p \leq 0,05$). It is also noted a significant increase in sensitivity to light in the macular area in patients of both subgroups (MAIA). On the background of the treatment observed reduction of NO_x in the lacrimal fluid and serum of patients in both clinical groups. Thus, reduction of NO_x in the lacrimal fluid was statistically significant in the subgroup of patients receiving anti-ischemic therapy semaks ($p < 0,05$). In both clinical subgroups after treatment revealed correlation between systolic blood pressure and the level of NO_x in the serum ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

Conclusion: The positive effect ($p < 0,05$) antioxidant (Mildronat) and ischemic (Semaks) therapy on clinical and functional and morphological parameters of the retina in patients with retinopathy in type 2 diabetes in combination with GB. NO_x reduction in the tear fluid and serum was associated with decreased severity of clinical symptoms DR I and II, the resulting vascular endothelial dysfunction. This allows us to consider this as an effective therapeutic intervention aimed at preventing the onset and progression of retinopathy in the combined course of type 2 diabetes and hypertension.

Key words: diabetes mellitus, hypertension, diabetic retinopathy, nitric oxide metabolites.

Офтальмология. — 2013. — Т. 10, № 3. — С. 13–20.

Поступила 08.07.13. Принята к печати 09.09.13

Сочетание сахарного диабета (СД) 2 типа и гипертонической болезни (ГБ) заслуживает особого внимания, так как они характеризуются общностью механизмов нарушения кровообращения. Эти два вида патологии представляют собой начальный этап в «сердечно-сосудистом континууме» — в непрерывной последовательности патофизиологических событий, приводящих к прогрессирующему повреждению клеток различных органов и к поражению артериальной стенки (ремоделированию). Диабетическая ретинопатия (ДР) у данной категории больных относится к числу наиболее тяжелых поражений органа зрения; ее можно рассматривать не как осложнение, а как естественный результат развития патологических изменений в микрососудистой сети сетчатки у больных с сочетанным течением этих двух социально-значимых заболеваний. Это существенно увеличивает риск сосудистых осложнений вплоть до слепоты [2, 4, 8, 9, 10].

Одним из ключевых трансформирующих вазоактивных соединений, генерирующихся в клетках эндотелия, является эндотелиальный фактор релаксации (NO, оксид азота). NO продуцируется сосудистым эндотелием из L-аргинина спонтанно, а также при стимулировании эндотелиальной клетки повреждающими факторами [1, 3], в том числе, высоким уровнем артериального давления (АД). В условиях повышенного АД увеличивается напряжение сдвига («shear stress») на артериолы и капилляры почечных клубочков и сетчатки, что в сочетании с каскадом реакций, инициированных хронической гипергликемией, свойственной больным СД, обуславливает увеличение темпов и тяжести развития микроваскулярных осложнений [2, 10]. При СД и ГБ сни-

жается синтез эндотелиального NO, который образуется благодаря активности конститутивной и эндотелиальной NO-синтазы (NOS). Его функция находится под постоянным модулирующим влиянием супероксида и пероксида водорода, противодействующих эффекту NO [4]. Сигнальная роль NO в клетках в высокой степени зависит от уровня супероксида. При этом способность супероксиддисмутазы (СОД) трансформировать супероксид в пероксид водорода в 3 раза слабее, чем скорость взаимодействия NO с супероксидом [11]. Образующийся при этом пероксинитрит (ONOO-) ингибирует активность NOS [14], действуя тем самым как ограничитель избыточного образования NOS. Баланс между системами, синтезирующими NO и супероксидом, определяет регуляторную направленность сигналов и составляет основу гомеостаза клеток, его нарушение вносит существенный вклад в патофизиологию ГБ, СД, атеросклероза и воспаления. Показано, что при артериальной гипертензии (АГ) и диабете в сосудах мозга происходит дополнительная экспрессия молекул основного источника супероксида — NAD (P) H оксидазы в ответ на ангиотензин II (АТ II). [11]. Взаимоотношение NO и АТ II — двух основных естественных факторов, определяющих артериальный тонус — представляет большой интерес как для физиологии, так и для патологии кровообращения. При вызванной АТ II АГ нормализация артериального тонуса наступает после применения СОД, что свидетельствует о реализации подавляющего действия АТ II через активацию NAD (P) H оксидазы, продуцирующую супероксид. Последний, связываясь с молекулами NO, не позволяет им реализовать свое обычное расслабляющее действие. Эти эффекты не совпадают по вре-

мени — первый реализуется немедленно, второй требует 6-12 ч для своей полной реализации. Наряду с этим у больных ГБ понижены уровни длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, NO, СОД, витамина Е, но повышены уровни супероксида, пероксида водорода и эндотелина [14].

