

На правах рукописи

ГАВРИЛОВА Наталья Александровна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
РЕТИНОПАТИИ, ДИАГНОСТИКА РАННИХ СТАДИЙ, ПРОГНОЗ И
ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ
ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ**

14.00.08 - глазные болезни

14.00.05 - внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2004

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Московском Государственном медико-стоматологическом Университете МЗ Российской Федерации, в ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ Российской Федерации

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор
Шилкин Герман Алексеевич

академик РАМН,
доктор медицинских наук, профессор
Соколов Евгений Иванович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Кишкина Валентина Яковлевна

доктор медицинских наук, профессор
Рябцева Алла Алексеевна

доктор медицинских наук, профессор
Старкова Нинель Трофимовна

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца

Защита состоится «01» ноября 2004 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук Д 208.014.01 при ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова МЗ РФ.

Адрес института: 127486, Бескудниковский бульвар, 59-а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова МЗ РФ.

Автореферат разослан «01» ноября 2004г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

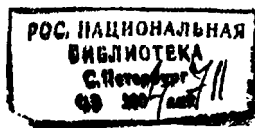
Косточкина М.В.

2005-4
15507

883220

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|-------------------------|---|
| А | Адреналин |
| АКТГ | Адренокортикотропный гормон |
| АЧТВ | Активированное частичное тромбопластиновое время |
| Р-ЛП | Бета- липопротеиды |
| ГЛ | Гликопротеиды |
| НвА1с | Гликозилированный гемоглобин |
| ГГТ | Гамма-глутамилтрансфераза |
| ДА | Дофамин |
| ДР | Диабетическая ретинопатия |
| Ig | Иммуноглобулины |
| ИЛ-1 β | Интерлейкин- 1 β |
| ИФН α и γ | Интерферон α и γ |
| КАСЖ | Коагуляционная активность слезной жидкости |
| КА | Катехоламины |
| КОКПЖ | Ксенотрансплантация островковых клеток поджелудочной железы |
| ЛДГ | Лактатдегидрогеназа |
| НА | Норадреналин |
| НИСИ | Низкоинтенсивное инфракрасное светодиодное излучение |
| N02 | Оксид азота |
| ПБ | Пептидные биорегуляторы |
| ПВ | Протромбиновое время |
| ПОЛ | Перекисное окисление липидов |
| СД | Сахарный диабет |
| СЖ | Слезная жидкость |
| СТГ | Соматотропный гормон |
| s-VCAM | Растворимая молекула адгезии сосуда эндотелия |
| ТВ | Тромбиновое время |
| ТГ | Триглицериды |
| t-РА | Тканевой активатор плазминогена |
| ФАГ | Флюоресцентная ангиография |
| ФАСЖ | Фибринолитическая активность слезной жидкости |
| ФВ | Фактор Виллебранда |
| ФНО- α | Фактор некроза опухоли |
| ЦИК | Циркулирующие иммунные комплексы |
| ЩФ | Щелочная фосфатаза |



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одной из важнейших медико-социальных проблем. По данным ВОЗ в мире насчитывается свыше 150 млн. больных СД, специальные расчеты экспертов показывают, что к 2010 году количество больных достигнет 230 млн. [Amos A., McCarty D., 1997]. По результатам эпидемиологического исследования в России выявлено около 10 млн. больных СД, в Москве - около 200 тысяч [Либман Е.С., 2000; Анциферов М.Б., 2002] и наблюдается отчетливая тенденция к увеличению их числа - ежегодно в среднем на 5%.

Одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных проявлений СД является диабетическая ретинопатия (ДР), приводящая к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности. Среди лиц, первично признанных инвалидами вследствие офтальмологических осложнений СД более 97% составляют инвалиды 1 и 2 групп [Лопатина Т.Н., 1998; Скоробогатова Е.С., 2000].

Эффективность лечения ДР по мере ее прогрессирования значительно снижается, в связи с этим, проведение диагностических и лечебно-профилактических мероприятий целесообразно начинать с самых ранних ее стадий. Существующая на сегодняшний день патогенетическая концепция развития ДР требует дальнейшего, более глубокого изучения ее механизмов для создания на основе современных представлений более точных и высокоинформативных диагностических методов и эффективных лечебно-профилактических подходов.

Одним из наиболее ранних проявлений СД является поражение сосудов микроциркуляторного русла. В настоящее время для объективизации исследований состояния сосудов глазного дна используются различные методы измерения локального диаметра [Preussner P.R. et al., 1991; Zhou L., Chokreff J.M., Singerman L.J., 1992; Newsom R.S.B. et al., 1992; Rassam Salwan M.B. et al., 1994]. Однако указанные методы не позволяют внести существенный вклад в понимание процессов развития микроангиопатии в связи с ограниченностью диагностических признаков, высокой трудоемкостью, наличием высокой вероятности ошибки измерения при уменьшении диаметра сосуда и увеличении степени его изгиба [Ch.Brauer-Burchardt et al. 1997].

На современном этапе развития науки появилась возможность получить наиболее полное представление о характере сосудистых изменений в процессе формирования ДР благодаря исследованиям функционального состояния эндотелия сосудистой стенки, которые проводятся на основании определения содержания в крови биологически активных субстанций, синтезируемых в эндотелиальных клетках.

При формировании лечебно-профилактического комплекса для ДР на более ранних ее стадиях речь прежде всего идет о методах консервативного лечения.

Для того, чтобы расширить сферу применения ряда фармакологических препаратов необходимо уточнить механизмы их лечебного действия с использованием современных диагностических технологий и определить особенности проведения медикаментозной коррекции выявленных патологических нарушений у пациентов с ДР.

