

На правах рукописи

003485514

Соколова Татьяна Павловна

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

14.00.16 - патологическая физиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**- 3 ДЕК 2009**

НИЖНИЙ НОВГОРОД - 2009

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Федерального агент­ства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научный руководитель:**

**Офнциалъныеоппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор **Кузин Владимир Борисович**

доктор медицинских наук, профессор **Артифексов Сергей Борисович** (институт ФСБ России, г. Н. Новгород)

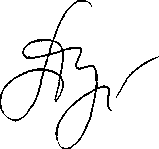
доктор медицинских наук, профессор **Перетягни Сергей Петрович** (ФГУ НижНИИТО, г. Н. Новгород)

Ведущая организация: Российский государственный медицинский университет, Москва.

Защита диссертации состоится *м?г\*у>р е^сс4^\_£Щ9* года в *//* часов на заседании диссертационного совета Д 208.061.03 при Нижегородской государ­ственной медицинской академии по адресу. 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Нижегородской го­сударственной медицинской академии (603104, г. Нижний Новгород, ул. Меди­цинская, д. За).

Автореферат разослан «с-^»х-оСУзг;<5^2009 г.



Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Дурново

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность исследования.** В настоящее время сахарный диабет (СД) - одно из самых широко распространенных заболеваний (Дедов И.И., Шестако-ва М.В, 2003; Martin J.H., Mangiafico S., Kelly D.J., 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 (Метревели Д.С., Сухани-швили М.З., Маргвелашвили М.З., 2006; Bloomgarden Z.T., 2008).

Методом выбора лечения пациентов с пре- и пролиферативной формами ДР является лазеркоагуляция сетчатки сетчатки (ИКС) (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 иммуно-модулирующим действием с целью коррекции воспалительно-деструктивных процессов после панретинальной лазеркоагуляции и предупреждения развития макулярного отека, сопровождающегося снижением зрительных функций (Ми-rugeswari P. et al., 2008). Особое внимание уделяется изучению лекарственных препаратов-иммуномодуляторов, обладающих регенерирующим 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 литературе имеются многочисленные данные об изменении уровня ци-токинов при офтальмопатологии (Слепова О.С, 2008). При этом некоторые ци-токины имеют вполне определенное прогностическое значение при оценке те­чения ДР (Балашова Л.М., 2006; Chen M.L. et al., 2007; Prasad P. et al., 2007; Mu-rageswari P. et al., 2008).

**3**

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 с иммуномодулирующим и регенерирующим эффектами - дерината, 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 лазеркоагуляции.

**Задачи исследования.**

1. Исследовать зависимость между показателями функционального со­стояния глазного яблока, иммунологическими показателями в слезной жидко­сти и выраженностью ишемических проявлений на глазном дне, а также их па­тогенетическую взаимосвязь у пациентов с сахарным диабетом второго типа, осложненным препролиферативной диабетической ретинопатией.
2. Оценить функциональное состояние глазного яблока на фоне проведе­ния панретинальной лазеркоагуляции у данной категории пациентов.
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 со-  
четанном применении панретинальной лазеркоагуляции и дерината.

**Научная новизна.** 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 критиче-

**4**

ское 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 значимость.** Практические рекомендации, сформулиро­ванные по результатам исследования, позволяют оптимизировать терапию пре-пролифератлвной диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом второго типа после проведения панретинальной лазеркоагуляции за счет вклю­чения в ее состав препарата, обладающего регенерирующими и иммуномоду-лирующими свойствами, - дерината.

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. С увеличением выраженности ишемических проявлений на глазном дне у больных сахарным диабетом второго типа, осложненным препролифера-тивной диабетической ретинопатией, отмечается снижение остроты зрения, а также содержания фактора некроза опухоли-альфа в слезной жидкости. Сум­марная слезопродукция у большинства пациентов снижена до критического уровня. Панретннальная 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.

5

**Внедрение результатов исследования.** 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».

**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 ла-зеркоагуляции, 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 авторов.

**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии ГОУ ВПО НижГМА с использованием клинической базы НОКБ им. Н. А. Семашко и лабораторной базы МЛПУ ГБ № 33 г. Нижнего Новгорода.

Для решения поставленных задач было обследовано 116 пациентов (в том числе у 115 пациентов - 2 глаза, у 1 пациента - 1 глаз), страдающих сахарным диабетом второго типа, тяжелого течения, осложненным препролиферативной диабетической ретинопатией.

На начальном этапе проводилось стандартное офтальмологическое об­следование пациентов (визометрия с коррекцией с целью определения остроты зрения; биомикроскопия переднего отрезка глаза с целью осмотра конъюнкти-

6

вы, роговицы, влаги передней и задней камер, радужки, хрусталика и стекло­видного тела на предмет прозрачности светопроводящих сред и наличие воспа­лительных изменений для исключения сопутствующей воспалительной патоло­гии органа зрения; бесконтактная офтальмоскопия глазного дна с широким зрачком с целью установления диагноза и стадии диабетической ретинопатии и выраженности ишемических проявлений на глазном дне).

Кроме того, у всех пациентов на начальном этапе работы проводилось исследование суммарной слезопродукции (ССП) с помощью функциональной пробы Ширмера по установленным оценочным критериям (нормальная ССП -не менее 15 мм; умеренное снижение ССП - от 14 до 10 мм; выраженное сни­жение - от 9 до 5 мм; критическое - менее 5 мм), а также содержания фактора некроза опухолн-альфа (ФНО-а) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в слезной жидкости методом иммуноферментного анализа.

