**Соколова Татьяна Павловна. Патогенетическое обоснование применения препарата деринат в лечении воспалительно-деструктивных процессов у пациентов с диабетической ретинопатией после проведения панретинальной лазеркоагуляции : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.16 / Соколова Татьяна Павловна; [Место защиты: ГОУВПО "Нижегородская государственная медицинская академия"].- Нижний Новгород, 2009.- 144 с.: ил.**

**Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению**

**и социальному развитию»**

На правах рукописи

04201002555 Соколова Татьяна Павловна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ДЕРИНАТ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНО­ДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПАНРЕТИНАЛЬНОЙ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ**

14.00.16 - патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Кузин Владимир Борисович

Нижний Новгород - 2009

**СОДЕРЖАНИЕ**

Стр.

**ВВЕДЕНИЕ 6**

**ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 11**

1. Эпидемиология сахарного диабета и его осложнений 11
2. Общие механизмы развития сосудистых осложнений сахарного 12 диабета
3. [Диабетическая ретинопатия 16](#bookmark2)
4. [Патогенез диабетической ретинопатии 16](#bookmark3)
5. [Классификация поражения сетчатки при диабетической ретино­патии 22](#bookmark4)
6. Физиологическая роль слёзной жидкости и её изменения при забо­

леваниях глаз 24

1. [Особенность иммунной системы глаза 26](#bookmark6)
2. [Цитокины при заболеваниях глаз 27](#bookmark7)
3. [Роль фактора некроза опухоли-альфа при диабетической ретино­патии 28](#bookmark8)
4. [Роль интерлейкина-4 при диабетической ретинопатии 32](#bookmark9)
5. [Основные направления лечения диабетической ретинопатии 34](#bookmark10)
6. [Лазеркоагуляция сетчатки 34](#bookmark11)
7. [Фармакотерапия при лечении диабетической ретинопатии 36](#bookmark12)
8. Иммуномодуляторы в лечении диабетической ретинопатии 38

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ 44**

1. Характеристика клинических исследований 44
2. [Схема проведения исследования 46](#bookmark15)
3. [Характеристика групп пациентов 48](#bookmark16)
4. [Характеристика методов лечения 50](#bookmark17)
5. Методика проведения лазеркоагуляции сетчатки при диабетиче- з

ской ретинопатии 50

1. Характеристика исследуемого препарата 51
   1. Характеристика методов исследования 53
      1. Методы стандартного офтальмологического обследования 53
      2. Метод исследования суммарной слезопродукции 54
      3. Метод исследования содержания фактора некроза опухоли-альфа

в слезной жидкости 56

* + 1. [Метод исследования содержания интерлейкина-4 в слезной жид­кости 57](#bookmark20)
  1. [Статистические методы обработки полученных данных 58](#bookmark21)

**ГЛАВА 3. ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯ­НИЯ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА С ПРЕПРОЛИФЕРА- ТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ПАНРЕТИНАЛЬНОЙ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ДЕРИНАТ 60**

1. Исследование остроты зрения 60
2. Исследование суммарной слезопродукции 66

**ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКА­ЗАТЕЛЕЙ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ВТОРОГО ТИПА С ПРЕ- ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНО­ПАТИЕЙ НА ФОНЕ ПАНРЕТИНАЛЬНОЙ ЛАЗЕР­КОАГУЛЯЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ДЕ­РИНАТ 78**

1. Исследование содержания фактора некроза опухоли-альфа в слез­

ной жидкости 78

1. [Исследование содержания интерлейкина-4 в слезной жидкости 90](#bookmark23)

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ 98**

**ВЫВОДЫ 118**

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 120**

[**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК 121**](#bookmark24)

