**Репкина Марина Юрьевна. Профилактика прогрессирования диабетической ретинопатии с контролем биомаркеов метаболических нарушений : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.07 / Репкина Марина Юрьевна; [Место защиты: ГОУДПО "Российская медицинская академия последипломного образования"].- Москва, 2010.- 144 с.: ил.**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

***О'Ч ¿0/0018$^*** *На правах рукописи*

**Репкина Марина Юрьевна**

**ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОИ РЕТИНОПАТИИ С КОНТРОЛЕМ БИОМАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

14.01.07 - Глазные болезни 03.01.04 - Биохимия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научные руководители: академик РАМН, доктор медицинских наук,**

**профессор Л.К. Мошетова доктор биологических наук, профессор**

**В1А. Метельская**

Москва - 2010

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

[**Список сокращений 4**](#bookmark1)

**ВВЕДЕНИЕ 5**

[**ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 11**](#bookmark10)

1. [Основные механизмы этиопатогенеза диабетической ретинопатии 12](#bookmark11)
2. Роль оксида азота в патогенезе диабетической ретинопатии... 23
3. Основные принципы консервативного и хирургического лечения диабетической ретинопатии 28
4. [Применение альфа-липоевой кислоты у больных сахарным диабетом и ее роль в организме человека 44](#bookmark18)

**ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 48**

1. [Объем исследований и общая характеристика пациентов **48**](#bookmark20)
2. [Методы офтальмологического исследования 49](#bookmark21)
3. Биохимические методы исследования 52
4. [Статистическая обработка данных 57](#bookmark22)

[**ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 58**](#bookmark24)

1. Исследование метаболитов оксида азота в слезной жидкости .... 68
2. [Показатели углеводного обмена 72](#bookmark29)
3. [Показателей липидного обмена 73](#bookmark30)
4. [Динамика остроты зрения на фоне лечения 74](#bookmark31)
5. [Картина глазного дна 77](#bookmark32)
6. [Результаты оптической когерентной томографии 81](#bookmark35)
7. [Переносимость препарата 98](#bookmark37)

[**ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 100**](#bookmark39)

[**ЗАКЛЮЧЕНИЕ 115**](#bookmark41)

[**ВЫВОДЫ 117**](#bookmark42)

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 118**

[**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 120**](#bookmark44)

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛК — альфа-липоевая кислота

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

ДР - диабетическая ретинопатия

ИЗСД - инсулинозависимый сахарный диабет

ИНСД - инсулинонезависимый сахарный диабет

ЛНП — липопротеиды низкой плотности

ЛВП - липопротеиды высокой плотности

ОКТ - оптическая когерентная томография

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ПССП - пероральные сахароснижающие препараты

СД - сахарный диабет

СЖ - слезная жидкость

ТГ - триглицериды

ФАГ - флюоресцентная ангиография

ХС - холестерин

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

ELAM - endothelial leucocyte adhesion molecule

FGF - fibroblast growth factor

Hb Ale - гликозилированный гемоглобин

1С AM - intercellular adhesion molecule

IGF - insulin-like growth factor

IL - интерлейкины

NO - оксид азота

NO2 - нитраты

NO3 - нитриты

VEGF - vessels endothelial growth factor

**ВВЕДЕНИЕ Актуальность темы.**

Сахарный диабет занимает третье место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Слепота при СД встречается в двадцать пять раз чаще, чем в общей популяции. Скрининг и ранняя диагностика диабетической ретинопатии (ДР) позволяют сохранить зрение по данным ВОЗ в 70% случаев. Многие исследования направлены на новые подходы к ранней диагностике и лечению этой тяжелой патологии.

По данным Л.А. Кацнельсона, 1990г. в этиопатогенезе ДР ведущим механизмом является процесс нарушения проницаемости ретинальных капилляров и прогрессирующая облитерация ретинальной капиллярной сети с последующим развитием ишемии сетчатки, что приводит к стимуляции синтеза факторов роста, пролиферации и образованию неоваскулярных сосудов.

