Шовдра, Ольга Леонидовна. Некоторые патогенетические механизмы диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.03.03 / Шовдра Ольга Леонидовна; [Место защиты: ГОУВПО "Читинская государственная медицинская академия"].- Чита, 2011.- 122 с.: ил.

**Министерство здравоохранения и социального развития РФ Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Читинская государственная медицинская академия**

На правах рукописи



**Шовдра Ольга Леонидовна**

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

**14.03.03. - Патологическая физиология**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Намжил Нанзатович Цыбиков**

**Чита 2011**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 4

ВВЕДЕНИЕ 5

[ГЛАВА 1 10](#bookmark7)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 10

1. [Биохимический состав слезной жидкости и ее диагностическое значение 10](#bookmark4)
2. [«Иммунная привилегия» органа зрения 23](#bookmark5)
3. [Патогенетические аспекты диабетической ретинопатии 25](#bookmark6)

[ГЛАВА 2 50](#bookmark32)

[МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 50](#bookmark8)

* [Клиническая характеристика обследованных групп 50](#bookmark9)
* [Офтальмоскопия 52](#bookmark10)
* [Методы получения биологических материалов 52](#bookmark11)
* [Лабораторные методы исследования 53](#bookmark12)
1. Содержание 1§А, **б**^А, 1§М, **и ^вобщ** и подклассов

(^вь ^Ог, ^вз, в сыворотке крови

и слезной жидкости 53

1. Содержание цитокинов и аАт к ним в сыворотке

крови и слезной жидкости 53

1. Содержание нейронспецифической енолазы и аАт к ней в

сыворотке крови и слезной жидкости 54

1. Содержание эндотелина-1 и аАт к нему в

сыворотке крови и слезной жидкости 54

* [Методы статистической обработки материала 55](#bookmark20)

[ГЛАВА 3 56](#bookmark21)

[РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 56](#bookmark22)

1. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2 типа без ДР, с НДР

и ПреПДР 56

1. Содержание интерлейкинов в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2 типа без ДР, с НДР и

ПреПДР 62

1. Содержание ИНФ-а и ИНФ-у в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2 типа

без ДР, с НДР и ПреПДР 67

1. Уровень эндотелина-1 в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2 типа

без ДР, с НДР и ПреПДР 70

1. Уровень нейронспецифической енолазы в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2 типа

без ДР, с НДР и ПреПДР 73

1. [Содержание аАт класса 1^0 к интерлейкинам в сыворотке крови и аАт класса **б**^А к интерлейкинам в слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2 типа без ДР, с НДР и ПреПДР 76](#bookmark29)
2. Концентрация аАт класса к эндотелину-1 в сыворотке крови и аАт класса **б**^А **к** эндотелину-1 в слезной жидкости

у больных сахарным диабетом 2 типа без ДР, с НДР и ПреПДР 81

1. Уровень аАт класса к в сыворотке крови и аАт класса **б**^А **к** ЫБЕ **в** слезной жидкости у больных сахарным

диабетом 2 типа без ДР, с НДР и ПреПДР 84

ГЛАВА 4 87

[ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 87](#bookmark33)

[ВЫВОДЫ 98](#bookmark34)

[ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 99](#bookmark35)

[СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 100](#bookmark36)

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| Аг | - антиген |
| Ат | - антитело |
| аАт | - аутоантитело |
| др | - диабетическая ретинопатия |
| ик | - иммунные комплексы |
| ил | - интерлейкины |
| ИНФ | - интерферон |
| ИР | - инсулинорезистентность |
| ИРМА | - интраретинальные микрососудистые аномалии |
| ИФА | - иммуноферментный анализ |
| ИФР | - инсулиноподобный фактор роста |
| НДР | - непролиферативная диабетическая ретинопатия |
| ПреПДР | - препролиферативная диабетическая ретинопатия |
| СД | - сахарный диабет |
| СЖ | - слезная жидкость |
| СК | - сыворотка крови |
| ТФР | - трансформирующий фактор роста |
| ФИК | - фиксированные иммунные комплексы |
| ФРФ | - фактор роста фибробластов |
| ЦИК | - циркулирующие иммунные комплексы |
| ЦНС | - центральная нервная система |
| Эт-1 | - эндотелии-1 |
| 1Е | - иммуноглобулин |
| МАЬТ | - мукозассоциированная лимфоидная ткань |
| N0 | - оксид азота |
| ШЕ | - нейронспецифическая енолаза |
| в^А | - сывороточный иммуноглобулин А |
| **ТхА2** | - тромбоксан А2 |

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность проблемы**

Сахарный диабет (СД) - глобальная медико-социальная проблема XXI века. Количество больных СД на планете превышает 200 миллионов человек, каждые 15-20 лет их число в мире удваивается (Дедов И.И., 2007). Истинная численность заболевших в 3-4 раза превышает официально зарегистрированную (Шестакова М.В., Дедов И.И., 2009).