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| АОЗ | - антиоксидантная защита |
| АПФ | - ангиотензин-превращающий фермент |
| ДАГ | - диацилглицерол |
| ДНК | - дезоксирибонуклеиновая кислота |
| др | - диабетическая ретинопатия |
| ИЛ-4 | - интерлейкин-4 |
| КПГ | - конечные продукты гликозилирования |
| же | - лазеркоагуляция сетчатки |
| гже | - протеинкиназа С |
| ОС | - окислительный стресс |
| СД | - сахарный диабет |
| сж | - слезная жидкость |
| СР | - свободные радикалы |
| СРО | - свободно-радикальное окисление |
| стг | - соматотропный гормон |
| ФНО-альфа | - фактор некроза опухоли-альфа |
| ФНО-бета | - фактор некроза опухоли-бета |
| ФНО-а | - фактор некроза опухоли-альфа |
| ХГ | - хроническая гипергликемия |

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время сахарный диабет (СД) - одно из самых широко рас­пространенных заболеваний (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2003; Martin J.H., Mangiafico S., Kelly D.J., 2009).

Согласно современным представлениям ключевым моментом в развитии сосудистых осложнений СД является хроническая гипергликемия (ХГ), которая приводит, в конечном итоге, к развитию структурных изменений стенок сосу­дов микроциркуляторного русла, дисфункции эндотелия и вазоконстрикции (Гаврилова Н.М., 2004; Кравец Е.Б., Рязанцева Н.В., Яковлева Н.М., 2004; Ма­зурина М.К., Сдобникова С.В., 2004; Giindiiz К., Bakri S**.J.,** 2007; Hammer М. et al., 2009).

Одним из наиболее распространенных сосудистых осложнений СД явля­ется поражение сетчатки глаза - диабетическая ретинопатия (ДР). По данным литературы при длительности сахарного диабета более 15 лет слепыми являют­ся примерно 2%, а слабовидящими - 10% пациентов (Астахов Ю.А., Шадричев Ф.Е., Лисочкина Л.Б., 2004; Гаврилова Н.А., 2004; Метревели Д.С., Сухани- швили М.З., Маргвелашвили М.З., 2006; Bloomgarden Z.T., 2008).

Патогенетические механизмы ДР многообразны, при этом существенным фактором является развитие воспалительно-деструктивных процессов в глаз­ном яблоке, что влияет на активность иммунного ответа организма. В литера­туре имеются данные о том, что слёзная железа содержит мукозоассоциирован- ную лимфоидную ткань (MALT), представляющую собой часть иммунной сис­темы и содержащую все компоненты лимфоидного ответа. Имеются также дан­ные об изменении уровня цитокинов при офтальмопатологии (воспалительных, пролиферативных, инволюционных поражениях), при травмах глаза (корнеоск- леральных, ожоговых, контузионных) и хирургических вмешательствах (кера­топластика, склеропластика по поводу ревматогенных отслоек сетчатки, лазер- коагуляция сетчатки, антиглаукоматозные операции) (Образцова Е.Н., 1996; Новикова-Билак Т.А., 2003; Слепова О.С., 2008).

При этом некоторые цитокины имеют вполне определенное прогностиче­ское значение при оценке течения ДР (Балашова Л.М., 2006; Хышиктуев Б.С., Максименя М.В., Козлов С.А., 2006; Chen M.L. et al., 2007; Prasad P. et al., 2007; Murugeswari P. et al., 2008).

Методом выбора лечения пациентов с пре- и пролиферативной формами ДР является лазеркоагуляция сетчатки (ЛКС) (Гаврилова Н.А., 2004). В на­стоящее время основной методикой является панретинальная лазеркоагуляция (Мирзамбекова К.А., 2004). При этом актуальной является задача исследования особенностей воспалительно-деструктивной реакции, возникающей после при­менения данного вида терапии.

Установленная на сегодняшний день важная роль нарушений иммунной системы, изменение иммунореактивности и признаки аутоиммунной агрессии у пациентов с ДР определяют актуальность поиска новых препаратов с иммуно­модулирующим действием с целью коррекции воспалительно-деструктивных процессов после панретинальной лазеркоагуляции и предупреждения развития макулярного отека, сопровождающегося снижением зрительных функций (Ма­зурина М.К., 2004; Murugeswari P. et al., 2008). Особое внимание уделяется изу­чению лекарственных препаратов, обладающих регенерирующим и иммуномо­дулирующим действием (Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М., 2002).