S.P. Wolff и соавт. [13] одними из первых осветили роль окислительного стресса в развитии сосудистых осложнений СД. При гипергликемии и ГБ окислительный стресс сопровождается повышенным образованием нитрозил-иона, сильного окислителя, токсичного для тканей, и/или снижением антиоксидантной активности. Это нарушает окислительно-восстановительный баланс и приводит к серьезным повреждениям структуры клеток с развитием дисфункции эндотелия сосудов [1, 3, 5, 7, 12]. Следовательно, устранение окислительного стресса у больных СД может быть использовано для решения терапевтических задач, нацеленных на снижение выраженности клинических симптомов, обусловленных дисфункцией эндотелия сосудов сетчатки.

Целью данной работы явилось изучение динамики клинико-функционального и морфологического состояния сетчатки на фоне метаболической и антиишемической терапии ДР при СД 2 типа с сопутствующей ГБ и анализ взаимосвязи со стабильными метаболитами оксида азота в слезной жидкости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены на кафедре офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России на базе ГБУЗ ОКБ ДЗ г. Москвы, в ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России. Математическую обработку и обработку результатов фундус-микропериметрии МАИА проводили по методу, разработанному на факультете фундаментальных наук ФГБОУ ВПО МГТУ им. Н.Э. Баумана.

Обследовано 50 пациентов (100 глаз), среди которых выделены 2 группы (основная и контрольная), сопоставимые по полу и возрасту. Основную группу составили 37 пациентов (74 глаза) с СД 2, ДР I и ДР II и ГБ II, III стадии. Диагноз СД 2 поставлен в соответствии с классификацией ВОЗ (1999 г.). Диагноз ГБ, ее стадия, степень артериальной гипертензии (АГ) и риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) был поставлен в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2010 г. Стадия ГБ у большинства больных классифицировалась как II, степень АГ — как 2 (АД 160-179/100-109 мм рт. ст.) и 3 ($\geq 180/\geq 110$ мм рт. ст.). Стадия ДР определялась в соответствии с классификацией ВОЗ (1999 г.): непролиферативная (НПДР), препролиферативная (ППДР) и пролиферативная (ПДР).

Средний возраст обследуемых составил $62,2 \pm 1,2$ года: мужчины — 9 человек (24%) — 18 глаз, женщины 28 (76%) — 56 глаз. Средняя продолжительность СД



Рисунок 1. А) Фото глазного дна больной К. 61 г., Диагноз: СД 2 тип, ГБ II ст., ДР II и гипертоническая ретинопатия (симптом Салюса-Гунна II, точечные кровоизлияния в макулярной зоне, единичные микроаневризмы, единичные твердые экссудаты). **Б)** Фото глазного дна больной Б. 55 лет., Диагноз: СД 2 тип, ГБ II ст., ДР I и гипертоническая ретинопатия (симптом Салюса-Гунна II, Симптом Гвиста, единичные микроаневризмы).

составила $9,9 \pm 1,1$ года, средний уровень гликемии натощак — $7,9 \pm 0,3$ ммоль/л, средний уровень HbA1c — $7,7 \pm 0,3\%$.

Пациенты получали сахароснижающую терапию (пероральные таблетки: метформин, препараты группы сульфанилмочевины, бигуаниды, инсулин). В основной группе 32 пациента страдали ГБ II стадии, у 5 пациентов ГБ имело место тяжелое течение (III стадия). Антигипертензивная терапия включала постоянный прием ингибитора АПФ — Престариума (регистрационный номер ЛСР-000257/08) в дозе 5 мг. При первичном осмотре у 32 пациентов (64 глаз) диагностирована — ДР I стадии, у 5 пациентов (10 глаз) — ДР II стадии на фоне СД 2. Диабетический макулярный отек выявлен у 4 пациентов (6 глаз). При осмотре глазного дна отмечены признаки сочетанной сосудистой патологии — ГБ и ДР (рис. 1).