Необходимым компонентом программ активного лечения широкого круга заболеваний в настоящее время становятся методы экстракорпоральной гемокоррекции, самым распространенным из них является плазмаферез (ПФ). Наше внимание впервые этот метод привлек в 1991 году - была установлена принципиальная возможность и эффективность его применения у пациентов с пре- и пролиферативной ДР, полученные нами данные в дальнейшем подтверждаются исследованиями В.Ф. Эгардта (1997) и Е.А. Чумаевой с соавт. (2002-2004). Объективные данные о применении ПФ у пациентов с более ранними стадиями ДР отсутствуют.

В последние годы все большее распространение получает направление трансплантационной эндокринологии. Наличие убедительных данных о стабилизации и уменьшении выраженности клинических проявлений ДР и отсутствие осложнений при проведении ксенотрансплантации островковых клеток поджелудочной железы (КОКПЖ) [Скалецкий Н.Н., Гаврилова Н.А., 1993; Максименко С.Ф. и др., 1993; Нудьга Л.И., 2000] приводит к мысли о целесообразности применения данного метода, начиная с самых ранних стадий заболевания.

В настоящее время стремление к оптимизации терапевтического эффекта при лечебно-профилактическом использовании внешних физических факторов связано с уменьшением дозы воздействия. Все большее применение в последние годы находит низкоэнергетическое излучение инфракрасного диапазона (0,8-1,3мкм), создаваемое полупроводниковыми лазерными источниками и светодиодными излучателями [Измайлов А.С., 1993; Волков В.В. и др., 1994, 1995; Балашевич Л.И. и др., 1998; Оковитов В.В., 1999; Бойко и др., 2000 и др.]. Оптическое излучение инфракрасного диапазона совпадает с частотами собственных колебаний функциональных систем организма, обладает биостимулирующим действием, повышает окислительно-восстановительный потенциал, стимулирует метаболические процессы. В связи с этим, использование низкоинтенсивного инфракрасного светодиодного излучения (НИСИ) может быть целесообразно при ранних стадиях ДР.

Цель исследования - разработать комплексную дифференцированную систему диагностики ранних стадий диабетической ретинопатии, прогноза, профилактики и лечения на основе изучения патогенетических механизмов ее развития.

Для достижения поставленной цели определены следующие **задачи**:

1. Разработать и внедрить в клиническую практику метод цифрового анализа состояния сосудов глазного дна, сформировать диагностический комплекс для оценки состояния эндотелия сосудистой стенки и выявить особенности формирования сосудистых нарушений при диабетической ретинопатии.

2. На основании проведения цифрового анализа состояния сосудов глазного дна, исследования функционального состояния эндотелия, биохимических, иммунологических, гормональных и гемостатических показателей сыворотки крови (системные) и слезной жидкости (локальные) изучить патогенетические механизмы развития ДР, выявить особенности ее течения и разработать схему патогенетического развития данной патологии с учетом выявленных особенностей.
3. Разработать новые диагностические критерии и методы для повышения эффективности выявления ранних стадий диабетической ретинопатии, определения типа ее течения и вероятности манифестации, дифференцированную систему диагностики.
4. Изучить эффективность применения и определить особенности проведения медикаментозной коррекции выявленных патологических нарушений у пациентов с ДР для лечения и профилактики ее дальнейшего развития.
5. Исследовать эффективность лечебного и профилактического применения гравитационного плазмафереза и ксенотрансплантации островковых клеток поджелудочной железы у пациентов с ранними стадиями диабетической ретинопатии, определить показания к их применению.
6. На основании проведения экспериментально - клинических исследований выработать оптимальный режим воздействия на орган зрения низкоинтенсивного инфракрасного светодиодного излучения, исследовать эффективность его применения у пациентов с ранними стадиями диабетической ретинопатии и определить место в комплексе лечебно-профилактических мероприятий.
7. Обобщить результаты исследований и разработать на их основе дифференцированный, патогенетически ориентированный лечебно-профилактический комплекс для пациентов с диабетической ретинопатией.

Научная новизна и практическая значимость работы

1. Разработаны математическая модель сосуда, принципиально новый подход к анализу сосудов глазного дна с применением трассирующего выделения сегментов, комплекс новых диагностических признаков и диагностическая система, обеспечивающая точную и объективную диагностику сосудистой патологии.
2. На основании проведения цифрового анализа состояния сосудов глазного дна выявлены особенности формирования сосудистых нарушений при ДР, разработан способ диагностики ранних стадий ДР с использованием цифрового анализа.
3. На основании комплексного подхода - цифрового анализа изображений глазного дна, исследований функционального состояния эндотелия, биохимических, гормональных, иммунологических и гемостатических показателей на системном и локальном уровнях выявлены патогенетические особенности формирования ДР:
 - в функциональной стадии развития ДР происходит сегментарное увеличение толщины сосудистой стенки отдельных артериол; повышается активность

сосудистого эндотелия, способствуют этому в значительной степени ИЛ-1 β , КА, Р-ЛП, ТГ, повышение локального гемостатического потенциала;

- в субклинической стадии выраженность изменений сосудистой стенки артериол увеличивается и приобретает более распространенный характер, повышается прокоагулянтная активность эндотелия и его способность к экспрессии адгезивных молекул, нарушается регуляция сосудистого тонуса; значительная роль в развитии патологических изменений принадлежит IgG, ЦИК, цитокинам (особенно ИЛ-10), как на системном, так и на локальном уровнях, локальным метаболическим факторам (ЛДГ, ГГТ, глюкоза), существенную роль играет снижение уровня ИФН- α и γ , эндогенных антиоксидантов;
- в манифестной стадии ДР происходит уменьшение диаметра и дальнейшее, но более равномерное увеличение толщины сосудистой стенки артериол; развивается эндотелиальная дисфункция; на системном уровне дополнительно в этой стадии приобретают значение гомоцистеин и гидроперекиси липидов;
- показано, что одним из первых признаков патологических проявлений КА при ДР является увеличение локального гемостатического потенциала;
- выявлено наличие эффекта потенцирования между патологическими нарушениями в локальных системах метаболизма и гемостаза, и установлена его значительная роль в развитии ДР;
- установлено, что для оценки локальных метаболических нарушений при ДР целесообразно проводить исследование ферментативной активности СЖ (ЛДГ, ПТ, ЩФ).