В последующем после проведения первого сеанса лазеркоагуляции сет­чатки были сформированы группы пациентов. Первую группу составили паци­енты (58 человек (116 глаз)), которым после проведения ИКС не проводилась послеоперационная терапия. Вторую группу составили пациенты, которым сра­зу после проведения первого сеанса ЛКС назначался препарат деринат (58 че­ловек (115 глаз)) (по 1-2 капли 0,25% раствора местно в нижний конъюнкти-вальный свод 3 раза в сутки, в течение 30 суток). При этом в каждой из указан­ных групп пациенты были разделены на 4 подгруппы в зависимости от выра­женности ишемических проявлений на глазном дне. Так, в 1-ю подгруппу были включены пациенты с ишемическими проявлениями в одном квадранте глазно­го дна, во 2-ю, 3-ю и 4-ю подгруппы - соответственно в двух, трех и четырех квадрантах глазного дна. Через 10 суток после первого сеанса ЛКС и назначе­ния дерината у пациентов обеих групп выполнялось исследование содержания ФНО-а и ИЛ-4 в слезной жидкости и проводился второй сеанс ЛКС; через 30 суток - стандартное офтальмологическое обследование с помощью вышепере­численных методов, определение суммарной слезопродукции, а также содер­жания ФНО-а и ИЛ-4 в слезной жидкости.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с ис­пользованием лицензионного статистического пакета «STADIA 7.0/prof» (№ копии 1434) и оценкой уровня значимости различий между двумя выборками с помощью параметрических и непараметрических критериев.

**7**

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что с увеличением выраженности ишемических проявлений на глазном дне острота зрения у паци­ентов с препролиферативной диабетической ретинопатией снижается (табл. 1).

Об этом свидетельствуют и результаты корреляционного анализа, под­твердившие наличие обратной зависимости между остротой зрения и выражен­ностью ишемических проявлений на глазном дне (коэффициент корреляции Кендала равен -0,33 при Р<0,001; Спирмена -0,22 при Р<0,01).

Через 30 суток после панретинальной лазеркоагуляции выявлено сниже­ние остроты зрения в среднем по группе на 0,05 (9,43%), которое является ста­тистически значимым (Р<0,001) (табл. 1).

Таблица **I Динамика остроты зрении у пациентов исследуемых групп (М±т)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Этап исследования | Подгруппы пациентов | | | | В среднем по группе |
| 1-я | 2-я | 3-я | 4-я |
|  | Острота зрения | 0,97±0,02 | 0,91 ±0,02 | 0,63±0,12 | 0,44±0,02 | 0,53±0,03 |
|  | доЛК | Р 1-30,01 | Р2-3<0,01 | РЗ-4О,05 |  |  |
|  |  | Р 1-40,001 | Р2-4<0,001 |  |  |  |
| Острота зрения | 0,83±0,07 | 0,84±0,04 | 0,58±0,10 | 0,39±0,02 | 0,48±0,03 |
| § | через 30 суток | Р1<0,05 | Р 10,05 |  | Р 10,001 | Р 10,001 |
|  |  | Р1-3<0,05 |  |  |  |  |
|  |  | Р 1-40,05 |  |  |  |  |
|  | Острота зрения | 0,88±0,03 | 0,80±0,02 | 0,73±0,05 | 0,48±0,02 | 0,58±0,02 |
|  | доЛК | Р1-2О,05 Р 1-30,05 | Р2-3<0,05 Р2-4<0,001 | РЗ-4О,01 |  |  |
| Й |  | Р 1-40,001 |  |  |  |  |
| Острота зрения | 0,96±0,02 | 0,89±0,02 | 0,78±0,13 | 0,56±0,02 | 0,66±0,02 |
| **В"** | через 30 суток | Р 10,05 | Р 10,001 |  | Р 10,001 | Р 10,001 |
|  | Р1-ЗО,01 | Р2-3<0,05 |  |  |  |
|  |  | Рлк<0,01 | Рлк<0,001 |  | РлкО,001 | Рлк<0,001 |

Примечания: ЛК - лазеркоагуляция; 1 группа - пациенты, не получавшие послеопера­ционной терапии; II группа - пациенты, получавшие послеоперационную терапию дерина-том; 1-я подгруппа - пациенты с проявлениями ишемии в одном квадранте глазного дна; 2-я

* в двух квадрантах; 3-я - в трех квадрантах; 4-я - в четырех квадрантах; Р1 - уровень значи­мости различий по сравнению со значением показателя до ЛК; Р1 -3 и т.д. - уровень значимо­сти различий между изменениями показателя в соответствующих подгруппах пациентов; Рлк
* уровень значимости различий по сравнению с группой пациентов, не получавших после­операционной терапии.

При этом снижение остроты зрения после проведения панретинальной лазеркоагуляции у пациентов I группы было наиболее выраженным в 1-й под­группе (с ишемическими проявлениями в одном квадранте глазного дна) (на 0,14 (14,43%; Р<0,05), а по мере увеличения выраженности ишемии на глазном

дне изменения остроты зрения были менее существенными по сравнению с ис­ходной величиной и оказались минимальными в 4-й подгруппе (снижение на 0,04 (11,36%; Р<0,001) (табл. 1).

Во II группе пациентов, с увеличением выраженности ишемических про­явлений на глазном дне острота зрения также снижается (табл. 1). Это подтвер­ждается и результатами корреляционного анализа, свидетельствующими об об­ратной зависимости между остротой зрения и выраженностью ишемических проявлений на глазном дне (коэффициент корреляции Кендала равен -0,39 при Р<0,001; Спирмена -0,37 при Р<0,001).

Через 30 суток назначения дерината отмечалось увеличение остроты зре­ния по сравнению с исходной величиной на 0,08 (13,79%; Р<0,001). В 1-й, 2-й, 3-й и 4-й подгруппах на указанном этапе исследования изучаемый показатель равнялся 0,96±0,02, 0,89±0,02, 0,78+0,13 и 0,56±0,02 соответственно, что свиде­тельствовало об увеличении остроты зрения по сравнению с исходной величи­ной не только в среднем по группе, но и в отдельных подгруппах. Однако ка­кой-либо закономерности увеличения остроты зрения в зависимости от выра­женности ишемических проявлений на глазном дне у пациентов на фоне после­операционного применения дерината не выявлено (табл. 1).