Пациенты основной группы разделены на 2 подгруппы. Первая подгруппа — 19 пациентов (38 глаз). При первичном осмотре максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) снижена в 30 глазах (79%). Пациентам первой подгруппы проведено парабульбарное введение 0,5 мл 10% раствора препарата Мельдоний (Милдронат, регистрационный номер: Р № П-8-242 № 01069103.02.99ППР), который относится к числу антиоксидантных, метаболических препаратов. Курс терапии включал 10 парабульбарных инъекций. Вторая подгруппа — 18 пациентов (36 глаз). При первичном осмотре МКОЗ снижена в 35 глазах (97%). Пациентам второй группы проводили интраназальное введение 0,1% отечественного препарата Семакс — полипептида, состоящего из представленной ниже последовательности аминокислот (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro — метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, регистрационный номер: 94/294/10) по 100 мкг (2 капли) в каждый носовой ход 3 раза в день, в течение 20 дней. Данный препарат относится к числу антиишемических и антигипок-

сических нейропротекторов. У всех пациентов первой и второй подгруппы до и после лечения производили взятие слезной жидкости предварительным раздражением слизистой носа парами нашатырного спирта.

Контрольная группа включала 13 человек (26 глаз) — здоровых (мужчин —3, женщин -3) и пациентов СД 2 типа без ДР и ГБ (мужчин —3, женщин -4). Средний возраст здоровых составил — 63,1± 1,9 года, средний уровень гликемии натощак — 5,6 ммоль/л. Средний возраст пациентов контрольной группы, страдающих СД 2 типа без сопутствующей ДР и ГБ, составил 64,6±1,7 года, средний уровень гликемии натощак — 7,0±0,7 ммоль/л, гликозилированного гемоглобина — 7,2±0,5%. В контрольной группе у пациентов регистрировали средний уровень АД (систолического — 124,2±2,3 мм рт. ст., диастолического — 77,3±1,9 мм рт. ст.).

При обследовании пациентов использовали традиционные офтальмологические методы: визометрию, тонометрию по Маклакову (10,0), определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), прямую

и обратную офтальмоскопию, осмотр глазного дна с трехзеркальной линзой Гольдмана, ультразвуковое исследование глаза, а также фоторегистрацию глазного дна на фундус-камере FF 450 Plus (Carl Zeiss, Германия), оптическую когерентную томографию RTVue-100 (Optovue, США), фундус-микропериметрию MAIA (CenterVue Spa, Италия), флуоресцентную ангиографию сетчатки при помощи фундус-камеры FF 450 Plus (Carl Zeiss, Германия).

Биохимические методы исследования включали определение в крови уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина, концентрации метаболитов оксида азота в слезной жидкости. Взятие слезной жидкости (СЖ) в объеме 100 мкл проводили из нижнего конъюнктивального свода с помощью автоматической пипетки до и после лечения, далее помещали в микроцентрифужные пробирки типа Eppendorf и замораживали при температуре — 20°C. Во всех случаях использовали рефлекторную СЖ. Взятие крови для определения стабильных метаболитов NO (суммарных нитратов и нитритов, NO₂ + NO₃, или NO_x) проводили утром

Таблица 1. Динамика толщины сетчатки в 9 зонах макулярной области на фоне лечения Милдронатом и Семаксом