Исследования последних лет показали, что ведущее значение в этих процессах играют нарушения функциональной активности сосудистого эндотелия, которые в значительной мере определяются способностью эндотелия продуцировать оксид азота (N0). Оксид азота играет роль универсального регулятора клеточного и тканевого метаболизма: ингибирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию к клеточной стенке, регулирует сосудистый тонус, функционирует как нейромедиатор в центральной и вегетативной нервной системе, оказывает цитотоксическое действие, участвуя в иммунных процессах [А.Ф.Ванин, 1998]. Поскольку дисфункция эндотелия является наиболее ранним нарушением, задолго предшествующим клиническим проявлениям ДР, разработка подходов к ее оценке с помощью адекватных биохимических маркеров представляется особенно важной с точки зрения ранней диагностики и прогноза заболевания.

Существует гипотеза о том, что при ДР в связи с нарушением клеточного дыхания и развитием гипоксии происходит активация синтеза N0 из Ь-аргинина, что приводит к активации свободно-радикальных процессов в результате увеличения продукции пероксинитрита, повреждающего многие клеточные структуры, включая ДНК. При прогрессировании заболевания происходит истощение синтеза N0, приводящее к повышению агрегационной способности тромбоцитов, нарушению регуляции сосудистого тонуса и развитию микротромбозов сосудистой системы сетчатки [А.Ф.Ванин, 1998]. При сильно выраженной патологии преобладает действие индуцибельной ЫО-синтазы, что приводит к повышению уровня оксида азота.

Использование лабораторного метода исследования метаболитов оксида азота в слезной жидкости можно применить для оценки степени выраженности метаболических изменений в сетчатке на ранних стадиях ДР, что поможет своевременно начать антигипоксическую и антиоксидантную терапию.

С целью предупреждения прогрессирования ДР на кафедрах эндокринологии и офтальмологии РМАПО в 2002-2004 гг. проводилось двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с фоторегистрацией семи полей зрения по оценке эффективности применения альфа-липоевой кислоты на ранних стадиях ДР. В результате исследования была доказана возможность предупреждения диабетической ретинопатии на ранних стадиях, а также выявлена клиническая эффективность этого препарата при диабетической полинейропатии.

В последнее время появился новый препарат тиоктовой кислоты быстрого высвобождения — Тиоктацид БВ. Исследование Бус1пеу-11 показало, что Тиоктацид БВ в дозе 600 мг при пероральном применении дает такой же эффект, как и Тиоктацид 600Т, вводимый внутривенно. Тиоктацид БВ является эндогенным антиоксидантом, связывающим свободные радикалы, гепатопротектором, способствует утилизации глюкозы тканями, преодолевает инсулинорезистентность, регулирует обмен веществ и энергетический баланс клеток.

Поскольку ишемия сетчатки считается ведущим патогенетическим механизмом в развитии ДР, то изучение подходов к ее ранней диагностике является актуальным.

**Цель исследования** - ранняя диагностика и лечение ДР у больных СД 2 типа с учетом динамики биохимических маркеров метаболических нарушений.

**Задачи:**

1. Определить клиническое состояние сетчатки при СД 2 типа на доклинической и непролиферативной стадиях ДР и выявить корреляционную

I

зависимость с содержанием в слезной жидкости метаболитов оксида азота;

1. Сравнить клинико-биохимические результаты у больных СД 2 типа до лечения и на фоне терапии препаратом тиоктацид БВ с учетом данных оптической когерентной томографии;
2. Провести сравнительный анализ клинико-биохимических результатов терапии препаратом тиоктацид БВ у больных СД 2 типа с пациентами, получающими традиционную терапию;
3. Разработать тактику лечения ДР на доклинической и непролиферативной стадиях с учетом динамики биохимических маркеров метаболических нарушений.

**Научная новизна:**

* 1. Впервые применен экспресс-метод определения конечных стабильных суммарных метаболитов оксида азота в слезной жидкости у больных СД 2 типа в качестве метода ранней диагностики ДР;
	2. Впервые установлена корреляционная зависимость между содержанием в слезной жидкости метаболитов оксида азота и клиническим

состоянием сетчатки при СД 2 типа на доклинической и непролиферативной стадиях ДР;

* 1. В ходе исследования установлено, что пероральный прием препарата Тиоктацид БВ в дозе 600 мг оказывает стабилизирующее влияние на течение ранних стадий ДР у больных СД 2 типа, подтвержденное данными визометрии, офтальмоскопии, ОКТ и данными биохимических исследований (снижение уровня гликозилированного гемоглобина, гликемии натощак, общего холестерина крови и метаболитов оксида азота в слезной жидкости);
	2. Разработана тактика лечения ДР на доклинической и непролиферативной стадиях с учетом динамики биохимических маркеров метаболических нарушений.