В настоящее время по медико-социальной значимости СД занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и является ведущей причиной инвалидности и смертности в результате развития сосудистых осложнений (Межевитинова Е.А., Акопян А.Н., 2007; Демидова Т.Ю., 2009; Amos A.F., Me Carty D.J., Zimmet Р., 2003).

В структуре СД больные СД 2 типа составляют 95% и лишь *5% -* пациенты других типов, в том числе СД 1 типа (Мельниченко Г.А., 2009). Больные СД 2 типа - чаще люди старше 40 лет, но в последнем десятилетии наблюдается явная тенденция к «омоложению», что сопровождается ростом преждевременной инвалидизации лиц трудоспособного возраста и закономерно приводит к постоянному увеличению расходов, связанных с их лечением. При этом случаи его возникновения стали регистрироваться даже среди детей и подростков. К сожалению, из-за поздней диагностики (малосимптомное течение заболевания) СД 2 типа к моменту установления диагноза почти у 50% пациентов уже имеются одно или более осложнений (Аметов А.С, Афонина Ж.А., Войчик Э.А. и др., 2008).

Одним из распространенных, прогностически неблагоприятных сосудистых осложнений СД является поражение сетчатки глаза - диабетическая ретинопатия (ДР) (Ищенко И.А., Миленькая Т.М., 2007; Балаболкин М.И., 2008; Романенко И.А., Черкасова В.В., Егоров Е.А., 2010). Установлено, что суммарно во всех странах мира до 40 000 больных с ДР теряют зрение ежегодно (Бездетко Н.В., Яковлева JI.B., Бездетко П.А., 2009).

В 2008 году в мире насчитывалось 45 миллионов слепых людей и 180 миллионов со сниженным зрением среди больных СД (Дедов И.И., Смирнова О.М., 2008). По данным Всемирной организации здравоохранения, за последующие 30 лет, предположительно, количество слепых возрастет на 27% и лиц со сниженным зрением на 45% соответственно.

Согласно результатам многочисленных исследований основными принципами лечения диабетической ретинопатии на современном этапе являются стабильная компенсация сахарного диабета, нормализация артериального давления, лечение пораженной сетчатки с помощью лазерной коагуляции и хирургическое лечение. Лазеркоагуляция, как и хирургические операции, направлены лишь на устранение проявлений ДР, но не способствуют улучшению обменных процессов в сетчатой оболочке, имеют ряд противопоказаний, нередко сопровождаются осложнениями. В современной офтальмологии не существует единого мнения о лекарственной терапии диабетической ретинопатии (Шадричев Ф.Е., 2008).

В последние годы возросло число публикаций по биохимии слезной жидкости (СЖ), что связано с разработкой более совершенных микрометодов исследования, а также с признанием того факта, что химические показатели СЖ отражают некоторые аспекты обменных процессов в глазу, и естественно, что при наличии патологического процесса в органе зрения количество и состав слезы меняются (Хышиктуев Б.С., Максименя М.В., Козлов С.А., 2006).

Некоторые звенья патогенеза ДР до настоящего времени не известны. Очевидно, что решение этих вопросов позволит расширить наши взгляды на механизм формирования ДР, а следовательно, наметит пути более эффективной патогенетической терапии.

**Цель исследования:** изучить отдельные звенья патогенеза диабетической ретинопатии, реализуемые цитокинами, эндотелином-1, нейронспецифической енолазой и аутоантителами к ним.

Для достижения поставленной цели нами решались следующие **задачи:**

1. Проанализировать содержание **б**^А, и его подклассов (^вь ^вз, в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с диабетической ретинопатией.
2. Исследовать уровень ИЛ-1(3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИНФ-а, ИНФ-у и аутоантител к ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2 типа без ретинопатии, с непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатией.
3. Определить концентрацию эндотелина-1 и аутоантител к нему в сыворотке крови и слезной жидкости у больных сахарным диабетом 2 типа.
4. Оценить содержание нейронспецифической енолазы и аутоантител к ней в сыворотке крови и слезной жидкости у пациентов сахарным диабетом 2 типа без признаков ретинопатии, при развитии непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатии.

**Научная новизна**

Уточнены закономерности системной и, в большей степени, местной гиперпродукции ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Отмечено, что у всех пациентов с сахарным диабетом 2 типа увеличивается содержание ИЛ-1(3, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в сыворотке крови. В слезной жидкости уровень данных интерлейкинов повышается при непролиферативной ретинопатии и более значительно при препролиферативной диабетической ретинопатии. Установлено, что при сахарном диабете 2 типа с непролиферативной и, в большей степени, с препролиферативной диабетической ретинопатией в сыворотке крови и слезной жидкости повышается уровень и его подклассов 1ёОЗ, 1§04.