Вместе с тем, следует отметить, что по сравнению с группой пациентов, которым в послеоперационном периоде деринат не назначался, направленность изменений остроты зрения была прямо противоположной - если в I группе па­циентов, которым проводилась только панретинальная лазеркоагуляция, выяв­лено снижение остроты зрения, то во II группе после применения дерината -увеличение этого показателя. Указанные различия были статистически значи­мыми не только при сравнении изменений остроты зрения в среднем по груп­пам (Р<0,001), но и в отдельных подгруппах I и II групп (Р<0,01 - в первых подгруппах; Р<0,001 -во вторых и четвертых подгруппах) (табл. 1).

Таким образом, анализ динамики остроты зрения у пациентов с сахарным диабетом второго типа, осложненным препролиферативной диабетической ре­тинопатией, показал, что с увеличением выраженности ишемических проявле­ний на глазном дне регистрируется более низкий исходный показатель остроты зрения. Полученные данные согласуются с данными литературы, свидетельст­вующими о том, что в патогенезе диабетической ретинопатии существенное значение играет ретинальная гипоксия (Нероев В.В. с соавт., 2005), которая со-

**9**

пряжена с высоким риском снижения зрения вплоть до полной слепоты (Ерма­кова Н.А., Сыроедова О.Н., Анциферов М.Б., 2008).

После проведения ЛКС острота зрения снижается, что может быть связа­но с развитием воспалительной реакции, увеличением проницаемости сосуди­стой стенки и развитием отека в макулярной области (Imai М., Iijima Н., 1995; Ciavarella P. et al., 1997).

На фоне применения дерината в послеоперационном периоде, острота зрения, напротив, увеличивается по сравнению с исходной величиной, что, по-видимому, связано со способностью препарата стимулировать регенерацию тканей и процесс метаболизма в поврежденных клетках, нормализуя их функ­циональную деятельность (Каштана Э.Н., Вайнберг Ю.П., 2005).

Анализ результатов фонового исследования суммарной слезопродукции (ССП) свидетельствует, что в I группе пациентов величина указанного показа­теля в среднем составила 11,08±0,86 мм (табл. 2).

Таблица 2 **Динамика суммарной слезопродукции (ССП) у пациентов исследуемых групп**

**(М±т)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | Этап  исследования | Подгруппы пациентов | | | | В среднем по группе |
| 1-я | 2-я | 3-я | 4-я |
| в  **в-** | ССП до Л К, мм | 13,71±3,25 | 13,62±2,05 | 22,00±2,94 РЗ-4<0,05 | 10,00±0,98 | 11,08±0,86 |
| ССП через 30 суток, мм | 11,57±3,31 | 12,85±2,69 | 20,75±4,94 | 9,03±1,05 Р1<0,05 | 10,05±0,94 Р1<0,01 |
| м **с а** >. ***с*** | ССП до Л К,  мм | 17,33±3,83 | 19,53±2,56 Р2-4<0,05 | 20,00±6,12 | 12,38±1,26 | 14,28±1,09 |
| ССП через 30 суток, мм | 20,22±3,22 Р1<0,05 Рлк<0,01 | 22,26±2,02 Р1<0,01 Рлк<0,05 | 22,75±4,19 | 16,05±1,04 Р1<0,001 Рлк<0,00! | 17,69±0,89 Р 10,001 Рлк<0,001 |

Примечания: ЛК - лазеркоагуляцпя; I группа - пациенты, не получавшие послеопера­ционной терапии; И группа - пациенты, получавшие послеоперационную терапию дернна-том; 1-я подгруппа - пациенты с проявлениями ишемии в одном квадранте глазного дна; 2-я - в двух квадрантах; 3-я - в трех квадрантах; 4-я - в четырех квадрантах; Р1 - уровень значи­мости различий по сравнению со значением показателя до ЛК; Р2-4 и т. д. - уровень значи­мости различий между изменениями показателя в соответствующих подгруппах пациентов; Рлк - уровень значимости различий по сравнению с группой пациентов, не получавших по­слеоперационной терапии.

Корреляционной связи между величиной ССП и выраженностью ишеми-ческих проявлений на глазном дне у больных сахарным диабетом второго типа, осложненным препролиферативной диабетической ретинопатией, не выявлено. Среди больных I группы до проведения им панретинальной лазеркоагуляции большую часть (58,04%) составляли случаи снижения ССП. При этом умерен-

10

ное снижение ССП выявлено в среднем в 12,31% случаев, выраженное - в 13,85% и критическое - в 73,85%,.

После проведения панретинальной лазеркоагуляции ССП у обследован­ной категории пациентов снижается относительно исходного уровня, причем как в среднем по группе (на 1,03 мм (9,30%; Р<0,01)) так и в отдельных под­группах. Существенных различий между изменениями указанного показателя в отдельных подгруппах при этом не наблюдается (табл. 2). При этом в 1 группе в среднем отмечается тенденция к снижению частоты нормальной ССП (до 33,93%) и увеличению - сниженной ССП (до 66,07%) по сравнению с результа­тами первого обследования. В отдельных подгруппах тенденции изменения частоты различных типов ССП аналогичны таковым по группе в целом.

Причем в большинстве случаев в I группе (в среднем 77,03%) снижение ССП является критическим, а по сравнению с результатами первого обследова­ния происходит увеличение частоты выраженного и наиболее неблагоприятно­го критического снижения ССП при одновременном уменьшении частоты ее умеренного снижения. При этом в 1-й, 2-й и 4-й подгруппах, также как и в I группе в целом, основную часть составляют случаи критического снижения ССП (50,00%; 57,14% и 82,26% соответственно), а в 3-й подгруппе снижение ССП у всех пациентов (100%) является выраженным.