Предложена патогенетическая схема развития ДР.

4. На основании исследования патогенетических механизмов развития ДР и динамического наблюдения за больными выделены клинические и патофизиологические типы течения ранних стадий:
 - а). Патофизиологические - метаболический, иммунологический и смешанный,
 - б). Клинические - без прогрессирования, с возможностью быстрой манифестации, осложненный: по тромботическому типу и с развитием оптической нейропатии.
5. Разработаны метод цифрового анализа состояния сосудов глазного дна; метод дифференциальной диагностики ранних стадий ДР, основанный на цифровом исследовании сосудов глазного дна и исследовании эндотелиальных факторов; метод диагностики ранних стадий ДР, включающий одновременное исследование уровня КАСЖ и концентрации в ней глюкозы и его математическая модель; для выявления осложненного типа течения ДР с развитием оптической нейропатии разработаны метод диагностики хронической диабетической нейропатии и метод, основанный на исследовании активности ЩФ в СЖ; для определения вероятности протекания патологии по тромботическому типу разработаны диагностические критерии, определяемые при проведении цифрового анализа, исследовании функционального состояния эндотелия и КАСЖ; выделен прогностический критерий неблагоприятного течения ДР - средняя

величина угла асимметричного ветвления сосудов; для определения типа течения ДР определены наиболее информативные показатели.

6. Предложена дифференцированная система диагностики ранних стадий, которая позволяет обоснованно выбирать лечебно-профилактическую тактику.
7. Получены новые представления о механизмах лечебного действия некоторых лекарственных препаратов и даны практические рекомендации по их использованию при ДР:
 - установлено позитивное влияние сулодексида на состояние эндотелия у пациентов с ДР за счет коррекции выработки вазоактивных факторов (эндотелии, оксид азота) и стимуляции фибринолитической активности сосудистой стенки (t-РА),
 - выявлено, что эналаприл (ингибитор ангиотензин-превращающего фермента) снижает адгезивные свойства эндотелия, нормализует его вазорегулирующую функцию, стимулирует фибринолитическую активность сосудистой стенки и обуславливает регресс патологических нарушений состояния сосудов глазного дна у пациентов с ранними стадиями ДР,
 - впервые установлено, что комплекс ПБ (ретиналамин, кортексин, эпиталамин) оказывает корригирующее влияние на гормональный статус, функции эндотелия, уровень гемостатических потенциалов на локальном и системном уровнях и состояние метаболизма у пациентов с различными стадиями ДР; что применение этого комплекса у пациентов с препролиферативной ДР целесообразно при наличии нормального или сниженного уровня ФАСЖ; установлено, что эпиталамин, при применении его у больных с ранними стадиями ДР, обладает дозозависимым антиоксидантным эффектом; ретиналамин только в условиях полного восстановления антиоксидантной активности и выравнивания уровня липидных гидроперекисей нормализует показатели локального гемостатического потенциала; установлена целесообразность комбинированного применения этих препаратов,
 - установлено, что применение статинов и солкосерила у больных с ДР позволяет повысить тромборезистентность эндотелия, восстановить эндотелийзависимую дилатацию и нормализовать состояние метаболических процессов в тканях глаза,
 - установлена целесообразность применения ридостина у пациентов с манифестной и препролиферативной стадиями ДР для коррекции интерферонового звена иммунной системы и содержания ИЛ-1 β ,
 - выявлено, что тиоктацид позволяет снизить активность гликолитических процессов, повысить антиоксидантную активность в тканях глаза.
8. Впервые разработаны критерии дифференцированного применения ПФ рео- и иммунокорректирующей направленности при ДР, выявлена эффективность его применения у пациентов с ранними стадиями ДР.
9. Установлено, что КОКПЖ позволяет стабилизировать течение ДР, благодаря выраженному ее ангиопротективному действию, обусловленному восстановлением адгезивных и вазорегулирующих свойств эндотелия, и

нормализующему влиянию на состояние локального метаболизма и гемостаза, выявлено, что проведение ретробульбарной трансплантации целесообразно при наличии выраженных локальных нарушений.