**Практическая значимость:**

* + 1. Предложен новый неинвазивный способ доклинической диагностики сосудистых осложнений СД 2 типа (определение конечных стабильных метаболитов оксида азота в слезной жидкости) с целью своевременного проведения поддерживающей консервативной терапии;
		2. Установлено общее благоприятное влияние перорального препарата Тиоктацид БВ в дозе 600 мг на состояние сетчатки у пациентов с непролиферативной ДР по различным клинико-биохимическим показателям (достоверное повышение остроты зрения, данные ОКТ, уровень метаболитов оксида азота в слезной жидкости, показатели углеводного и липидного обменов).

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Увеличение содержания метаболитов N0 в слезной жидкости у больных СД 2 типа является ранним прогностическим маркером прогрессирования ДР (эндотелиальная дисфункция).

2. Пероральная терапия препаратом Тиоктацид БВ в дозе 600 мг в течение 6 месяцев является эффективным и безопасным методом профилактики прогрессирования ДР на ее ранних стадиях.

**Внедрение в практику**

Результаты проведенных исследований внедрены в практику Офтальмологической клинической больницы г.Москвы. Материалы исследования применяются в учебном процессе при чтении лекций на циклах повышения квалификации, проведении семинаров на кафедре офтальмологии с курсом детской офтальмологии, офтальмоонкологии и орбитальной патологии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования».

**Апробация работы**

Апробация работы состоялась на совместной научной конференции кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии, офтальмоонкологии и орбитальной патологии РМАПО и сотрудников Офтальмологической клинической больницы 13 октября 2009 года. Основные материалы диссертации были доложены и обсуждены на конференции «Всероссийская школа офтальмолога» (Москва, 2009).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 статей, из них одна в центральной печати. Издано одно учебно-методическое пособие и одно учебное пособие для врачей.

**Структура и объем работы.**

Диссертация представлена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 225 источников,

из них 140 - отечественных и 85 - зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 42 рисунками.

Заключение.

В результате проведенного исследования, были выявлены основные особенности метаболических нарушений у пациентов с доклинической и непролиферативной ДР и изучены особенности влияния препарата Тиоктацид БВ на углеводный, липидный обмены и уровень метаболитов N0 в слезной жидкости. Доказана высокая эффективность препарата, что проявлялось в виде нормализации обменных процессов, стабилизации состояния сетчатки и частичном обратном развитии диабетических изменений на глазном дне.

Диагностическая значимость новой медицинской технологии (экспресс-метод определения метаболитов оксида азота в биологических жидкостях) заключается в том, что она позволяет на ранних этапах развития ДР выявить нарушения функциональной активности эндотелия сосудов. Можно полагать, что такие сведения позволят более точно прогнозировать течение заболевания и планировать дифференцированную тактику ведения пациентов. Кроме того, появляется возможность оценивать способность фармакологических препаратов стимулировать >Ю-продуцирующую активность эндотелия сосудов, что в значительной мере увеличит эффективность проводимой терапии.

Подводя итоги исследования метаболитов N0 в СЖ у больных СД 2 типа необходимо выделить основные результаты:

* Установлено участие N0 в патогенезе сосудистых осложнений СД уже на ранних стадиях, в частности диабетической ретинопатии;
* Исследование уровня метаболитов N0 в СЖ больных СД 2 типа показало статистически достоверно более высокое содержание конечных метаболитов N0 в СЖ в сравнении с показателями группы контроля (р<0,05);

• Установлена зависимость содержания метаболитов N0 в СЖ от тяжести клинических проявлений ДР на глазном дне, оцененной в баллах, что подтверждается выявленными прямыми корреляционными связями (р<0,05, г=0,39).