Во II группе пациентов, исходная величина суммарной слезопродукции составила в среднем 14,28±1,09 мм (табл. 2). Результаты корреляционного ана­лиза также свидетельствовали об отсутствии зависимости между уровнем сум­марной слезопродукции и выраженностью ишемических проявлений на глаз­ном дне. При этом нормальная суммарная слезопродукция регистрировалась в среднем в 45,05% случаев, а сниженная ССП - в 54,95%. В отдельных подгруп­пах частота различных типов ССП несколько отличалась. Так, в 1-й и 4-й под­группах большую часть (55,56% и 62,03% соответственно) составляли случаи сниженной ССП, а во 2-й и 3-й (68,42% и 75,00% соответственно) - нормальной ССП. Умеренное снижение ССП выявлено во II группе в среднем в 18,03% слу­чаев, выраженное снижение - в 19,67% и критическое - в 62,30%.

На фоне применения дерината после проведения панретинальной лазер-коагуляции суммарная слезопродукция увеличилась, причем как в среднем по группе (на 3,41 мм (23,88%; Р<0,001)), так и в отдельных подгруппах, в отличие от снижения аналогичного показателя в группе пациентов, которым не прово­дилась послеоперационная терапия дериантом (Р<0,001). Существенных разли-

**11**

чий между изменениями указанного показателя в отдельных подгруппах при этом не наблюдается (табл. 2).

При этом зарегистрировано статистически значимое увеличение частоты нормальной ССП (до 61,26%; Р<0,05) и уменьшение частоты сниженной ССП (до 38,74%; Р<0,05) по сравнению с результатами первого обследования. В от­дельных подгруппах тенденции изменения частоты различных типов ССП были аналогичны таковым по II группе в целом. Среди пациентов со сниженной ССП произошло статистически значимое увеличение доли умеренного и выраженно­го ее снижения (в среднем по II группе до 39,53% и 46,51% соответственно; Р<0,05) при одновременном уменьшении частоты критического снижения ССП (в среднем по II группе до 13,95%; Р<0,05).

Таким образом, на основании полученных данных пациентов с сахарным диабетом второго типа, осложненным препролиферативной диабетической ре­тинопатией, можно отнести в группу риска по снижению суммарной слезопро­дукции (Новикова-Билак Т.А., 2006; Хышиктуев Б.С., Максименя М.В., Козлов С.А., 2006). Снижение ССП, особенно достигающее критического уровня, мо­жет провоцировать и утяжелять течение трофических процессов на переднем отрезке глаза, а также вызывать развитие синдрома «сухого глаза» (Бахритди-нова Ф.А., Ибрагимов У.К., 2003).

Панретинальная лазеркоагуляция усугубляет снижение ССП у данной ка­тегории пациентов и способствует увеличению количества пациентов с наибо­лее неблагоприятным критическим ее снижением. По-видимому, это связано с прямым повреждающим действием лазерного излучения на ткани глаза и раз­витием воспалительного процесса, что подтверждается клинико-морфологическими (Балашевич Л.И., 1996) и электрофизиологическими иссле­дованиями (Ciavarella P. et al., 1997).

На фоне применения дерината суммарная слезопродукция, напротив, увеличивается. При этом отмечается статистически значимое увеличение час­тоты нормальной ССП и уменьшение - сниженной ССП. Причем среди паци­ентов со снижением ССП отмечается увеличение частоты ее умеренного и вы­раженного снижения при одновременном уменьшении частоты ее критического снижения, то есть происходит «миграция» пациентов из группы с наиболее не­благоприятным критическим снижением ССП в группы с меньшей степенью снижения данного показателя. Полученные результаты позволяют предполо­жить наличие иммунного компонента в механизме нарушения слезопродукции

**12**

у пациентов с сахарным диабетом второго типа, что подтверждается установ­ленной с помощью корреляционного анализа прямой зависимостью между ве­личиной суммарной слезопродукции и содержанием ФНО-а в слезной жидко­сти. Позитивное влияние дерината на динамику ССП может быть обусловлено еще и тем, что ДНК и ее препараты оказывают выраженное общебиологическое стимулирующее действие на весь клеточный состав организма, заключающийся в нормализации обменных процессов в тканях, находящихся в экстремальных метаболических условиях (Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М., 2002).

Анализ результатов исследования содержания одного из провоспалитель-ных цитокинов - фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а), участие которого доказано в процессе формирования фиброваскулярных мембран при пролифе-ративной диабетической ретинопатии (Слепова О.С. с соавт., 1998; Limb G.A., Chignell А.Н., Green W., 1996), свидетельствует, что в I группе пациентов, кото­рым в последующем не проводилась послеоперационная терапия деринатом, исходное содержание указанного цитокина в слезной жидкости в среднем со­ставило 15,46±3,11 пг/мл (табл. 3). При этом с увеличением выраженности ишемических проявлений на глазном дне регистрируется более низкое содер­жание этого цитокина в слезной жидкости, что подтверждается результатами корреляционного и регрессионного анализа (коэффициент корреляции Кендала -0,34 при Р<0,001). Согласно результатам регрессионного анализа, установлен­ная зависимость является нелинейной, функциональный график наиболее адек­ватной модели имеет форму гиперболы, и эта модель может быть описана с по­мощью уравнения регрессии следующего вида: у = 1/(0,25+0,005хх), где у -выраженность ишемических проявлений на глазном дне, х - содержание ФНО-а в слезной жидкости. Стандартная ошибка полученной модели составила *0,10,* показатель качества согласия модели - 70,94%, Р<0,001.

Кроме того, выполненный корреляционный анализ позволил установить наличие прямой зависимости между содержанием ФНО-а в слезной жидкости и такими показателями, как острота зрения (коэффициенты корреляции Кендала 0,41 при Р<0,001, Спирмена 0,78 при Р<0,001), суммарная слезопродукция (ко­эффициенты корреляции Кендала 0,13 при Р<0,05, Спирмена 0,39 при Р<0,001).

*Обращает* на себя внимание, что до проведения панретинальной лазер-коагуляции в 1 группе ФНО-а обнаруживался в среднем в 26,79% случаев. В отдельных подгруппах частота обнаружения ФНО-а составила: в 1-й и 2-й под­группах - 100%), в 3-й подгруппе - 75,00% и в 4-й - 7,95%, следовательно, с

13

увеличением выраженности ишемических проявлений на глазном дне у паци­ентов уменьшается не только содержание ФНО-а, но и частота обнаружения этого цитокина в слезной жидкости.