- Ю. Впервые при ДР используется НИСИ, на основании проведения экспериментально-клинических исследований выявлен оптимальный режим его применения, установлено, что НИСИ обладает способностью стимулировать аэробные метаболические процессы и повышать антиоксидантную активность тканей глаза.
11. Разработан дифференцированный, патогенетически ориентированный диагностический и лечебно-профилактический комплекс для пациентов с ранними стадиями ДР.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Система цифрового анализа состояния сосудов глазного дна, состоящая из диагностического комплекса, компьютерной системы и программного комплекса, позволяющая проводить количественную оценку состояния сосудистой системы и выявлять наличие ее патологии, начиная с самых минимальных изменений, с большой точностью.
2. Патогенетические особенности формирования ДР, позволяющие дополнить имеющиеся представления о механизмах ее развития, выделить клинические и патофизиологические типы течения.
3. Диагностические критерии, методы и дифференцированная система диагностики, позволяющие повысить эффективность выявления ранних стадий ДР, определения типа ее течения и вероятности манифестации.
4. Особенности механизмов действия ряда лекарственных препаратов, позволяющие включить их в комплекс проведения лечебно-профилактических мероприятий на ранних стадиях ДР и повысить их эффективность.
5. Дифференцированный методологический подход в проведении плазмафереза, обеспечивающий высокий и стабильный лечебно-профилактический эффект у пациентов с ДР. КОКПЖ, как эффективный метод профилактики развития ДР, и его патогенетические аспекты. Метод инфракрасного светодиодного воздействия, его применение в комплексе с лекарственной терапией, позволяющее эффективно проводить коррекцию локальных метаболических и гемостатических нарушений при ДР.
6. Дифференцированный, патогенетически ориентированный лечебно-профилактический комплекс, позволяющий стабилизировать течение ДР.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на совместных научно-практических конференциях ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова и кафедры глазных болезней ГОУ ВПО Московского государственного медико-стоматологического Университета (Москва, 1991-2003г.), на первом симпозиуме по трансплантации фетальных тканей человека (Москва, 1995), на конференции, посвященной 75-летию Московского

медицинского стоматологического института (Москва, 1997), на IV Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 1997), на 11-ом конгрессе Европейского общества офтальмологов (Венгрия, Будапешт, 1997), на VII Всероссийском съезде офтальмологов (Москва, 2000), на XXII Итоговой научной конференции "Воспаление и реактивность организма" (Москва, 2000), на 1-ой Международной конференции «Современные аспекты сосудисто-эндокринных заболеваний органа зрения» (Киев, 2000), на III семинаре «Биомеханика глаза» (Москва, 2002), на Юбилейном симпозиуме «Актуальные проблемы офтальмологии», посвященному 30-летию ГУ НИИ глазных болезней РАМН (Москва, 2003), на научно-практической конференции «Терапевтические методы лечения в офтальмологии» (Саратов, 2003), на международной научно-практической конференции «Компьютерные изображения в медицине» (МИССАИ - Франция, Saint Malo, 2004), на научно-практической конференции «Современные возможности диагностики и лечения витрео-ретиальной патологии», посвященной 60-летию РАМН (Москва, 2004).

Разработанные и изложенные в диссертации методы, подходы и результаты исследований отражены в выполненных научно-исследовательских проектах Московского комитета по науке и технологиям 2002-2004г.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, приоритетность исследований подтверждена 4 патентами РФ на изобретение, 2 положительными решениями на выдачу патента РФ, 1 свидетельством на полезную модель, по 2 заявкам на изобретение получен приоритет. Издано информационное письмо №1 «Метод цифровой обработки изображений глазного дна».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 327 страницах машинописного текста, содержит 16 рисунков, 2 схемы, 61 таблицу. Работа состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения и выводов. Библиография включает 635 источников, из них 367 отечественных 268 и зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Объем исследований и общая характеристика клинического материала

Материал работы построен на результатах клинико-лабораторного обследования 795 пациентов с СД в возрасте от 20 до 62 лет. Тип СД, степень его тяжести и компенсации определялись эндокринологом. С I типом СД было 496 человек, со II - 299 пациентов, у 64 из них при этом дополнительно проводилась инсулинотерапия (инсулинопотребный тип СД). Для оценки состояния глазного дна у пациентов с СД использовалась классификация Л.К. Дудниковой с соавт. (1985), в которой в отличие от применяемых отечественных и зарубежных классификаций выделяются преклинические стадии ДР:

функциональная и субклиническая. Для подтверждения специфичности изменений, характерных для ранних стадий ДР исследования проводились и у пациентов с более выраженными стадиями. Согласно классификации на момент первичного обследования без признаков ДР было 92 человека, с функциональной, субклинической и манифестной стадиями ДР - 431 пациент, с препролиферативной ДР - 223 и с пролиферативной - 49. Курс стационарного или амбулаторного лечения прошли 435 человек. Пациенты находились в процессе динамического наблюдения в период с 1992 -1997 по 2004 год.

Офтальмологическое исследование
Диагностическая система для цифрового анализа состояния
сосудов глазного дна

Разработан диагностический комплекс для цифрового анализа изображений глазного дна, состоящий из ретинофота CarlZeiss RCS 310, адаптированной к нему цифровой фотокамеры Nikon Coolpix 950, компьютерной системы и специально разработанного совместно с Институтом систем обработки изображений и Самарским медицинским Университетом программного комплекса, в который входит: программа для цифрового анализа изображений глазного дна и расчета диагностических признаков сосудистой системы; база данных с обучающей выборкой и набором изображений, информация о пациентах, изображения глазного дна с результатами их обработки и диагностическими данными; программа автоматического расчета степени патологии на основе экспертных оценок.

Для определения комплекса диагностических признаков, повышения точности и скорости их измерения разработана математическая модель фрагмента сосуда (рис.1), которая определяется следующими функциями: $x = x(t)$, $y = y(t)$, $r = r(t)$, $0 \leq t \leq L_v$, где $x(t)$, $y(t)$ - дифференцируемые функции, описывающие линию центров, которая называется трассой; $r(t)$ - функция толщины сосуда (расстояние от трассы до границы сосуда, отсчитываемое по перпендикуляру к трассе); t - расстояние от начала трассы, измеренное по трассе; L_v - длина трассы; функция направления трассы в каждой точке - $\varphi(t)$; функция локальной высоты - $f(t)$, определяемая расстоянием от текущей точки трассы до ее проекции на отрезок L , соединяющий начальную и конечную точки трассы.

С использованием предложенных функций формируются локальные характеристики сосуда, которые характеризуют каждую отдельную точку сосуда - координаты точки сканирования, локальная ширина сосуда, направление на следующую точку трассировки, количество разветвлений сосуда в данной точке.