Таким образом, использование методики определения конечных метаболитов N0 в слезной жидкости позволяет выявлять прогрессирование диабетических осложнений еще на ранних стадиях ДР. Оценка конечных метаболитов оксида азота в слезной жидкости может применяться с целью выявления ДР на доклиническом этапе у пациентов с СД 2 типа и служить скрининговым методом для раннего выявления ДР, так как методика проста в исполнении, неинвазивна, низка по стоимости, методику можно наладить в условиях стандартной клинико-диагностической лаборатории, получение результатов анализа в тот же день.

Субклиническая стадия является обратимой стадией ДР, поэтому ранняя диагностика является важной для своевременного начала лечения. Для скрининговой диагностики и динамики офтальмологических осложнений сахарного диабета целесообразна фоторегистрация глазного дна и проведение оптической когерентной томографии.

На основании полученных результатов исследования с учетом патогенетических особенностей, клинических стадий течения ДР нами разработан лечебная тактика ДР на ранних стадиях с учетом динамики маркера эндотелиальной дисфункции - метаболитов оксида азота в слезной жидкости у больных СД 2типа.

ВЫВОДЫ

* 1. Определение метаболитов оксида азота в слезной жидкости может служить скрининговым неинвазивным тестом ранней диагностики ДР и мониторирования консервативной терапии. Установлена прямая корреляционная зависимость (г=0,39; р<0,05) у больных СД 2 типа на ранних стадиях ДР между содержанием в слезной жидкости метаболитов оксида азота и клиническим состоянием сетчатки.
	2. Обнаружены высокие концентрации метаболитов оксида азота в слезной жидкости у больных СД 2 типа с непролиферативной ДР, что свидетельствует о дисфункции эндотелия сосудов сетчатки. На фоне лечения препаратом Тиоктацид БВ уровень метаболитов оксида азота в слезной жидкости достоверно снижается, что свидетельствует о нормализации эндотелиальной функции.
	3. Доказан положительный эффект перорального препарата Тиоктацид БВ на клинико-биохимические показатели: достоверное снижение уровня гликозилированного гемоглобина, гликемии натощак, снижение уровня общего холестерина крови, достоверное улучшение остроты зрения в 31,7% случаев и картины глазного дна в 40% случаев. У пациентов, получавших традиционную терапию, отмечалось повышение остроты зрения только в 4% случаев.
	4. Разработана тактика лечения диабетической ретинопатии на доклинической и непролиферативной стадиях с учетом динамики биохимических маркеров метаболических нарушений.
	5. Доказана информативность оптической когерентной томографии в диагностике ДР на субклинической стадии. При непролиферативной стадии на фоне терапии Тиоктацидом БВ отмечается достоверное уменьшение ретинальной толщины и объема макулярной зоны сетчатки по данным оптической когерентной томографии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ Лечебная тактика при диабетической ретинопатии

* + 1. При отсутствии диабетических изменений на глазном дне (ДР 0 по Международной шкале тяжести) рекомендуется использовать экспресс- метод определения уровня метаболитов оксида азота в слезной жидкости для выявления эндотелиальной дисфункции.

При отсутствии метаболитов оксида азота в слезной жидкости осмотры один раз в год.

При обнаружении метаболитов оксида азота в слезной жидкости рекомендуется назначение антиоксиданта Тиоктацида БВ в течение трех месяцев.

После постановки диагноза ДР осмотры один раз в 6 месяцев с обязательным назначением антиоксидантов (Тиоктацид БВ) на 6 месяцев и контроль уровня метаболитов оксида азота в слезной жидкости.

При выявлении ДР **II,** ДР **III** назначение антиоксидантов рекомендуется сочетать с другими методами лечения (лазеркоагуляция, витреальная хирургия).

* + 1. С целью предупреждения прогрессирования и лечения ДР у больных СД 2 типа рекомендуется применение препарата Тиоктацид БВ в дозе 600 мг в сутки за 30 минут до еды в течение 3-6 месяцев; при выраженных проявлениях диабетической полинейропатии с целью замены внутривенных введений а-липоевый кислоты рекомендуется применение препарата Тиоктацид БВ в дозе 1800 мг/сутки в течение трех недель с дальнейшим переходом на обычную дозу - 600 мг однократно утром. Положительные результаты применения препарата

Тиоктацид БВ (не имеет побочных эффектов и противопоказаний при длительном приеме) в лечении непролиферативной ДР позволяют рекомендовать его для широкого клинического применения с целью профилактики и лечения сосудистых осложнений СД.