После проведения панретинальной лазеркоагуляции, как через 10, так и через 30 суток содержание ФНО-а в слезной жидкости увеличивается по срав­нению с исходными результатами (в среднем на 11,29 пг/мл (73,03%; Р<0,001) и 26,28 пг/мл (в 2,70 раза; Р<0,001) соответственно), причем наиболее сущест­венно в подгруппе пациентов с ишемическими проявлениями во всех квадран­тах глазного дна (в 10,25 и 27,81 раза соответственно) (табл. 3). При этом час­тота обнаружения ФНО-а в слезной жидкости через 10 суток после проведения первого сеанса панретинальной лазеркоагуляции у пациентов I группы соста­вила в среднем 45,54%, в 1 -й и 2-й подгруппах, также как и при первом обсле­довании - 100%, в 3-й подгруппе - 50,00% и в 4-й - 32,95%.

Таблица 3 Динамика содержания фактора некроза опухоли-альфа (ФИОи ) у пациентов ис-

следуемых групп (М±т)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Этап исследования | Подгруппы пациентов | | | | В среднем по группе |
| 1-я | 2-я | 3-я | 4-я |
| **га**  **е**  **>.**  **е-** | Содержание ФНОа до ЛК,  пг/мл | 94,67±8,21 Р1-2<0,05 Р 1-30,01 Р1-4<0,001 | 67,50±9,25 Р2-4О.001 | 29,10±9,15 РЗ-40,01 | 0,85+0,22 | 15,46±3,11 |
| Содержание ФНОа через 10  суток, пг/мл | 130,30±19,59 Р1<0,05 Р 1-40,05 | 84,50± 11,48 Р 10,01 Р2-4О,01 | 54,80±8,75 | 8,71±1,78 Р 10,001 | 26,75±4,29 Р 10,001 |
| Содержание ФНОа через 30 суток, пг/мл | 172,2О±30,58 Р 10,05 | 87,99±13,66 Р 10,05 | 61,38±14,39 | 23,64±3.36 Р 10,001 | 41,74±5,33 Р 10,001 |
| **Б-** | Содержание ФНОа до ЛК,  пг/мл | 105,40±18,41 Р 1-20,01 Р 1-30,01 Р 1-40,001 | 42,48±6,69 Р2-ЗО.05 P2-4O.00I | 16,98±4,15 РЗ-4О,01 | 1,18±0,28 | 17,27±3,44 |
| Содержание ФНОа через 10  суток, пг/мл | 93,24± 16,03 Р 1-30,05 Р 1-40,05 | 50,74±8,11 | 35,20±5,42 | 7,8б±1,86 Р1О.001 | 23,11±3,41 Р 10,001 РлкО.01 |
| Содержание ФНОа через 30 суток, пг/мл | 86,26±13,57 Р 10,05 Р 1-20,01 Р 1-30,05 Р 1-40,001 РлкО,001 | 46,36±7,13 Р2-4О.05  РлкО,05 | 31,65±6,23 | 7,24±2,23 Р 10,001  РлкО.001 | 21,22±3,25 Р 10,05  РлкО.001 |

Примечания: ЛК - лазеркоагуляция; 1 группа - пациенты, не получавшие послеопера­ционной терапии; II группа - пациегпъг, получавшие послеоперационную терапию дерина-том; 1 -я подгруппа - пациенты с проявлениями ишемии в одном квадранте глазного дна; 2-я - в двух квадрантах; 3-я - в трех квадрантах; 4-я - в четырех квадрантах; Р1 - уровень значи-

14

мости различий по сравнению со значением показателя до ЛК; Р1-2 и т.д.. - уровень значи­мости различий между изменениями показателя в соответствующих подгруппах пациентов; Рлк - уровень значимости различий по сравнению с группой пациентов, не получавших по­слеоперационной терапии.

Следовательно, по сравнению с исходными данными частота обнаруже­ния указанного цитокина увеличилась статистически значимо не только в сред­нем по I группе (Р<0,05), но и в 4-й подгруппе (Р<0,05).

Через 30 суток частота обнаружения ФНО-а в I группе составила в сред­нем 58,93% (относительно исходного уровня Р<0,05), в 1-й и 2-й подгруппах -100%, в 3-й подгруппе - 75,00% и в 4-й подгруппе - 48,86%.

В 1-й и 2-й подгруппах эта частота не изменилась, а в 3-й и 4-й подгруп­пах увеличилась, причем в 3-й подгруппе - только по сравнению с предыдущим этапом исследования, а в 4-й подгруппе - как по сравнению с исходной вели­чиной (Р<0,05), так и по сравнению с предыдущим этапом исследования.

Во II группе пациентов, которым в последующем в послеоперационном периоде назначался деринат, исходное содержание ФНО-а в слезной жидкости в среднем составило 17,27±3,44 пг/мл. Причем с увеличением выраженности ишемических проявлений на глазном дне у обследованной категории больных содержание ФНО-а в слезной жидкости снижалось (табл. 3). Результаты корре­ляционного анализа также подтвердили наличие обратной зависимости между содержанием ФНО-а в слезной жидкости и выраженностью ишемических про­явлений на глазном дне у пациентов II группы. Коэффициент корреляции Кен­дала при этом равнялся -0,42 (Р<0,001), Спирмена -0,27 (Р<0,01).

Выполненный регрессионный анализ позволил установить, что эта зави­симость является нелинейной, функциональный график наиболее адекватной модели имеет форму гиперболы, и эта модель может быть описана с помощью уравнения регрессии следующего вида: у = 1/(0,27+0,005 хх), где у - выражен­ность ишемических проявлений на глазном дне, х - содержание ФНО-а в слез­ной жидкости. Стандартная ошибка полученной модели составила 0,12, показа­тель качества согласия модели - 70,52%, Р<0,001.