На основе анализа локальных параметров производится оценка глобальных характеристик сосуда, используемых в дальнейшем в качестве диагностических признаков:

Средний диаметр, измеряется в пикселях (пиксель - квантованное по уровню значение яркости оцифрованного изображения);

Отклонение от прямолинейности характеризует отклонение трассы сосуда от прямолинейного направления и определяется как отношение длины трассы к длине прямой, соединяющей начальную и конечную точки, безразмерная величина.

Неравномерность толщины характеризует неравномерность толщины сосуда на измеряемом участке безотносительно к виду её изменения, определяется как отношение среднеквадратического отклонения радиуса толщины сосуда к его среднему значению, измеряется в процентах;

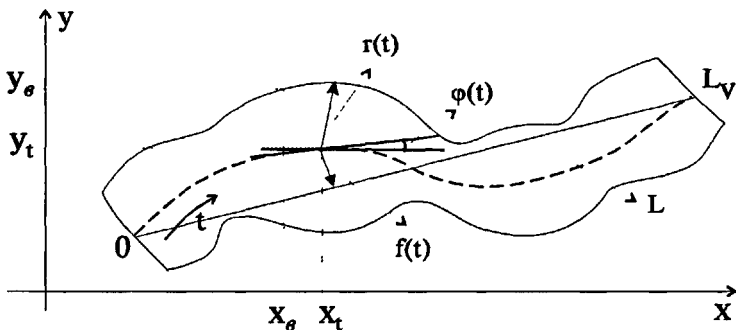


Рис.1. Математическая модель фрагмента сосуда глазного дна

Амплитуда колебаний толщины характеризует степень отклонения хода стенок сосуда от прямой линии, измеряется в пикселях;

Частота колебаний толщины характеризует количество изменений направлений стенки сосуда за единицу его длины, измеряется в обратных пикселях;

Амплитуда колебаний трассы определяет степень отклонения хода трассы от прямолинейного, измеряется в пикселях;

Частота колебаний трассы определяет количество изменений направлений трассы за единицу длины сосуда, измеряется в обратных пикселях;

Извилистость толщины - произведение амплитуды и частоты, величина безразмерная, инвариантная к масштабу; произведение амплитуды и частоты показывает скорость изменения гармонической функции;

Извилистость трассы - параметр аналогичен предыдущему.

Вычисляются диагностические значения следующим образом: на увеличенном фрагменте изображения глазного дна с исследуемым сосудом производится трассировка сосуда - отмечаются начальная и конечная точки измеряемого участка. На каждом шаге трассировки производится расчет локальных параметров и на основе анализа полученной последовательности результатов вычисляются глобальные диагностические признаки (рис.2-4).

Нормативы диагностических сосудистых характеристик определены на основании результатов цифрового анализа сосудов глазного дна 120 человек без офтальмологической и соматической патологии.

Офтальмологическое обследование также включало: визометрию, рефрактометрию, периметрию стандартную кинетическую и статическую

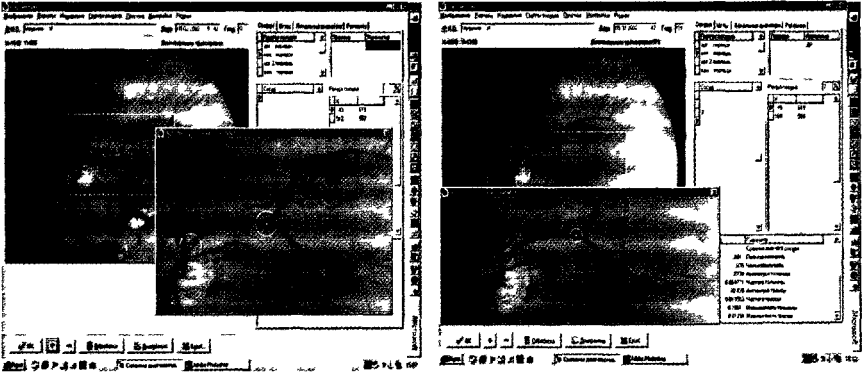


Рис. 2. Система диагностики в режиме трассировки и вычисления диагностических признаков

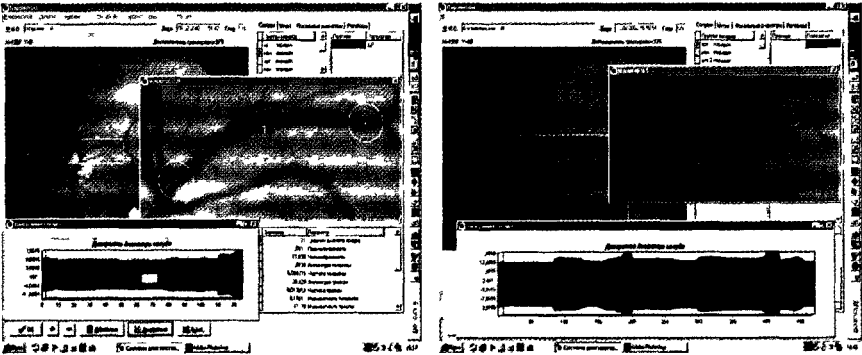


Рис.3. Режим диагностирования с диаграммой сосуда и отбраковкой недостоверных данных

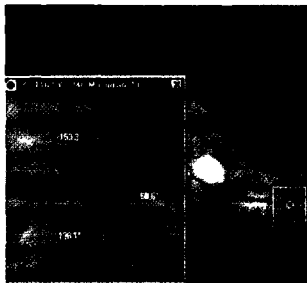


Рис.4. Система диагностики в режиме оценивания углов

компьютерную, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, электрофизиологические исследования методы исследования - электроретинографию, электроокулографию, определение порога электрической чувствительности сетчатки и зрительного нерва, ультразвуковые доплерографию и офтальмосканирование, флюоресцентную ангиографию (ФАГ), метод колориметрического анализа диска зрительного нерва, исследование капиллярной проницаемости (Сорокин Е.Л., 1998).