Внедрение неинвазивных способов диагностики заболеваний является одним из приоритетных направлений современной медицины. Простым, дос­тупным и информативным методом, позволяющим получить информацию о метаболических и иммунологических процессах глаза, является анализ слезной жидкости.

В связи с вышеуказанным, исследования, посвященные изучению функ­ционального состояния глазного яблока и иммунологических показателей в слезной жидкости у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопа­тией после воздействия лазерного излучения и на фоне применения препарата деринат, являются актуальной задачей современной медицины.

**Цель исследования.** Патогенетически обосновать применение препарата деринат в лечении воспалительно-деструктивных процессов у паци­ентов с диабетической ретинопатией после проведения панретинальной лазер- коагуляции.

В соответствии с поставленной целью решались следующие

**задачи:**

1. Исследовать зависимость между показателями функционального со­стояния глазного яблока, иммунологическими показателями и выраженностью ишемических проявлений на глазном дне, а также их взаимосвязь у пациентов с сахарным диабетом второго типа, осложненным препролиферативной диабети­ческой ретинопатией.
2. Оценить функциональное состояние глазного яблока и иммунологиче­ские показатели, а также их взаимосвязь в динамике на фоне проведения панре­тинальной лазеркоагуляции.
3. Изучить особенности патогенеза воспалительно-деструктивных про­цессов у пациентов с диабетической ретинопатией при проведении панрети­нальной лазеркоагуляции на основании изменения иммунологических показа­телей (ФНО-а и ИЛ-4) в слезной жидкости.
4. Оценить функциональное состояние глазного яблока при назначении препарата деринат на фоне панретинальной лазеркоагуляции.
5. Исследовать динамику иммунологических показателей (ФНО-а и ИЛ-4) в слезной жидкости у пациентов с диабетической ретинопатией при со­четанном применении панретинальной лазеркоагуляции и дерината.

**Научная новизна работы.** Впервые проведено комплексное исследова­ние остроты зрения, суммарной слезопродукции, содержания фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в слезной жидкости у боль­ных сахарным диабетом второго типа, осложненным препролиферативной диа­бетической ретинопатией, в зависимости от выраженности ишемических про­явлений на глазном дне, а также изучена их патогенетическая взаимосвязь. По­казано, что с увеличением выраженности ишемических проявлений на глазном дне острота зрения, а также содержание и частота обнаружения ФНО-а в слез­ной жидкости снижаются. У большей части данной категории пациентов отме­чается критическое снижение суммарной слезопродукции.

Установлено, что после проведения панретинальной лазеркоагуляции снижаются острота зрения и величина суммарной слезопродукции, а также час­тота нормальной суммарной слезопродукции при увеличении доли ее критиче­ского снижения; увеличиваются содержание и частота обнаружения ФНО-а, a также содержание ИЛ-4 в слезной жидкости.

Доказано, что на фоне применения препарата деринат в послеоперацион­ном периоде увеличиваются острота зрения и суммарная слезопродукция, по­вышается частота нормальной и уменьшается частота сниженной суммарной слезопродукции, увеличивается содержание ФНО-а и ИЛ-4 (через 10 суток те­рапии) и снижается содержание этих цитокинов (через 30 суток терапии дери- натом).

**Практическая ценность работы** состоит в том, что полученные резуль­таты позволяют оптимизировать терапию препролиферативной диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом второго типа после проведения панретинальной лазеркоагуляции за счет включения в ее состав препарата, об­ладающего регенерирующими и иммуномодулирующими свойствами, - дери- ната.

Основные положения работы внедрены и используются в процессе обу­чения студентов, клинических ординаторов и интернов на кафедре общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Нижегородская государственная меди­цинская академия».

**Основные положення, выносимые на защиту:**

1. С увеличением выраженности ишемических проявлений на глазном дне у больных сахарным диабетом второго типа, осложненным препролифера­тивной диабетической ретинопатией, отмечается снижение остроты зрения, а также содержания фактора некроза опухоли-альфа в слезной жидкости. Сум- марная слезопродукция у большинства пациентов снижена до критического уровня. Панретинальная лазеркоагуляция усугубляет снижение остроты зрения и суммарной слезопродукции у данной категории пациентов, а также приводит к увеличению содержания фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-4 в слезной жидкости.
2. Деринат предупреждает неблагоприятные последствия панретинальной лазеркоагуляции у пациентов с диабетической ретинопатией, о чем свидетель­ствует увеличение таких показателей, как острота зрения и суммарная слезо­продукция, а также снижение содержания фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-4 в слезной жидкости. При этом деринат проявляет свое действие при различной выраженности ишемических проявлений на глазном дне.

**Апробация работы.** Результаты исследований и основные положения

диссертации представлены и обсуждены на VII Съезде аллергологов и иммуно­логов СНГ (Санкт-Петербург, 2009); Международном конгрессе по реабилита­ции в медицине и иммунореабилитации (Дубай, ОАЭ, 2009); XVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2009).

Личный вклад автора заключается в проведении офтальмологического обследования и лечения 116 пациентов, самостоятельном выполнении 462 ла­зеркоагуляции, заборе слезной жидкости, выполнении пробы Ширмера, стати­стической обработке и анализе полученных данных.

**Публикации.** По теме диссертации имеется 8 публикаций, в том числе 2

— в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, об­зора литературы, описания материалов и методов исследований, двух глав соб­ственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, прак­тических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 144 страницах текста компьютерного набора, иллюстрирована 10 рисунками, 11 таблицами. Библиографический список содержит 213 названий работ, из них 124 отечественных и 89 зарубежных автора.

**ВЫВОДЫ:**

1. У пациентов с сахарным диабетом второго типа, осложненным препро- лиферативной диабетической ретинопатией, существует патогенетическая взаимосвязь между показателями функционального состояния глазного яблока, иммунологическими показателями (уровнем ФНО-а и ИЛ-4) в слезной жидко­сти и выраженностью ишемических проявлений на глазном дне.
2. Панретинальная лазеркоагуляция у данной категории больных приво­дит к снижению показателей функционального состояния глазного яблока: остроты зрения (на 9,43%), а также суммарной слезопродукции (на 9,30%) и частоты нормальной суммарной слезопродукции (с 41,96% до 33,93%) при уве­личении доли ее критического снижения (с 73,85% до 77,03%).
3. Особенности патогенеза воспалительно-деструктивных процессов у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией на фоне прове­дения панретинальной лазеркоагуляции заключаются в увеличении содержания ФНО-а (на 73,03% через 10 суток и в 2,7 раза через 30 суток) и частоты его об­наружения (с 26,79% до 45,54% через 10 суток и до 58,93% через 30 суток), а также увеличении содержания ИЛ-4 (в 2,7 раза через 10 суток и на 57,92% че­рез 30 суток).
4. Назначение дерината в послеоперационном периоде данной категории больных способствует повышению показателей функционального состояния глазного яблока, таких как острота зрения (на 13,79%) и суммарная слезопро- дукция (на 23,88%), а также увеличению частоты нормальной суммарной сле­зопродукции (с 45,05% до 61,26%) при уменьшении частоты сниженной сум­марной слезопродукции (с 54,95% до 38,74%).
5. На фоне применения дерината после панретинальной лазеркоагуляции, у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией особенностью изменения иммунологических показателей в слезной жидкости является менее выраженное (по сравнению с пациентами, которым не проводилась послеопе­рационная терапия) увеличение содержаний ФНО-а и ИЛ-4 через 10 суток те­рапии (на 33,82% и 78,24% соответственно) и их снижение через 30 суток (на 8,18% и 46,34% соответственно).

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Прогнозирование выраженности ишемических проявлений на глазном дне у пациентов с диабетической ретинопатией при определении показаний к проведению лазеркоагуляции сетчатки проводить с учетом результатов объек­тивного и неинвазивного метода исследования содержания фактора некроза опухоли-альфа в слезной жидкости.

После проведения панретинальной лазеркоагуляции рекомендовать при­менение препарата деринат (по 1-2 капли 0,25% раствора в нижний конъюнкти­вальный свод 3 раза в сутки в течение 30 суток).