Кроме того, результаты корреляционного анализа свидетельствовали о прямой зависимости между содержанием ФНО-а в слезной жидкости и такими показателями, как острота зрения (коэффициенты корреляции Кендала 0,45 при Р<0,001, Спирмена 0,78 при Р<0,001) и суммарная слезопродукция (коэф­фициенты корреляции Кендала 0,17 при Р<0,01, Спирмена 0,42 при Р<0,001).

15

Частота обнаружения ФНО-а до проведения панретинальной лазеркоагу-ляции во II группе в среднем равнялась 33,33%. При этом в 1-й и 2-й подгруп­пах этот показатель составил 100%, в 3-й подгруппе - 75,00% и в 4-й - 7,59%.

На фоне послеоперационного применения дерината через 10 суток тера­пии содержание ФНО-а в слезной жидкости либо увеличивается по сравнению с исходными результатами, но при этом менее существенно, чем в группе паци­ентов, не получавших послеоперационной терапии деринатом (в частности, в среднем по группе на 5,83 пг/мл (33,82%; Р<0,001), а также у пациентов с ише-мическими проявлениями в двух, трех и четырех квадрантах глазного дна), ли­бо вообще снижается (у пациентов с ишемическими проявлениями в одном квадранте глазного дна - на 12,19 пг/мл (11,54%)). При этом наиболее значи­тельное увеличение содержания ФНО-а в слезной жидкости отмечается в под­группе пациентов с ишемическими проявлениями во всех квадрантах глазного дна - на 6,68 пг/мл (в 6,66 раза; Р<0,001) (табл. 3). Частота обнаружения ФНО-а в слезной жидкости на этом этапе исследования у пациентов II группы состави­ла в среднем 50,45%, в 1-й подгруппе, также как и при первом обследовании -100%, во 2-й подгруппе - 94,74%, в 3-й подгруппе - 100% и в 4-й - 31,65%. Та­ким образом, по сравнению с исходными данными частота обнаружения ука­занного цитокина в среднем по I группе увеличилась статистически значимо (Р<0,05). Такая же динамика регистрировалась в 3-й и 4-й подгруппах, причем в 4-й подгруппе она была статистически значимой (Р<0,05). В 1 -й подгруппе час­тота обнаружения ФНО-а не изменилась по сравнению с результатами первого обследования, а во 2-й подгруппе несколько уменьшилась.

Через 30 суток терапии деринатом содержание ФНО-а в слезной жидко­сти снижается по сравнению с предыдущим этапом исследования, причем не только в среднем по группе (на 1,89 пг/мл (8,18%)), но и в отдельных подгруп­пах, сформированных в зависимости от выраженности ишемических проявле­ний на глазном дне (табл. 3). На этом же этапе исследования частота обнаруже­ния ФНО-а во II группе составила в среднем 45,05%, в 1-й и 3-й подгруппах -100%, во 2-й подгруппе - 94,74% и в 4-й подгруппе - 24,05%. Следовательно, в целом по группе, а также в 4-й подгруппе отмечалось снижение частоты обна­ружения указанного цитокина в слезной жидкости по сравнению с предыдущим этапом исследования, причем в 4-й подгруппе - статистически значимое (Р<0,05). В 1-й, 2-й и 3-й подгруппах эта частота не изменилась по сравнению с предыдущим этапом исследования. Следует отметить, что частота обнаружения

16

ФНО-а в слезной жидкости на фоне применения дерината была существенно меньше таковой в группе пациентов, которым не проводилась послеоперацион­ная терапия изучаемым препаратом, причем не только в среднем по группе, но и в 4-й подгруппе (Р<0,05 как в среднем по группе, так и в 4-й подгруппе).

Таким образом, анализ результатов исследования содержания ФНО-а у больных сахарным диабетом второго типа, осложненным препролиферативной диабетической ретинопатией, свидетельствует, что с увеличением выраженно­сти ишемических проявлений на глазном дне регистрируется не только более низкое содержание этого цитокина в слезной жидкости, что подтверждается ре­зультатами корреляционного и регрессионного анализа, но и более низкая час­тота его обнаружения. Это подтверждается данными литературы, свидетельст­вующими о том, что общий уровень продукции ФНО-а у пациентов со сформи­ровавшейся пролиферативной ДР ниже, чем у пациентов без ДР или у здоровых лиц (Хышиктуев Б. С, Максименя М. В., Козлов С. А., 2006; Munigeswari P. et а)., 2008).

После проведения панретинальной лазеркоагуляции, как через 10, так и через 30 суток содержание, а также частота обнаружения ФНО-а в слезной жидкости увеличиваются по сравнению с исходными результатами, что, по-видимому, отражает степень выраженности воспалительной реакции в глазном яблоке, а также усугубление нарушения гематоофтальмического барьера после воздействия лазерного излучения на сетчатку глаза (Hayreh S.S., 1990).

На фоне дерината через 10 суток терапии содержание *ФНО-а в слезной* жидкости либо увеличивается по сравнению с исходными результатами, но при этом менее существенно, чем в группе пациентов, не получавших послеопера­ционной терапии деринатом (в частности, в среднем по группе, а также у паци­ентов с ишемическими проявлениями в двух, трех и четырех квадрантах глаз­ного дна), либо вообще снижается (у пациентов с ишемическими проявлениями в одном квадранте глазного дна). Через 30 суток терапии деринатом содержа­ние ФНО-а в слезной жидкости снижается по сравнению с предыдущим этапом исследования. Частота обнаружения ФНО-а при этом также снижается по срав­нению с предыдущим этапом исследования. Волнообразная динамика содержа­ния ФНО-а на фоне терапии деринатом, по-видимому, отражает изменение ха­рактера течения воспалительного процесса в тканях глаза под влиянием изу­чаемого препарата.