Показано, что у больных сахарным диабетом 2 типа с непролиферативной диабетической ретинопатией увеличивается содержание эндотелина-1, а при препролиферативной ретинопатии отмечено еще большее повышение его уровня в исследуемых биожидкостях.

Установлено, что как у здоровых, так и у больных сахарным диабетом 2 типа в слезной жидкости присутствует нейронспецифическая енолаза, содержание которой возрастает в стадии непролиферативной диабетической ретинопатии и еще в большей степени в препролиферативной.

Показана динамика выработки аАт к исследуемым антигенам в сыворотке крови и в слезе при развитии данной патологии, указывающая на то, что в патогенезе диабетической ретинопатии важная роль принадлежит аутоиммунным процессам. В слезной жидкости у пациентов с непролиферативной формой наблюдается увеличение уровня аАт, а в препролиферативной стадии - снижение содержания аАт класса slgA к ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, эндотелину-1 и нейронспецифической енолазе.

**Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведенное исследование позволило оценить роль провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, эндотелина-1, нейронспецифической енолазы (NSE) и аутоантител к ним в патогенезе непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатии и наметить пути дальнейшего изучения механизмов развития ретинопатии.

Обнаруженные изменения содержания NSE и аАт к ней в слезной жидкости расширили представления о патогенезе данного заболевания.

В процессе исследования показано, что аАт к ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, эндотелину-1 и NSE демонстрируют защитно-приспособительный характер, направленный на снижение концентрации активных соединений, что сопровождается образованием иммунных комплексов, часть которых по различным патофизиологическим механизмам усугубляет эндотелиальную дисфункцию у больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической ретинопатией, а часть элиминируется из организма.

Выявленные факты позволят повысить качество диагностики, оценить степень тяжести диабетической ретинопатии, а так же предположить методы медикаментозной профилактики и эффективной патогенетической терапии.

Основные положения работы внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии, офтальмологии ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Росздрава.

**Апробация основных положений работы** Основные положения диссертации и результаты исследований доложены и обсуждены на II Международной научно-практической конференции «Экология, здоровье, спорт» (Чита 2010 г.), на ежегодной конференции «Диагностической медицинской ассоциации» (Екатеринбург 2010), на научно-практической конференции Забайкальского общества офтальмологов (2010 г.).

**Положения, выносимые на защиту** 1. Сахарный диабет 2 типа с непролиферативной диабетической ретинопатией сопровождается увеличением в сыворотке крови и, в большей степени, в слезной жидкости уровня ^О, провоспалительных и антивоспалительных цитокинов, эндотелина-1, нейрон специфической енолазы. Эти сдвиги усиливаются при препролиферативной диабетической ретинопатии.

2. Уровень аАт к исследуемым антигенам в сыворотке крови

повышается у пациентов с непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатией. В слезной жидкости увеличивается содержание аАт к ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, эндотелину-1 и нейронспецифической енолазе при непролиферативной ретинопатии, а при препролиферативной диабетической ретинопатии снижается.

**ВЫВОДЫ**

* 1. При сахарном диабете 2 типа в стадии непролиферативной ретинопатии и в большей степени в препролиферативной фазе отмечается увеличение уровня и подклассов ^вь ^Оз, 1§в4 в сыворотке крови и в слезной жидкости. Содержание ^А, ^М и э^А при развитии ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа не претерпевает значимых изменений в сыворотке крови и в слезной жидкости.
	2. У больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической ретинопатией наблюдается увеличение в сыворотке крови и в большей степени в слезной жидкости уровня провоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-8) и антивоспалительных (ИЛ-10) цитокинов. При препролиферативной ретинопатии эти сдвиги носят более выраженный характер. Содержание ИНФ-а, ИНФ-у при развитии ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа не претерпевает значимых изменений в сыворотке крови и в слезной жидкости.
	3. В сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа выявлено увеличение содержания эндотелина-1. В слезной жидкости его уровень повышается более значительно при развитии диабетической ретинопатии.

Зарегистрировано повышение нейронспецифической енолазы при развитии диабетической ретинопатии в слезной жидкости и в сыворотке крови при непролиферативной и в большей степени препролиферативной стадии.

5. В сыворотке крови повышается уровень аАт к исследуемым антигенам у пациентов с непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатией. В слезной жидкости увеличивается содержание аАт к ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, эндотелину-1 и нейронспецифической енолазе при непролиферативной ретинопатии и уменьшается при препролиферативной диабетической ретинопатии.

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Рекомендуется использовать определение уровня

нейронспецифической енолазы и аутоантител к ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, эндотелину-1, нейронспецифической енолазе в слезной жидкости для оценки динамики развития диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа.