На правах рукописи

003492202

**0034Э2202 РЕПКИНА МАРИНА ЮРЬЕВНА**

**ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ**

**РЕТИНОПАТИИ С КОНТРОЛЕМ БИОМАРКЕРОВ**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

14.0**1**.07 - Глазные болезни 03.01.04 - Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**1 1 ФЕВ 2010**

Москва-2010

Работа выполнена в ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, академик РАМН, профессор **Мошетова Лариса Константиновна**

доктор биологических наук, профессор

**Метельская Виктория Алексеевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Гусева Марина Раульевна** доктор медицинских наук, профессор **Козельцев Владислав Львович**

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова

Защита состоится « *Ой» /JtdSTU^* 2010 года в

***-to***

часов на заседании диссертационного совета Д. 208.071.03 в ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» по адресу: 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГОУ ДПО РМАПО (125445, Москва, ул. Беломорская, д. 19).

Автореферат разослан *«PY*» *ф^й^ОМл!^* 2010 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета** Мосин И. М.

**з**

**Общая характеристика работы**

**Актуальность темы.** Сахарный диабет (СД) 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.

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 неиромедиатор 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.

В последнее время появился новый препарат тиоктовой кислоты  
быстрого высвобождения - Тиоктацид БВ, который является эндогенным  
антиоксидантом, связывающим свободные радикалы, гепатопротектором,  
способствует утилизации глюкозы тканями, преодолевает

инсулинорезистентность, регулирует обмен веществ и энергетический баланс клеток [А.С. Аметов, 2006].

Поскольку ишемия сетчатки считается ведущим патогенетическим механизмом в развитии ДР, то ее своевременная диагностика необходима для решения вопроса о дальнейшей терапевтической тактике.

**4** Использование лабораторного метода исследования уровня конечных метаболитов оксида азота в слезной жидкости (СЖ) можно применить для оценки степени выраженности метаболических изменений в сетчатке на ранних стадиях ДР, что поможет своевременно назначить терапию. Данные литературы по исследованию роли метаболитов оксида азота в слезной жидкости у больных СД 2 типа на ранних стадиях ДР и прогнозированию прогрессирования ДР по уровню метаболитов оксида азота неоднозначны, в связи с этим было проведено данное исследование.

Цель исследования: ранняя диагностика и лечение диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом второго типа с учетом динамики биохимических маркеров метаболических нарушений.

Задачи исследования:

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

4. Разработать тактику лечения диабетической ретинопатии на  
доклинической и непролиферативной стадиях с учетом динамики  
биохимических маркеров метаболических нарушений.

Научная новизна работы: 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;

**5**

1. 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;
2. 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, оптической когерентной томографии и данными биохимических исследований (снижение уровня гликозилированного гемоглобина, гликемии натощак, общего холестерина крови и конечных метаболитов оксида азота в слезной жидкости);
3. Разработана тактика лечения диабетической ретинопатии 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 оптической когерентной томографии, уровень метаболитов оксида азота в слезной жидкости, показатели углеводного и липидного обменов).

Положения выносимые на защиту: 1. Увеличение содержания метаболитов оксида азота в слезной жидкости у больных СД 2 типа является ранним прогностическим маркером прогрессирования ДР (эндотелиальная дисфункция).

6

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 Департамента Здравоохранения г. Москвы. Материалы исследования применяются в учебном процессе при чтении лекций на циклах повышения квалификации, проведении семинаров на кафедре офтальмологии с курсом детской офтальмологии и курсом 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 и курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии РМАПО и сотрудников Офтальмологической клинической больницы 13 октября 2009 года. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на конференции «VIII Всероссийская школа офтальмолога» 12.03.2009 г.

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них одна в центральной печати. Издано одно учебно-методическое пособие и одно учебное пособие для врачей.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста и включает следующие главы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственные исследования, обсуждение результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами, 42 рисунками. Библиографический указатель включает 225 источников (140 отечественных и 85 зарубежных публикаций).