N = 37		Контрольная группа		Основная группа	
		Здоровые (M±m), мкм	СД 2 типа без ДР и ГБ (M±m), мкм	До лечения (M±m), мкм	После лечения (M±m), мкм
Первая подгруппа — терапия Милдронатом (N = 19)					
f. centralis		245,36±2,26	258,43±4,30, *p≤0,05	259,97±3,98, #p≤0,05	259,47±4,22, \$p≤0,05
parafovea (3mm)	Tempo	250,57±2,20	301,43±4,96, *p≤0,05	304,03±7,12, #p≤0,05	259,47±4,22, \$p≤0,05
	Superior	262,89±2,96	282,53±10,1, *p≤0,05	309,20±6,56, #p≤0,05	307,83±6,57, \$p≤0,05
	Nasal	261,21±2,86	298,84±2,38, *p≤0,05	308,57±2,94, #p≤0,05	308,80±2,74, \$p≥0,05
	Inferior	266,25±1,87	289,22±3,32, *p≤0,05	299,67±2,77, #p≤0,05	299,57±2,79, \$p≤0,05
perifovea (5 mm)	Tempo	268,60±3,08	273,89±3,08, *p≤0,05	280,27±8,69, #p≤0,05	279,03±9,26, \$p≤0,05
	Superior	269,43±2,90	285,46±2,92, *p≤0,05	285,67±2,83, #p≤0,05	286,57±2,71, \$p≥0,05
	Nasal	269,39±2,73	292,07±2,39, *p≤0,05	286,80±3,23, #p≤0,05	288,90±2,68, \$p≥0,05
	Inferior	268,04±3,31	265,79±3,35, *p≥0,05	258,43±2,51, #p≥0,05	258,77±3,22, \$p≥0,05
Вторая подгруппа — терапия Семаксом (N = 18)					
f. centralis		245,36±2,26	258,43±4,30, *p≤0,05	257,62±4,72, #p≤0,05	256,38±4,25, \$p≤0,05
parafovea (3 mm)	Tempo	250,57±2,20	301,43±4,96, *p≤0,05	299,50±2,93, #p≤0,05	297,27±3,18, \$p≤0,05
	Superior	262,89±2,96	282,53±10,1, *p≤0,05	303,77±2,72, #p≤0,05	301,88±2,81, \$p≤0,05
	Nasal	261,21±2,86	298,84±2,38, *p≤0,05	306,42±2,94, #p≤0,05	305,73±2,93, \$p≤0,05
	Inferior	266,25±1,87	289,22±3,32, *p≤0,05	298,77±2,43, #p≤0,05	297,27±2,61, \$p≤0,05
perifovea (5 mm)	Tempo	268,60±3,08	273,89±3,08, *p≤0,05	265,46±3,04, #p≥0,05	265,42±2,69, \$p≤0,05
	Superior	269,43±2,90	285,46±2,92, *p≤0,05	282,62±2,68, #p≤0,05	280,62±2,57, \$p≤0,05
	Nasal	269,39±2,73	292,07±2,39, *p≤0,05	283,27±2,98, #p≤0,05	282,77±3,29, \$p≤0,05
	Inferior	268,04±3,31	265,79±3,35, *p≥0,05	250,85±2,14, #p≥0,05	249,85±2,46, \$p≤0,05

Примечание: * достоверность различий между здоровыми и пациентами с СД 2 типа без ДР группы контроля; # достоверность различий по сравнению с показателями контрольной группы; \$ достоверность различий по сравнению с группой контроля и в основной группе до и после лечения.

Таблица 2. Сравнение биохимических и клинических показателей и параметров выше и ниже медианной концентрации NO_x (М NO_x).

Параметры	Ниже М (NO_x) – 42,8 мкМ			Выше М (NO_x)		
	Среднее	Станд. откл.	Среднее откл.	Среднее	Станд. откл.	Среднее откл.
Глюкоза, ммоль/л	7,8	2,3	1,7	7,9	1,8	1,3
HbA1c, %	7,4	2,0	1,3	7,8	1,7	1,0
Холестерин, ммоль/л	5,3	0,8	0,6	6	1,3	0,9
Стадия ретинопатии	1,03	0,3	0,1	1,2	0,4	0,3
Систолическое АД, мм рт. ст.	173,4	19,3	16,1	179,2	21,4	18,1
Диастолическое АД, мм рт. ст.	100	11,4	9,4	136,4	171,4	69,6
Слезная жидкость до лечения (NO_x), мкМ	21,6	58	30,6	28,9	67	33,3
Слезная жидкость после лечения (NO_x), мкМ	8,2	11,3	8,6	5,7	11,3	8,3
Сыворотка до лечения (NO_x), мкМ	30,6	7,2	5,7	80,2	27,2	22,5
Сыворотка после (NO_x), мкМ	17,4	6,2	5,0	45,8	23,5	20

натощак после низко-нитратного ужина с исключением продуктов и напитков, являющихся основными источниками нитратов в пище человека (мясные и рыбные гастрономические продукты, овощи, маринады, спиртные, фруктовые и минеральные напитки). Количественный анализ NO_x проводили в депротеинизированных образцах сыворотки крови и слезной жидкости. Депротеинизацию осуществляли этиловым спиртом в соотношении 1/2 и 1/3, соответственно, с последующим центрифугированием при 1000g. Особенность метода состоит в предварительном восстановлении нитратов в нитриты в присутствии трихлорида ванадия и образовании окрашенного соединения в ходе реакции диазотирования (реакция Грисса). Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации нитритов и определялась спектрофотометрически при 540 нм [6].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 20. Для расчета достоверности отличий использованы параметрический t-критерий Стьюдента для зависимых выборок при нормальном распределении, непараметрический критерий Вилкоксона и непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