Лабораторное исследование. Для оценки состояния *гормонального статуса* радиоиммунным методом в сыворотке крови определяли уровень соматотропного гормона (СТГ) и кортизола с использованием наборов фирмы «IMMUNOTECH» (Чехия) и адренкортикотропного гормона (АКТГ) - с использованием наборов фирмы «Cis Bio» (Франция); высоко-эффективным методом жидкостной хроматографии определяли уровень катехоламинов (КА), адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА).

Для исследования *коагуляционного звена системного гемостатического потенциала* определяли тромбиновое (ТВ), протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и количество фибриногена на одноканальном коагулометре «Clot-1A» с использованием наборов «HemoStat», *процессы ретракции и фибринолиза* оценивали электрокоагулографическим методом.

Для оценки функционального состояния эндотелия определяли уровень эндотелиальных факторов в сыворотке или плазме крови на микропланшетном фотометре «Anthos» (Австрия); иммуноферментным методом с использованием наборов «Biomedica» (Австрия) определяли эндотелии, с использованием наборов «Bender MedSystems» (Австрия) - молекулы адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM) и тканевого активатора плазминогена (t-PA), определение оксида азота (N₂O) проводилось колориметрическим методом с использованием реактива Грисса, при длине волны 540 нм, для определения фактора Виллебранда (ФВ) использовался фотоколориметрический способ.

Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по ряду кинетических параметров Fe^{2+} -индуцированной хемиллюминесценции в суспензии липопротеинов, выделенных из сыворотки крови по методу Лопухина в модификации Т.Н. Федоровой: уровень гидроперекисей липидов, резистентность липопротеинов к окислению за счет антиоксидантного потенциала, способность липопротеинов к окислению, измерения на люминометре -1251, LKB, Швеция.

Белковый состав и липидный спектр (холестерин, триглицериды, 0-липопротеиды) плазмы крови определяли на биохимических анализаторах «Cobasbio» и «Cobas Mira» (Швейцария).

Для исследования *функциональной активности тромбоцитов* использовали обогащенную тромбоцитами плазму, в качестве индукторов агрегации применяли аденозин-дифосфат-динатриевую соль (АДФ), коллаген и адреналин; реакции высвобождения оценивали по специфическим тромбоцитарным белкам (Р-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор IV) и уровню цАМФ.

Содержание гомоцистеина определяли иммуноферментным методом на

микропланшетном фотометре «Anthos» (Австрия) с использованием наборов «Axis - Sciold» (Норвегия).

Для исследования *иммунного статуса* определяли концентрацию иммуноглобулинов (Ig) А, М, G сыворотки крови методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини и уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля, оценку *интерферонового статуса* проводили по определению сывороточного интерферона (ИФН) и клеточных ИФН-а и у биологическим методом. Цитокины (ИЛ-1 β и ФНО-а) в сыворотке крови и СЖ определяли иммуноферментным методом с использованием наборов «Bender MedSystems».

Состояние *локального гемостатического потенциала* определяли на основании исследования фибринолитической и коагуляционной активности слезной жидкости, которая оценивалась по разности между временем образования сгустка при добавлении к донорской сыворотке крови исследуемой СЖ и без нее [Сомов Е.Е., Бржеский В.В., 1992]. *Состояние углеводного обмена в тканях глаза* проводили на основании исследования концентрации глюкозы в СЖ гексокиназным методом, ферментативной активности - на основании исследования ЛДГ, ПТ и ЩФ колориметрическим методом с использованием реактивов фирмы «Human» на микропланшетном фотометре «Anthos», Австрия. Забор СЖ производили в одно и то же время, микродозатором «Hamilton», объем исследуемого материала составлял 4-5 мкл.

Методы лечения. Гравитационный ПФ проводился в непрерывном режиме. Методические основы - *ПФ реокорректирующей направленности* - объем удаляемой плазмы - 800-1000мл, замещение 1:1,3 операции с интервалом в два дня; *ПФ иммунокорректирующей направленности* - объем плазмозамещения - 500 мл, объем замещающей жидкости - на 50% больше объем эксфузии, 4-5 операций через день. Основные плазмозамещающие препараты-физиологический раствор, реополиглокин, альбумин.

Культура для трансплантации изготавливалась из поджелудочной железы новорожденных кроликов по оригинальной методике, разработанной в НИИ Трансплантологии и Искусственных органов.

Инфракрасное светодиодное воздействие производилось с помощью светодиодного аппарата с низкоэнергетическим излучением инфракрасного диапазона (0,86мкм) «Азор-ИК» с плотностью мощности - 7,5 мВт/см².

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с использованием статистических программ Microsoft Exel, BIostatistica, SPSS Inc., 2002 г. Диагностическую ценность определяли с помощью метода проверки статистических гипотез, использовали двусторонний точный критерий Фишера. Для построения методики прогнозирования использовался кластерный и пошаговый дискриминантный анализ. При исследовании СЖ использовали коэффициент асимметрии - отношение разницы показателей двух глаз к среднему значению в процентах. Наличие эффектов, связанных с применением препаратов, оценивали по однофакторной схеме дисперсионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Состояние сосудов глазного дна при диабетической ретинопатии по результатам цифрового анализа

Для изучения особенностей формирования сосудистых нарушений при ДР проведен цифровой анализ изображений глазного дна 151 пациента с СД легкой и средней тяжести в возрасте от 23 до 56 лет. Для определения специфичности сосудистых изменений, характерных для данной патологии, дополнительно проведено исследование состояния сосудов глазного дна в группе пациентов с гипертонической ангиопатией.