17

Анализ результатов исследования содержания одного из противовоспали­тельных цитокинов - интерлейкина-4 (ИЛ-4), наличие которого имеет опреде­ленное прогностическое значение при диабетической ретинопатии (Слепова О.С. с соавт., 2001), свидетельствует, что в I группе пациентов исходное содер­жание указанного цитокина в слезной жидкости в среднем составило 132,60±3,54 пг/мл (табл. 4). При этом корреляционной связи между содержани­ем указанного цитокина в слезной жидкости и такими факторами, как выра­женность ишемических проявлений на глазном дне, а также острота зрения и ССП не регистрируется. Вместе с тем, корреляционный анализ позволил уста­новить обратную зависимость между содержанием ИЛ-4 и ФНО-а в слезной жидкости (коэффициент корреляции Спирмена -0,25 при Р<0,01).

Через 10 суток как в среднем по I группе, так и в отдельных подгруппах регистрировалось увеличение содержания ИЛ-4 в слезной жидкости по сравне­нию с исходными значениями. При этом указанные изменения в 3-й подгруппе отличались статистически значимо от таковых во 2-й и 4-й подгруппах (Р<0,01 и Р<0,05 соответственно) (табл. 4).

Через 30 суток по сравнению с результатами, полученными до проведе­ния панретинальной лазеркоагуляции, также отмечались более высокие кон­центрации ИЛ-4 в слезной жидкости, причем как в среднем по группе, так и в отдельных подгруппах. Наиболее выраженным увеличение содержания ИЛ-4 в слезной жидкости на указанном этапе исследования было в 3-й подгруппе (Р<0,05 по сравнению с 1-й и 2-й подгруппами) (табл. 4).

Вместе с тем, следует отметить, что по сравнению с предыдущим этапом зарегистрированы более низкие значення концентрации ИЛ-4 в слезной жидко­сти, причем как в среднем, так и в отдельных подгруппах (табл. 4).

Во II группе пациентов, которым в последующем в послеоперационном периоде назначался деринат, исходное содержание ИЛ-4 в слезной жидкости в среднем составило 126,40±2,37 пг/мл. При этом статистически значимые разли­чия выявлены только между показателем в 1-й и 3-й подгруппах (Р<0,01), а также во 2-й и 3-й подгруппах (Р<0,05) (табл. 4). Корреляционной связи между содержанием ИЛ-4 в слезной жидкости и выраженностью ишемичесюгх прояв­лений на глазном дне, остротой зрения и ССП не выявлено. При этом установ­лена обратная зависимость между содержанием ИЛ-4 и ФНО-а в слезной жид­кости (коэффициент корреляции Кендала -0,11 при Р<0,05).

**18**

На фоне дерината через 10 суток терапии содержание ИЛ-4 в слезной жидкости также увеличивается по сравнению с исходными результатами, но при этом менее значительно, чем в I группе пациентов (табл. 4). Следует отме­тить, что увеличение содержания ИЛ-4 в слезной жидкости у пациентов II группы, которым назначался деринат, через 10 суток терапии было значительно менее выраженным, чем в группе пациентов, не получавших послеоперацион­ной терапии деринатом (Р<0,001 между средними величинами в I и И группах, а также между первыми, вторыми и четвертыми подгруппами; Р<0,01 между третьими подгруппами I и II групп).

Таблица 4 Динамика содержания ііпіср.існкшіа-4 (ИЛ-4) у пациентов исследуемых групп

(М±т)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Этап исследования | Подгруппы пациентов | | | | В среднем по группе |
| 1-я | 2-я | 3-я | 4-я |
| Я  с | Содержание ИЛ-4 до ЛК, п г/мл | 128,80\*17,51 Р1-3<0,05 | 151,90\*12,28  Р2-4<0,05 | 143,50±7,70 | 129,50±3,83 | 132,60±3,54 |
| Содержание ИЛ-4 через 10 суток, пг/мл | 339,20±37,87 Р1<0,001 | 359,90+22,18  Р1<0,001  Р2-3<0,01 | 442,80±27,80  РК0.0І  РЗ-4<0,05 | 355,40± 10,37 РК0.00І | 358,00±8,97 Р1<0,001 |
| Содержание ИЛ-4 через 30 суток, пг/мл | 189,80±27,42 Р1<0,05 | 204,10±19,62 Р1<0,01 | 243,40±30,34 Р1<0,05 РЗ-1<0,05 РЗ-2<0,05 | 210,20±7,60 Р1<0,001 | 209,40±6,67 РК0.001 |
| *а*  **е-** | Содержание ИЛ-4 до ЛК,  пг/мл | 118,80± 16.85 Р1-3<0,01 | 121,30±5,74 Р2-3<0,05 | 131,80±2,33 | 128,20±2,40 | 126,40±2,37 |
| Содержание ИЛ-4 через 10 суток, пг/мл | 191,50±21,62  Р1<0,001  Р1-2<0,05  Р 1-30,001  Р1-4<0,05  Рлк<0,001 | 215,40±9,32  РКОДН  Р2-3<0,05  Рлк<0,001 | 247,40±6,34 РК0.001  Рлк<0,01 | 228,50±5,11 РК0.001  Рлк<0,001 | 225,30±4,67 РК0.001  Рлк<0,001 |
| Содержание ИЛ-4 через 30 суток, пг/мл | 103,70±14,11 Рлк<0,001 | 112,90±7,47  РК0.001  Рлк<0.001 | 116,90±7,94 Рлк<0,05 | 124,00±3,19  РК0.01  Рлк<0.001 | 120,90±2,97  Р1<0,001  Рлк<0,001 |

Примечания: ЛК - лазеркоагуляция; I группа - пациенты, не получавшие послеопера­ционной терапии; II группа - пациенты, получавшие послеоперационную терапию дерина­том; 1-я подгруппа - пациенты с проявлениями ишемии в одном квадранте глазного дна; 2-я - в двух квадрантах; 3-я - в трех квадрантах; 4-я - в четырех квадрантах; Р1 - уровень значи­мости различий по сравнению со значением показателя до ЛК; Р1-3 и т.д.. - уровень значи­мости различий между изменениями показателя в соответствующих подгруппах пациентов; Рлк - уровень значимости различии по сравнению с группой пациентов, не получавших по­слеоперационной терапии.