При анализе данных по метаболитам NO , помимо сравнения описанных групп пациентов согласно вышеуказанным критериям, применяли ранжирование выборки пациентов по концентрации NO_x с последующим разделением по медиане (М) на две подгруппы. В полученных подгруппах с концентрацией NO_x выше М и ниже М сопоставляли остальные измеряемые параметры по вышеуказанным критериям с целью выявления позитивности или негативности характера изменений измеренных параметров. Данный анализ позволяет оценить, какая концентрация NO_x предпочтительнее для организма, и сделать выводы об эффек-

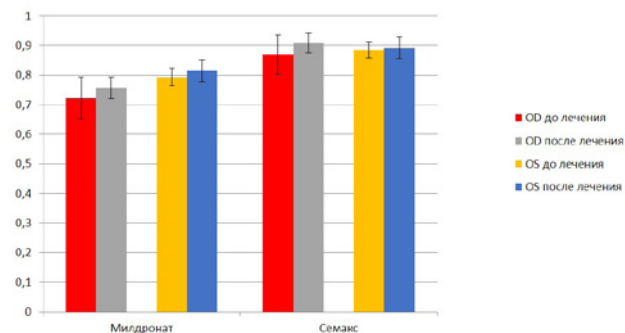


Рисунок 2. Динамика МКОЗ до и после лечения Милдронатом и Семаксом.

тивности применяемой терапии в отношении влияния на концентрацию NO_x .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После завершения курса терапии препаратами Милдронат и Семакс, МКОЗ повысилась на 0,1 дптр в 23 глазах (61%) у пациентов в первой подгруппе и в 32 глазах (89%) — во второй подгруппе (рис. 2), оставалась на прежних значениях в 15 глазах (39%) в первой подгруппе и в 4 глазах (11%) во второй подгруппе ($p < 0,05$).

При исследовании толщины сетчатки в макулярной зоне у пациентов контрольной и основной групп выявлены различия в показателях толщины сетчатки (табл. 1).

В группе контроля у пациентов с СД 2 типа без ДР и ГБ показатель толщины сетчатки был выше в фовеальной, парафовеальной и 3-х зонах перифовеальной области, кроме нижней зоны perifovea, по сравнению с здоровыми. Оценка толщины сетчатки в макулярной зоне у пациентов первой подгруппы (Милдронат) до лечения выявила достоверные отличия с контрольной (здоровые) группой для 8 исследуемых зон, кроме нижней зоны perifovea. В то же время различия

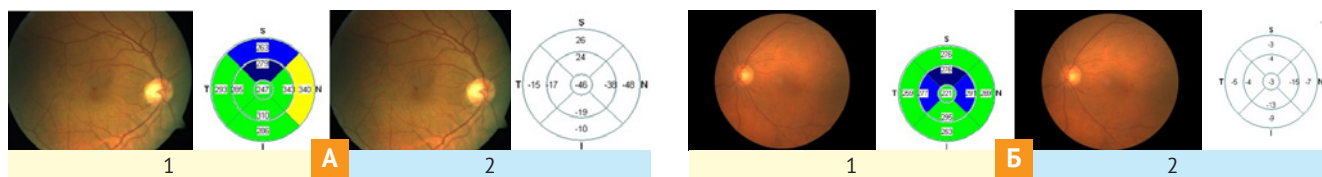


Рисунок 3. А) Фото и ОКТ (RTVue-100) до (1) и после (2) лечения препаратом Милдронат. Пациент П., 55 лет. Диагноз: СД 2 типа, ГБ II ст., ДР I. **Б)** Фото и ОКТ (RTVue-100) до (1) и после (2) лечения препаратом Семакс. Пациентка Д., 76 лет. Диагноз: СД 2 типа, ГБ III ст., ДР I.