**7**

**СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ** Материалы и методы исследования.

Клинические исследования проводились на базе кафедры офтальмологии с курсом детской офтальмологии и курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» в Офтальмологической клинической больнице Департамента Здравоохранения г. Москвы с 2006 по 2009 гг., биохимические исследования проводились на базе ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий» г. Москва.

Было обследовано 109 пациентов (217 глаз) с сахарным диабетом 2 типа (диагноз был поставлен эндокринологами): 25 мужчин - 49 глаз, 84 женщины - 168 глаз, в возрасте от 47 до 83 лет, средний возраст 65,9±7,24 лет, средняя продолжительность СД составила 12,2±9,1 лет; средняя продолжительность ДР составила 9,1±3,6 лет.

В исследование не включались пациенты, имеющие незрелую и зрелую катаракту, дистрофии роговицы, гемофтальм и другие состояния, препятствующие обследованию глазного дна, больные, которым проводилась лазеркоагуляция сетчатки в ближайший год, имеющие глаукому, тяжелую артериальную гипертензию (АД более 180/95 мм рт.ст.), хронические системные заболевания.

Все пациенты в зависимости от проводимого лечения были разделены на три группы:

1. группа - первую основную группу составили 41 человек (82 глаза) в возрасте от 47 до 78 лет, средний возраст 62,5±7,9 лет; 9 мужчин (18 глаз -22%>), 32 женщины (64 глаза - 78%) с диабетической непролиферативной ретинопатией, получавших препарат «Тиоктацид БВ» 600 мг per os утром натощак за 30 минут до еды 1 раз в день в течение шести месяцев.
2. **группа** - вторую группу составили 38 человек (75 глаз) в возрасте от 49 до 79 лет, средний возраст 65,7±7,2 лет, 8 мужчин (15 глаз - 21%), 30 женщин

8 (60 глаз - 79%) с диабетической непролиферативной ретинопатией, получавших традиционную терапию (ангиопротекторы, витаминотерапия).

3 группа - третью группу составили 30 человек (60 глаз) в возрасте от 53  
до 80 лет, средний возраст 69,5±8,4 лет, 8 мужчин (16 глаз - 27%), 22 женщины  
(44 глаза - 73%) с СД 2 типа без клинических признаков диабетической  
ретинопатии, которым проводилось исследование уровня конечных  
метаболитов оксида азота в слезной жидкости.

**4 группа** - в контрольную группу вошли 19 человек (38 глаз) без  
отягощенной наследственности по сахарному диабету и без нарушений  
углеводного и липидного обменов в возрасте от 45 до 66 лет, средний возраст  
54,5±5,1 лет; 8 мужчин (16 глаз - 40%), 11 женщин (22 глаза - 60%), которым  
проводилось исследование уровня конечных метаболитов оксида азота в  
слезной жидкости.

На контрольных посещениях каждые 3 месяца проводились офтальмологические исследования, включая фоторегистрацию глазного дна, остроту зрения, офтальмоскопию, флюоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию и биохимические исследования (до и после лечения) - глюкоза крови натощак, гликозилированный гемоглобин, общий холестерин, триглицериды в крови, уровень конечных метаболитов оксида азота в слезной жидкости, также оценивались побочные эффекты препарата. Все пациенты находились под наблюдением эндокринолога.

Количественное определение маркера функциональной активности эндотелия - оксида азота (NO) проводили по уровню суммарных нитратов и нитритов (N02+N03, или NOx) в слезной жидкости объемом 100 мкл по модификации метода, разработанной Метельской В.А. и Гумановой Н.Г. (новая медицинская технология ФС № 2008/229 от 23 октября 2008г.)

Забор слезной жидкости в объеме 100 мкл производили из нижнего конъюнктивального свода с помощью меланжера, помещали в микропробирки типа Eppendorf и замораживали при температуре - 20 градусов по Цельсию.

9 Уровень метаболитов NO определяли колориметрическим методом по развитию окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящего в состав реактива Грисса. Интенсивность окраски определяли на приборе «Labsystems Multiskan» МСС/340, измеряя оптическую плотность образцов в стандартном 96-луночном планшете (для иммуноферментного анализа) при длине волны 540 нм (принцип действия - вертикальная фотометрия).

Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли глюкозооксидазным методом экспресс-анализом на портативном глюкометре «One Touch» тест-полосками «Lifescan» фирмы «Jounson and Jounson» (США). Нормальными считались показатели менее 6,0 ммоль/л.

Содержание гликозилированного гемоглобина (HbAlc) определяли методом жидкостной катионообменной хроматографии на автоматическом анализаторе «Diastat» (США). Нормальными считались показатели HbAlc от 4 до 6%.

Концентрацию общего холестерина, триглицеридов в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе фирмы «Labsystems» Fp-901M. Нормальными считались значения в пределах: холестерин менее 5,0 ммоль/л; триглицериды менее 1,7 ммоль/л.

Статистическая обработка полученных клинических и лабораторных данных проводилась на IBM PC с использованием пакета «Анализа данных» таблиц EXEL 7.0, методами вариационной статистики с использованием t-критерия достоверности Стьюдента. В тех случаях, когда характер распределения неизвестен, использовали непараметрические методы: критерий Вилкоксона и Манна-Уитни. Различия между показателями считали достоверными при р < 0,05.

Рассчитывались параметры: М - средняя арифметическая, m - средняя ошибка величины, а - среднее квадратическое отклонение, дисперсия. Результаты исследования выражали как М±т. Для анализа связи между

10 показателями применялся корреляционный анализ по методу Фишера с определением достоверности наличия связи по критерию х-квадрат.

**РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Определение содержания конечных метаболитов оксида азота в слезной жидкости проведено у 19 человек контрольной группы без нарушений углеводного и липидного обменов, 35 пациентов 1 и 2 групп (до и после лечения), а также у 30 больных СД 2 типа (группа 3) без клинических признаков ДР (ДР 0). Также было проведено исследование метаболитов оксида азота у четырех пациентов с пролиферативной ДР для оценки наглядности показателей.

Пациенты 1 и 2 группы подразделялись также в соответствии с Международной шкалой тяжести диабетической ретинопатии (Американская диабетическая ассоциация, 2002г.) по степеням тяжести НПДР: легкая, умеренная и тяжелая НПДР.

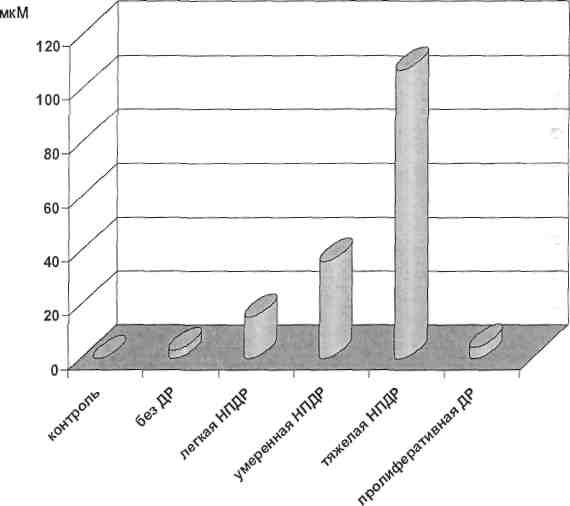
В группе контроля (4 группа) метаболиты NO не обнаруживались (уровень в СЖ был ниже порога чувствительности метода). Так же низкие значения были получены и в 3 группе больных СД 2 типа без клинических признаков ДР 3,17±0,17 мкМ. В то время как при анализе результатов больных с ДР было выявлено, что содержание метаболитов NO в СЖ было существенно выше, чем в контрольной группе и составило 52,1±19,2 мкМ (р<0,01).

У пациентов с клиническими признаками непролиферативной ДР исходный уровень метаболитов оксида азота колебался в довольно широких пределах. Среднее значение составило 88,9±31,44 мкМ. Судя по довольно высоким значениям, у данной группы больных определяются метаболиты оксида азота продуцируемые индуцибельной NO-синтазой.

У больных с пролиферативной ДР уровень метаболитов NO в СЖ оказался ниже, чем у пациентов с непролиферативной стадией ДР, но выше, чем у пациентов без клинических признаков ретинопатии 4,27±1,27 мкМ.

**II**

Как *видно из рисунка* 1 *средний* уровень метаболитов N0 в слезной жидкости больных составил: с легкой НПДР 15,68±12,68 мкМ; с умеренной НПДР - 36,1±23,85 мкМ; с тяжелой - 107,2±51,09 мкМ; в группе без ДР -3,17±0,17 мкМ. Таким образом, средний уровень метаболитов N0 в слезной жидкости больных с ДР значительно выше по сравнению с группой без ДР (р<0,05). В ходе исследования выявлена зависимость содержания метаболитов N0 в СЖ от тяжести *ДР.*



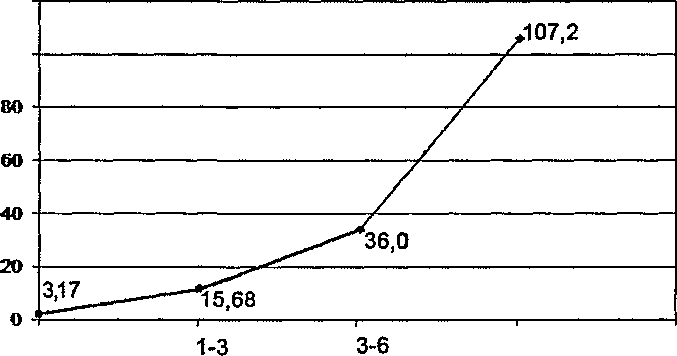
**Рис.** 1. Уровень метаболитов N0 в слезной жидкости в зависимости от тяжести диабетической ретинопатии.

Наиболее высокие значения метаболитов N0 в СЖ наблюдались в случаях тяжелого течения СД, при субкомпенсированном инсулинозависимом

12 СД, осложненном диабетической нефропатией, полинейропатией и при большом стаже СД.

В ходе исследования была установлена корреляционная зависимость (г = 0,39; р<0,05 ) между содержанием в слезной жидкости метаболитов оксида азота и клиническим состоянием сетчатки при СД 2 типа на доклинической и непролиферативной стадиях ДР, оцененной в баллах (рис. 2). Картина глазного дна оценивалась как сумма выраженности клинических признаков, каждый из которых выражался в баллах: 0 - отсутствует, 1 - единичный, 2 - умеренный, 3 - множество. Определялось среднее значение, по его величине можно было судить о тяжести ДР и динамике процесса. Также цифровые значения, отражающие клиническую картину глазного дна, удобны при статистической обработке данных и проведении корреляционного анализа.

более 6 баллы

**МКМ 120**

ДРО

**100**

Рис. 2. Зависимость уровня метаболитов оксида азота в слезной жидкости от клинического состояния сетчатки (степень ДР в баллах).

13 Было проведено сравнительное исследование по влиянию препарата Тиоктацид БВ на содержание метаболитов оксида азота в слезной жидкости.

В группе 1 исходно уровень метаболитов N0 был высоким 88,9±31,44мкМ, на фоне приема Тиоктацида БВ уровень метаболитов N0 в слезной жидкости снизился и составил 9,58±9,57 мкМ (р<0,05).

Таким образом, прием препарата Тиоктацид БВ в дозе 600 мг приводил к достоверному снижению уровня конечных метаболитов N0 в слезной жидкости.

На фоне приема препарата Тиоктацид БВ отмечено достоверное снижение уровня гликозилированного гемоглобина с 8,47±0,55% до 7,6±0,41% в 1 группе, получавшей Тиоктацид БВ (таб. 1).

Таблица 1. **Динамика уровня HbAlc,** M±m

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| показатель / группы | HbAlc, % | |
| до лечения | после лечения |
| 1 группа (п= 18) | 8,47±0,55 | 7,6±0,41\* |
| 2 группа (п= 16) | 8,51±0,44 | 8,9±0,48 |
| \*р < 0,05 | | |

Также выраженная положительная динамика отмечалась при сравнении уровней гликемии до и после терапии (таб. 2).

Таблица 2. **Динамика уровня глюкозы крови**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| показатели / группы | глюкоза крови, ммоль/л | |
| до лечения (М±т) | после лечения (М±т) |
| 1 группа (n = 39) | *9,02±0,39* | 7,7±0,3\* |
| 2 группа (п = 31) | 8,72±0,37 | 9,2±0,39 |
| \*р < 0,01 по сравнению с исходными данными | | |

**14**

Как видно из таблицы 2 у пациентов 1 группы, получавших препарат Тиоктацид БВ уровень гликемии натощак достоверно уменьшился (р < 0,01) с 9,02±0,39 ммоль/л до 7,7±0,3 ммоль/л.

Таким образом, Тиоктацид БВ у больных СД 2 типа с ДР стабилизирует показатели углеводного обмена.

При исследовании уровня общего холестерина (ХС) было отмечено достоверное его снижение (р < 0,05) в 1 группе с 6,19±0,29 ммоль/л исходно, до 5,54±0,23 ммоль/л после применения Тиоктацида БВ. Значимых изменений уровня триглицеридов (ТГ) на фоне лечения не отмечено ни в 1, ни во 2 группе (таб. 3).

Таблица 3. Показатели липидного спектра крови в 1 и 2 группах

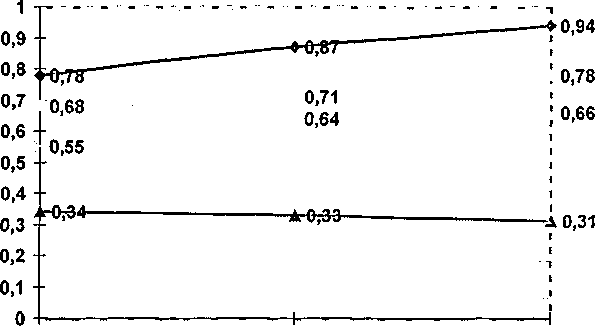
|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| показатели/ группы | ХС, ммоль/л М±т | | ТГ, ммоль/л М±т | |
| до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| 1 группа (n = 18) | 6,19±0,29 | 5,54±0,23\* | 2,61±0,52 | 2,54±0,45 |
| 2 группа (п= 16) | 6,12±0,26 | 6,18±0,33 | 2,58±0,25 | 2,51±0,24 |
| \*р < 0,05 | | | | |

В 1 группе острота зрения оставалась стабильной весь период наблюдения: в начале исследования составила 0,55±0,04, после проведенного лечения острота зрения с коррекцией составила 0,66±0,04, что является статистически достоверным (р<0,05).

В ходе исследования в 1 группе на фоне приема препарата Тиоктацид БВ острота зрения повысилась в 31,7% случаев, а ухудшение наблюдалось только в 3,7% случаев. В то время как во 2 группе острота зрения оставалась без изменений в 88%, а улучшение наблюдалось только в 4% случаев.

Также оценивалась динамика остроты зрения в обеих группах в зависимости от степени тяжести ДР. В 1 группе было отмечено, что у

15 пациентов с легкой и умеренной степенью НПДР наблюдалась достоверная положительная динамика остроты зрения (рис. 3).



начало исследования

3 месяца

6 месяцев

■легкая НПДР •тяжелая НПДР

умеренная НПДР -^-все стадии НПДР

**Рис.** 3. Динамика остроты зрения в зависимости от тяжести НПДР в 1 группе.

Таким образом, назначение препарата Тиоктацид БВ эффективно у пациентов с легкой и умеренной НПДР.

С целью подразделения пациентов на группы в зависимости от степени проявления диабетических изменений на глазном дне применялась Международная шкала тяжести диабетической ретинопатии, в которой для удобства распределения больных с начальными диабетическими изменениями выделяют: ДР 0, легкую, умеренную и тяжелую непролиферативную ДР.

16

В первой группе наблюдалось более стабильное течение ДР, что проявлялось в уменьшении клинических проявлений ДР: микроаневризм, геморрагии (0,05<р<0,1), твердых экссудатов в 43,9% случаев (р < 0,05).

В исследовании проведена оптическая когерентная томография (ОКТ) пациентам 1 группы (31 человек - 62 глаза) и 2 группы (29 человек -58 глаз) до и после проведенного лечения. Оценивались изменения толщины и объема макулярной зоны по четырем квадранта сетчатки в fovea, parafovea, perifovea (таб. 4).

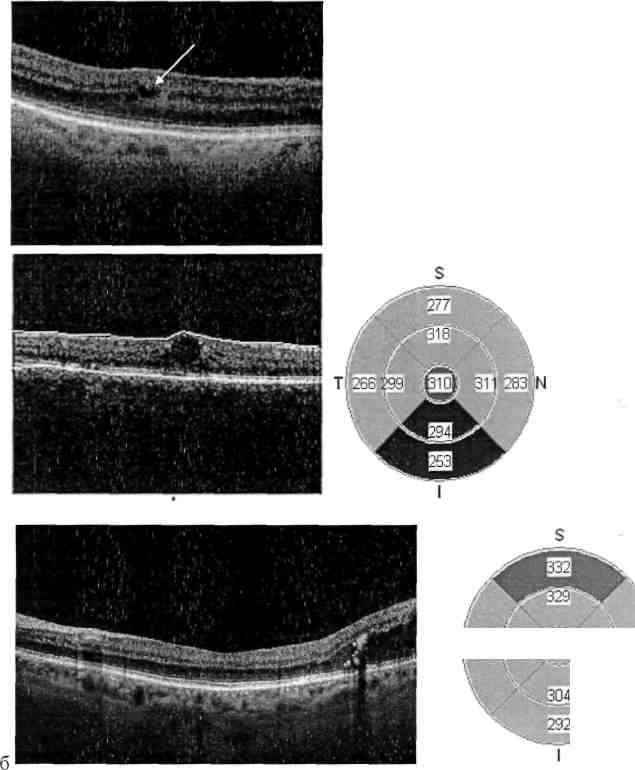
Таблица 4. **Анализ толщины сетчатки у больных СД 2 типа с различными степенями**

**тяжести ДР (по Международной шкале тяжести ДР)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| группы/ толщина цм | безДР | пациенты с ДР трех степеней тяжести | | |
| легкая ДР | умеренная ДР | тяжелая ДР |
| fovea | 236±2,6 | 242±3,8 | 271,13±9,24 | 335,6±23 |
| parafovea | 289±2,2 | 294±3,19 | 300,8±3,9 | 355,4±15,4 |
| perifovea | 263±3,1 | 264,5±1,19 | 273,4±4,63 | 311,2±20,4 |
| всего глаз | 28 | 54 | 35 | 31 |

ОКТ позволила выявить при ДР 0 изменения в сетчатке, которые при биомикроофтальмоскопии не опрелелялись (микрокисты, отек сетчатки в fovea centralis и локальные отеки в зоне perifovea), что подтверждалось изменением линейных сканов и цветной ретинальной карты на доклинической стадии (рис.4).

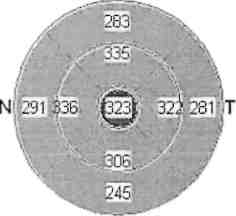
17



N; 305 319 • 264 > 29І.308Ї

Рис. 4. a — отек fovea centralis, б - линейный скан и цветная ретинальная карта с локальным отеком в зоне perifovea.

По данным ОКТ на фоне лечения Тиоктацидом БВ наблюдалась положительная динамиака толщины и объема сетчатки с 306,8±7,66 до 289,2±4,37 цм (р<0,05) (в основном за счет наружных слоев сетчатки), что клинически проявлялось уменьшением отека макулы (рис. 5).



310



Рис. 5. Цветная ретинальная карта пациента К. до (а) и через 4 месяца после лечения препаратом Тиоктацид БВ (б- отсутствие отека макулы, положительная динамика толщины сетчатки - минус 32 цт в fovea).

Таким образом, с помощью оптической когерентной томографии можно выявить изменения в сетчатке на доклинической и ранней стадиях ДР, что коррелирует с содержанием метаболитов оксида азота в слезной жидкости и отмечено достоверное улучшение картины глазного дна, остроты зрения, показателей углеводного и липидного обменов на фоне лечения препаратом Тиоктацид БВ.

19

ВЫВОДЫ

1. Определение метаболитов N0 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 ДР, что свидетельствует о дисфункции эндотелия сосудов сетчатки. На фоне лечения препаратом Тиоктацид БВ уровень метаболитов оксида азота в слезной жидкости достоверно снижался, 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.

**20**

**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).

2. 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 -липоевыи 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.

**21**

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО** ТЕМЕ **ДИССЕРТАЦИИ**

**1.** Мошетова Л.К., Метельская В.А., Воробьева И.В., Репкина М.Ю. Скрининг-  
метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови и  
слезной жидкости у больных сахарным диабетом второго типа // Материалы  
VII Всероссийской школы офтальмолога. - Москва, 2008. - С. 339-342.

2. Воробьева И.В., Репкина М.Ю. Основные механизмы патогенеза  
диабетической ретинопатии (обзор литературы) // Материалы VII  
Всероссийской школы офтальмолога. - Москва, 2008. - С. 232-240.

3. Воробьева И.В., Эстрин Л.Г., Репкина М.Ю. Диабетический макулярный отек  
// Сборник «Успехи теоретической и клинической медицины». - Москва, 2008.  
- Выпуск 7, Т. 1. - С. 220-222.

1. Воробьева И.В., Репкина М.Ю. Взаимосвязь между уровнем содержания метаболитов оксида азота в слезной жидкости и диабетической ретинопатией. // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции «Ижевские родники-2008», посвященной 30-летию Республиканской офтальмологической клинической больницы Минздрава Удмуртской Республики. - Ижевск, 2008. -С. 551-553.
2. Воробьева И.В., Репкина М.Ю. Роль оксида азота при диабетической ретинопатии. // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции «Ижевские родники-2008», посвященной 30-летию Республиканской офтальмологической клинической больницы Минздрава Удмуртской Республики. - Ижевск, 2008. - С. 548-550.
3. Воробьева И.В., Репкина М.Ю. Применение альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. // Сборник трудов научно-практической конференции «Российские офтальмологические чтения». - Москва, 2008. - С. 50-53.

22

1. Воробьева И.В., Репкина М.Ю. Эффективность препарата Тиоктацид-БВ на начальных стадиях диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. // Вестник последипломного медицинского образования. - 2008. - № 3-4 -С. 67-70.
2. Репкина М.Ю. Тиоктацид БВ в лечении больных с непролиферативной диабетической ретинопатией. // Сборник научно-практической конференции HRT,2008.-C. 519-525.
3. Воробьева И.В., Репкина М.Ю. Возможности применения препарата Тиоктацид БВ при диабетической ретинопатии. // Материалы VIII Всероссийской школы офтальмолога. - Москва, 2009. - С. 221-226.
4. Воробьева И.В., Репкина М.Ю. Практические рекомендации о наблюдении больных с диабетической ретинопатией. // Русский медицинский журнал. -Москва, 2009. - Т.17, № 24. - С. 1591-1595.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛК - альфа-липоевая кислота

ДР - диабетическая ретинопатия

ОКТ - оптическая когерентная томография

ПССП - пероральные сахароснижающие препараты

СД - сахарный диабет

СЖ - слезная жидкость

ТГ - триглицериды

ФАГ - флюоресцентная ангиография

ХС - холестерин

Hb Ale - гликозилированный гемоглобин

N0 - оксид азота

N02 - нитраты

NO3 - нитриты

**(N/**

***ч г.***

Заказ № 59-а/01/10 Подписано в печать 28.01.2010 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,25

д^-хд ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30

U *))* [*www.cfr.ru*](http://www.cfr.ru)*; e-mail:*[*info@cfr.ru*](mailto:info@cfr.ru)