На основании результатов офтальмоскопии, ФАГ и электрофизиологических методов исследования пациенты были разделены на четыре группы с различными стадиями ДР. Первую группу составили пациенты с функциональной стадией ДР - с незначительными электрофизиологическими изменениями и увеличением продолжительности венозной фазы ФАГ. Во 2 группу вошли пациенты с субклинической стадией, у которых по результатам ФАГ было выявлено наличие участков облитерации микрососудов и микроаневризм, по данным ЭРГ отмечалось умеренное нарушение функциональной активности наружных слоев сетчатки. Пациенты с манифестной стадией ДР составили третью группу, которая характеризовалась умеренным нарушением функций сетчатки и наличием офтальмоскопически видимых микроаневризм, точечного экссудата и единичных геморрагии. В четвертую группу вошли пациенты с экссудативными и незначительными геморрагическими изменениями на глазном дне - с препролиферативной ДР.

В группе пациентов с функциональной стадией ДР по результатам анализа выявлено достоверное увеличение неравномерности, амплитуды, частоты колебаний и извилистости толщины артериол 2 порядка. Полученные данные свидетельствуют о деформации сосудистой стенки артериол, связанной с сегментарным увеличением ее толщины.

В субклинической стадии выявлено уменьшение диаметра, более выраженное увеличение неравномерности, амплитуды, частоты колебаний и извилистости толщины артериол 2 и 1 порядка, что свидетельствует о более интенсивной деформации сосудистой стенки и соответственно увеличении ее толщины, которое носит также сегментарный, но более выраженный характер. Согласно теории биомеханики кровообращения при геометрических изменениях сосудистой стенки подобно рода начинают формироваться небольшие «зоны отрыва» пристеночного слоя с возвратным течением и устанавливается сложный характер движения крови (участки с высокими и низкими значениями сдвигового напряжения). Повышение значений напряжения сдвига является причиной механического повреждения сосудистой стенки, клеточной пролиферации и активации клеточного звена гемостаза.

Одновременно с артериальными в этой стадии развиваются нарушения и в венозном отделе микроциркуляторного русла. Выявлено достоверное увеличение диаметра, отклонения от прямолинейности, амплитуды, частоты колебаний и извилистости трассы венул 1 и 2 порядка. Вследствие указанных сосудистых изменений происходит искажение профиля продольной скорости формирование вторичного течения и областей с высокой скоростью сдвига.

В манифестной и препролиферативной стадиях, по сравнению с субклинической, при более выраженном уменьшении диаметра артериол отмечается снижение показателей колебаний их толщины (неравномерности, амплитуды, частоты колебаний и извилистости толщины), что свидетельствует о более равномерном характере увеличения толщины сосудистой стенки. Характер изменений глобальных характеристик венул становится более выраженным.

В группе пациентов с гипертонической ангиопатией достоверных изменений амплитуды, частоты колебаний и извилистости толщины артериол выявлено не было, что может быть связано с отсутствием пролиферативных изменений в сосудистой стенке.

Таким образом в результате проведения данного исследования выявлены особенности формирования сосудистых нарушений в процессе развития ДР при СД и определена их специфичность для данной патологии. Полученные результаты об изменениях артериального звена позволили дополнить имеющиеся представления о механизмах формирования микроциркуляторных нарушений при ДР.

Исследование функционального состояния эндотелия сосудистой стенки и факторов, участвующих в развитии патологических нарушений при диабетической ретинопатии.

Для наиболее полного представления о характере выявленных сосудистых изменений нами было проведено исследование функционального состояния эндотелия сосудистой стенки и факторов, участвующих в развитии ее патологических нарушений.

Анализ результатов исследования эндотелиальных факторов у пациентов с *функциональной стадией ДР выявил повышение активности эндотелия.* Отмечено достоверное увеличение содержания в крови растворимой адгезивной молекулы sVCAM и N02, наличие тенденции к повышению уровня эндотелина. Повышение уровня содержания N02 является, по всей вероятности, компенсаторной сосудистой реакцией, развивающейся в условиях метаболических нарушений.

Одновременно у пациентов этой группы выявлено достоверное увеличение содержания в сыворотке крови ИЛ-10 и незначительное повышение уровня IgG, что свидетельствует об активизации в этой стадии преимущественно цитокинового звена иммунитета. Результаты биохимических исследований сыворотки крови показали, что у пациентов с функциональной стадией ДР отмечается достоверное повышение уровня ТГ и р-ЛП.

В группе пациентов с *субклинической стадией развития ДР* выявлено более выраженное повышение активности эндотелия. По сравнению с контролем и с функциональной стадией отмечено достоверное повышение уровня sVCAM, ФВ и эндотелина, что свидетельствует о повышении способности эндотелия к экспрессии адгезивных молекул и его прокоагулянтной активности, о нарушении регуляции сосудистого тонуса. Уровень оксида азота продолжает оставаться повышенным.

Одновременное увеличение продукции ФВ и эндотелина (при незначительном изменении диаметра сосудов) свидетельствует о формировании участков с различным сдвиговым напряжением, так как продукция ФВ и эндотелина увеличивается при высоких и низких значениях сдвигового напряжения соответственно.

В субклинической стадии увеличивается активность всех звеньев иммунитета, выраженность метаболических и гормональных нарушений. Выявлено достоверное увеличение всех классов иммуноглобулинов, ЦИК, ИФН, ФНО-а на системном уровне, ИЛ-1р, как на системном, так и на локальном уровнях; уровня А, ДА, ТГ и Р-ЛП в сыворотке крови.