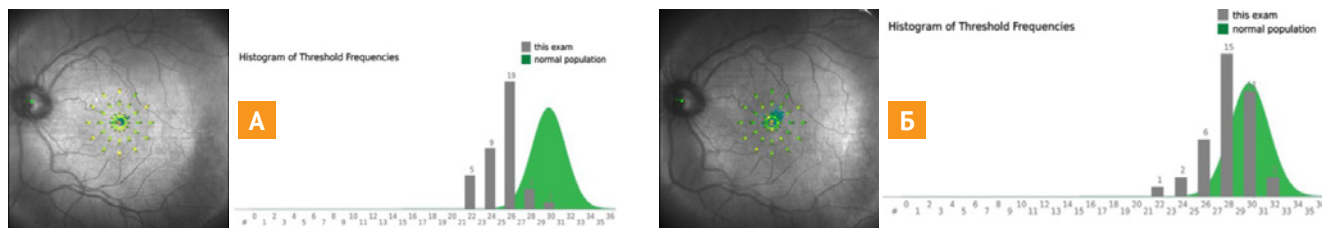


Рисунок 4. Данные фундус-микрпериметрии (MAIA) OS: А — до лечения Семаксом; Б — после лечения Семаксом. Пациентка Б., 64 г. СД 2 типа, инсулиннезависимый, ГБ III ст, ДР I, гипертоническая ангиопатия.

были недостоверны при сравнении толщины сетчатки этих пациентов и контрольной группы с СД 2 типа без ДР. У пациентов второй подгруппы (Семакс) статистически значимые различия выявлены при сравнении как с контрольной группой здоровых (по 8 зонам, кроме височной perifovea), так и при сравнении с контрольной группой пациентов с СД 2 типа без ДР (по верхней, носовой и нижней зонам parafovea).

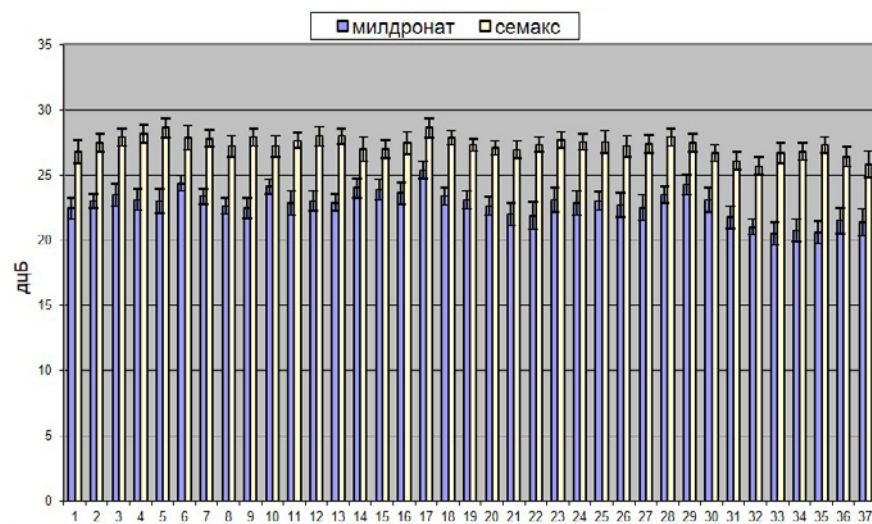
В ходе исследования проведена оценка (рис. 3) динамики изменения толщины сетчатки в различных зонах макулярной области у пациентов основной группы до и после метаболической и антиишемической терапии (Милдронат, Семакс).

У пациентов первой подгруппы (Милдронат) после завершения курса терапии отмечено уменьшение толщины сетчатки ($p \leq 0,05$) в области f.centralis, височной,

верхней и нижней зонах parafovea и височной зоне perifovea (табл. 1). В то же время отмечено увеличение показателя толщины сетчатки в носовой зоне parafovea, в верхней, носовой и нижней зонах perifovea. Во второй подгруппе пациентов (Семакс) после завершения курса терапии уменьшение толщины сетчатки зарегистрировано ($p \leq 0,05$) в 9 зонах макулярной области (табл. 1).

При фундус-микрпериметрии МАИА оценка динамики чувствительности сетчатки в 37 точках макулярной зоны до и после лечения выявила достоверное повышение чувствительности к свету в макулярной зоне у пациентов обеих подгрупп (рис. 4). При этом, на фоне терапии наибольший эффект ($p < 0,05$) достигнут у пациентов, получавших препарат Семакс (рис. 5).

Определение содержания конечных метаболитов азота проведено у тех же 50 человек, распределенных на группы, подробное описание которых приведено выше. Исследована слезная жидкость и сыворотка крови 13 человек контрольной группы (здоровых — 6, больных СД 2 типа без ДР и ГБ — 7 человек) и 37 пациентов основной группы с ДР, больных СД 2 типа с сопутствующей ГБ (19 пациентов первой подгруппы и 18 пациентов второй подгруппы). Исследование слезной жидкости и сыворотки крови проводили до и после терапии Милдронатом (первая подгруппа) и Семаксом (вторая подгруппа) на фоне антигипертензивной терапии пациентов основной группы и АПФ (Престариум). При сравнении биохимических и клинических показателей и параметров выше и ниже медианной концен-



* - все различия значимы в группе на семаксе по сравнению с группой на милдронате после лечения, $p \leq 0,05$

Рисунок 5. Сравнение световой чувствительности макулы до и после лечения пациентов препаратами Милдронат и Семакс.