19

Через 30 суток терапии деринатом содержание ИЛ-4 в слезной жидкости снижается не только по сравнению с исходными значениями, но и с предыду­щим этапом исследования (табл. 4). Вместе с тем, изменения содержания ИЛ-4, а именно его снижение через 30 суток терапии деринатом, отличались от изме­нений аналогичного показателя в 1 группе пациентов. При этом в среднем по группе, а также в І-й-4-й подгруппах эти отличия были статистически значи­мыми (Р<0,001; Р<0,001; Р<0,001; Р<0,05 и Р<0,001 соответственно).

Таким образом, анализ результатов исследования содержания ИЛ-4 у больных сахарным диабетом второго типа, осложненным препролиферативной диабетической ретинопатией, свидетельствует, что корреляционной связи меж­ду содержанием указанного цитокина в слезной жидкости и такими факторами, как выраженность ишемических проявлений на глазном дне, а также острота зрения и суммарная слезопродукцня не регистрируется. При этом существует корреляционная связь между содержанием ИЛ-4 и ФНО-а в слезной жидкости.

После проведения панретинальной лазеркоагуляцни через 10 суток со­держание ИЛ-4 в слезной жидкости увеличивается относительно исходных ве­личин. Через 30 суток содержание ИЛ-4 в слезной жидкости увеличено по сравнению с исходными результатами, но по сравнению с предыдущим этапом исследования оно снижается.

На фоне послеоперационного применения дерината через 10 суток тера­пии содержание ИЛ-4 в слезной жидкости также увеличивается по сравнению с исходными результатами, но при этом менее значительно, чем в группе пациен­тов, не получавших послеоперационной терапии деринатом. Через 30 суток те­рапии деринатом содержание ИЛ-4 в слезной жидкости снижается не только по сравнению с исходными значениями, но и с предыдущим этапом исследования.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили значительную роль цитокинов, в частности, ФНО-альфа и ИЛ-4 в развитии воспалительной реакции у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией, их взаимосвязь с показателями функционального состояния глазного яблока, в том числе на фоне лазеркоагуляцни сетчатки, а также возможность коррекции этих изменений препаратом с иммуномодулирующей активностью - деринатом.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сахарным диабетом второго типа, осложненным препро­лиферативной диабетической ретинопатией, существует патогенетическая

**20**

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.

1. 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%).
2. Особенности патогенеза воспалительно-деструктивных процессов у пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией на фоне прове­дения панретинальнои 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).
3. 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%).
4. На фоне применения дерината после панретинальнои 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).

**21**

**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 конъюнкти-вальный свод 3 раза в сутки в течение 30 суток).

**Список работ, опубликованных по теме диссертации.**

1. Кузин В.Б. Изучение содержания фактора некроза опухоли альфа в слезной жидкости у больных с препролиферативной диабетической ретинопа­тией после панретинальной лазеркоагуляции сетчатки / В.Б. Кузин, Т.П. **Соко­лова,** Е.П. Абалихина // Нижегородский медицинский журнал. - 2008. - № 6. -С. 75-78.
2. Кузин В.Б. Динамика зрительных функций у больных с препролифера­тивной диабетической ретинопатией после панретинальной лазеркоагуляции и на фоне коррекции иммуномодулятором деринат / В.Б. Кузин, **Т.П. Соколова** // Аллергология и иммунология. - 2009. - Т. 10, № 1. - С. 142.
3. **Соколова** Т.П. Изучение содержания фактора некроза опухоли-сс в слезной жидкости у больных сахарным диабетом II типа, осложненным пре­пролиферативной диабетической ретинопатией / Т.П. Соколова // Аллерголо­гия **и** иммунология. - 2009. - Т. 10, № 1. - С. И1-142.
4. Кузин В.Б. Изучение влияния иммуномодулятора деринат на зритель­ные функции пациентов с препролиферативной диабетической ретинопатией после панретинальной лазеркоагуляции / В.Б. Кузин, Т.П. **Соколова** // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сб. мат. конгр.. Москва, 6-Ю апреля2009 г. -М., 2009. -С. 335-336.
5. Кузин В.Б. Изучение влияния иммуномодулятора деринат на измене­ние величины суммарной слезопродукции у больных с препролиферативной диабетической ретинопатией после панретинальной лазеркоагуляции / В.Б. Ку­зин, Т.П. **Соколова** // XVI Российский национальный конгресс «Человек и ле­карство»: Сб. мат. конгр. Москва, 6-10 апреля 2009 г. - М., 2009. - С. 336.
6. Соколова Т.П. Изучение содержания фактора некроза опухоли альфа в

**22**

слезной жидкости у больных сахарным диабетом II типа, осложненным пре-пролиферативной диабетической ретинопатией / **Т.П. Соколова** // Аллерголо­гия и иммунология. - 2009. - Т. 10, № 2. - С. 271.

1. **Соколова Т.П. Изучение содержания фактора некроза опухоли альфа в слезной жидкости у пациентов с препролиферативной диабетиче­ской ретинопатией после панретинальной лазеркоагуляции и на фоне им-мунокоррегирующей терапии / Т.П. Соколова // Офтальмохнрургия. -2009. - № 2. - С. 43-46.**
2. **Кузин В.Б. Послеопреационная нммунокоррекция деринатом пре­пролиферативной диабетической ретинопатии после панретинальной ла­зеркоагуляции / В.Б. Кузин, Т.П. Соколова // Казанский медицинский жур­нал. - 2009. - Т. 90, № 4. - С. 575-577.**

**23**

Подписано в печать 06.11.2009 г. Гарнитура Тайме. Печать R1SO RZ 570 ЕР. Усл.печ.л.1,0. Заказ № 240. Тираж 100 экз.

Отпечатано 000 «Стимул-СТ»

603155, г.Нижний Новгород, ул.Трудовая,6

Тел.:436-86-40

\