Таблица 3. Клинико-лабораторные показатели больных и концентрация метаболитов оксида азота в слезной жидкости и сыворотке на фоне терапии Милдронатом (подгруппа 1) и Семаксом (подгруппа 2).

Параметры	Терапия Милдронатом			Терапия Семаксом		
	Среднее	Станд. откл.	Среднее откл.	Среднее	Станд. откл.	Среднее откл.
Глюкоза, ммоль/л	8,0	2,1	1,6	7,7	1,9	1,3
HbA1c, %	7,9	1,8	1,2	7,4	1,9	1,2
Холестерин, ммоль/л	5,7	0,9	0,7	5,7	1,4	0,9
Стадия ретинопатии	1,6	0,4	0,3	1,1	0,3	0,2
Стадия ГБ	2,2	0,4	0,3	2	0,5	0,3
Систолическое АД до лечения, мм рт. ст.	179,1\$	21,1	18,8	174,5\$	20,1	15,9
Диастолическое АД до лечения, мм рт. ст.	99,9	11,6	8,6	100,2	13,5	9,3
Систолическое АД после лечения, мм рт. ст.	156,9	6,5	4,8	158,9	10,5	7,3
Диастолическое АД после лечения, мм рт. ст.	88,8	8,8	5,6	92,8	6,2	4,7
Слезная жидкость до лечения (NO _x), мкМ	28,3	75,6	37,4	24	51,3	28,6
Слезная жидкость после лечения (NO _x), мкМ	7,4*	11,5	8,0	6,4*	11,3	9,0
Сыворотка до лечения (NO _x), мкМ	56,1#	30,1	24,6	54,6#	34,9	29,4
Сыворотка после лечения (NO _x), мкМ	43,5	21,7	19,0	49,5	26,7	21,4
Контрольная группа						
Параметры	Слезная жидкость до лечения			Сыворотка до лечения		
	Среднее	Станд. откл.	Среднее откл.	Среднее	Станд. откл.	Среднее откл.
NO _x , мкМ	9,3	12,3	10,4	35,8	11,4	8,6

Примечание: * — достоверность снижения уровня NO_x после лечения по сравнению с показателем до лечения; # — корреляция с исходным уровнем NO_x в слезной жидкости; \$ — корреляция с уровнем с NO_x после курса терапии.

трации NO_x (уровень суммарных нитратов и нитритов, NO₂ + NO₃) — M NO_x, статистически достоверных различий между группами не обнаружено (табл. 2), хотя уровень всех показателей выше M NO_x демонстрирует негативную тенденцию к увеличению по сравнению с их же значениями ниже M NO_x (табл. 2).

В группе контроля уровень NO_x составил 9,3±10,4 мкМ в слезной жидкости и 35,8±8,6 мкМ в сыворотке крови (табл. 3). В первой клинической подгруппе исходный уровень NO_x существенно выше по сравнению с контрольной группой и составил 28,3±37,4 мкМ в слезной жидкости и 56,1±24,6 мкМ в сыворотке крови. У пациентов второй клинической подгруппы также отмечен более высокий исходный уровень NO_x по сравнению с контрольной группой, который составил 24±28,6 мкМ в слезной жидкости и 54,6±29,4 мкМ в сыворотке крови.

На фоне проведенной терапии отмечено снижение показателей NO_x в обеих клинических подгруппах, при этом на фоне терапии Милдронатом (первая подгруппа) уровень NO_x в слезной жидкости снизился до 7,4±8,0 мкМ, а в сыворотке крови — до 43,5±19,0 мкМ. На фоне терапии Семаксом (вторая подгруппа) уровень NO_x снизился до 6,4±9,0 мкМ в слезной жид-

кости (p<0,05) и до 49,5±21,4 мкМ (p<0,05) в сыворотке крови.

В ходе исследования была проанализирована корреляционная связь между уровнем систолического и диастолического АД и показателей NO_x в динамике на фоне терапии Милдронатом (первой подгруппа) и Семаксом (вторая подгруппа). Выявлена корреляционная зависимость (слабая по шкале Чеддока) между исходными уровнями NO_x в слезной жидкости и сыворотке крови (r = 0,2). Обнаружена корреляция (умеренная по шкале Чеддока) между исходными показателями АД и уровнем NO_x в слезной жидкости и сыворотке крови (r = 0,3). На фоне проводимой терапии иАПФ наблюдали статистически достоверное снижение АД (r = 0,5, p<0,05).

Установлена корреляция между показателями систолического АД и уровнем NO_x в сыворотке крови после курса терапии у пациентов второй клинической подгруппы — r = 0,4 (p<0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование выявило положительное действие (p<0,05) антиоксидантной (Милдронат) и антиишемической (Семакс) терапии на клини-

ко-функциональные и морфологические показатели сетчатки (максимально скорректированная острота зрения, светочувствительность макулы и толщина сетчатки) у пациентов с ДР при СД 2 типа в сочетании с ГБ ($p < 0,05$).

Важными представляются результаты, полученные при биохимическом мониторинге уровня NO_x в слезной жидкости и в сыворотке крови в динамике до и после завершения метаболической и антиишемической терапии. На фоне проведенного лечения отмечено снижение уровня NO_x в слезной жидкости и в сыворотке крови больных обеих клинических групп. При этом, снижение NO_x в СЖ оказалось статистически значимым в группе больных, получивших антиишемическую терапию Семаксом ($p < 0,05$). В обеих кли-

нических подгруппах после проведенного лечения выявлена корреляционная связь между систолическим АД и уровнем NO_x в сыворотке крови ($r = 0,4$; $p < 0,05$).

Снижение NO_x в слезной жидкости и сыворотке крови на фоне метаболической и антиишемической терапии сопровождалось снижением степени выраженности клинических симптомов ДР I и II, обусловленных дисфункцией эндотелия сосудов и, по-видимому, воспалительным процессом. Это позволяет рассматривать данное терапевтическое воздействие как эффективное, нацеленное на профилактику возникновения и прогрессирования ДР у пациентов, имеющих наиболее часто встречающуюся полипатию — СД 2 типа и ГБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2-го типа/М.И. Балаболкин, В.М. Кремницкая, Е.М. Клебанова // Кардиология. 2004. — № 7. — С. 90-97.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 344 с.
3. Дзугоев С.Г., Дзугоева Ф.С., Метельская В.А. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010, 9 (8). — С. 63-68.
4. Капелько В.И. Снижение биологического эффекта нитроксида при сердечно-сосудистой патологии и возможности его коррекции // Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы (сборник трудов). К 80-летию академика Е.И. Чазова. М.: Медиа Медика, 2009. — С. 88-103.
5. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа // Фундаментальные исследования. — 2011. № 7. С. 248-252.
6. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 15.
7. Мошетова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Строков И.А., Яровая Г.А. Современная ангиоокислительная терапия диабетической ретинопатии // Клиническая офтальмология — 2006 г. — Т.7 — № 1 — С. 36-38.
8. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. Современный подход к профилактике и лечению диабетической ретинопатии: результаты исследования DIRECT, 2009 — Справочник поликлинического врача/№ 1/2009 — С. 37-39.
9. Abbate M, Cravedi P, Iliev I, Remuzzi G, Ruggenti P. // Prevention and treatment of diabetic retinopathy: evidence from clinical trials and perspectives. Curr Diabetes Rev. 2011 May; 7 (3):190-200.
10. Delano FA, Chen AY, Wu KI, Tran ED, Rodrigues SF, Schmid-Schönbein GW. The autodigestion hypothesis and receptor cleavage in diabetes and hypertension // Drug Discov Today Dis Models. 2011 Spring; 8 (1):37-46.
11. Faraci FM. Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone. J. Appl Physiol 2006; 100; 739-43.
12. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // Circ Res. 2010 October 29; 107 (9): 1058-1070.
13. Wolff S.P., Dean R.T. Glucose autooxidation and protein modification. The potential role of «autooxidative glycosylation» in diabetes mellitus // Biochem J. — 1987. — Vol. 245. — P. 243-250.
14. Zimmet JM, Hare JM. Nitroso-redox interactions in the cardiovascular system. Circulation 2006; 114: 1531-44.

ИЗДАНИЕ МОСКОВСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА ОФТАЛЬМОЛОГОВ

ПОЛЕ ЗРЕНИЯ