Между глобальными сосудистыми характеристиками, эндотелиальными факторами, показателями иммунитета, липидного обмена и КА у пациентов с субклинической стадией ДР выявлено наличие положительной корреляционной зависимости: извилистость толщины артериол - уровень IgG, ЦИК, Р-ЛП, А, ДА ($r = 0,68; 0,7,0,54; 0,48$ и $0,42; p < 0,05$), ИЛ-1р, ФИО-а - sVCAM ($r = 0,72; 0,6; p < 0,05$), А-ТГ ($r = 0,4, p < 0,05$).

Таким образом, в повреждении эндотелия, повышении его активности и нарушении сосудистой регуляции в субклинической стадии существенное значение принадлежит цитокинам, ЦИК и гемодинамическим нарушениям, в процессах ремоделирования сосудистой стенки артериол - IgG, Р-ЛП и КА. Увеличение продукции ИФН, вероятно, следует рассматривать, как компенсаторный механизм в условиях повреждения и нарушения межклеточных взаимоотношений. Преобладание ИЛ-1р в СЖ свидетельствует о повышении активности воспалительного звена интраокулярного иммунитета.

В группе пациентов с *манифестной стадией ДР* развивается эндотелиальная дисфункция. Сохраняется тенденция к повышению уровня sVCAM, эндотелина и ФВ, снижается уровень t-РА ($p < 0,01$) и оксида азота ($p < 0,05$), что свидетельствует о нарушении тромборезистентности сосудистой стенки, уменьшении ее антиагрегационных и антиадгезивных свойств, нарушении регуляции сосудистого тонуса. Снижение уровня оксида азота может быть обусловлено истощением субстрата для его синтеза в результате усиленного потребления в ранних стадиях развития ДР; активацией механизмов полиолового шунта, ингибирующих эндотелиальную NO-синтазу, необходимую для его синтеза; усиленной его деградацией, а также изменениями цитоархитектоники сосудов.

В этой стадии продолжает постепенно увеличиваться содержание IgG и цитокинов в сыворотке крови и СЖ. Развивается дисфункция интерфероново-го звена иммунной системы, которая выражается в увеличении уровня

сывороточного ИФН и снижении уровня клеточных ИФН-а,-у ($p < 0,05$), обладающих антипролиферативной и иммуномодуляторной активностью.

Анализ результатов исследования липидов и параметров Re^{+2} -индуцированной хемиллюминесценции липопротеинов сыворотки крови у пациентов с манифестной стадией ДР показал наличие достоверного увеличения показателей липидного обмена, повышения уровня гидроперекисей липидов и снижения уровня эндогенных антиоксидантов.

У пациентов этой группы выявлено достоверное увеличение в сыворотке крови содержания гомоцистеина, что, вероятно, связано со снижением уровня фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, экспрессируемого клетками эндотелия, в результате развивающейся дисфункции.

Между показателями амплитуды и частоты колебаний толщины артериол и IgG, ЦИК, Р-ЛП; sVCAM и ИЛ-1 β , ФНО-а сохраняется наличие положительной корреляционной зависимости. Между ФНО-а и t-PA ($r = - 0,58$; $p < 0,05$); эндотелином и диаметром артериол ($r = - 0,48$; $p < 0,05$); гомоцистеин - t-PA, NO $_2$ ($r = - 0,58$; $- 0,54$ $p < 0,05$) у пациентов с манифестной стадией выявлено наличие отрицательной корреляционной связи.

Наличие невыраженной корреляционной зависимости между содержанием эндотелина в сыворотке крови и вазоконстрикцией артериол может быть связано с низким уровнем его активности в условиях повышенной концентрации глюкозы.

Таким образом, увеличение уровня содержания цитокинов и ЦИК в этой стадии способствует более выраженному повреждению сосудистой стенки, повышению ее проницаемости и плазматическому пропитыванию (IgG и Р-ЛП и др.), об этом свидетельствует более равномерное увеличение толщины сосудистой стенки большинства артериол (снижение амплитуды и частоты колебаний толщины). Значительная роль в повреждении сосудистой стенки принадлежит развивающейся в ответ на воздействие гуморальных (цитокины, ЦИК, гомоцистеин) и механических (напряжение сдвига) факторов эндотелиальной дисфункции, общая направленность которой носит прокоагулянтный характер. Нарушение процессов ауторегуляции и вазоконстрикция связаны с нарушением равновесия между релаксирующими (оксид азота) и вазоконстрикторными факторами (эндотелии).

В группе пациентов с *препролиферативной ДР* наблюдается достоверное снижение уровня NO $_2$ и незначительно усиливаются адгезивные свойства эндотелия за счет повышения sVCAM ($p < 0,01$), уровень эндотелина продолжает постепенно увеличиваться. Отмечено некоторое снижение по отношению к манифестной стадии уровня содержания ФВ, но его содержание продолжает оставаться достоверно более высоким, чем в контрольной группе.

Достоверно, по сравнению с манифестной стадией снижается содержание IgA, что может быть связано с потреблением иммуноглобулинов этого класса в процессе образования ЦИК ($p < 0,05$), увеличивается выраженность интерфероновой дисфункции и нарушений липидного обмена, повышается содержание цитокинов и гомоцистеина.

В процессе динамического наблюдения за больными в течение 3-4 лет было установлено, что с особенностями патофизиологического течения связан процесс прогрессирования ДР. У пациентов с биохимическими, иммунными и смешанными нарушениями процесс прогрессирования отмечался в 32, 65% и 71% случаев соответственно.

В связи с этим нами были выделены *патофизиологические типы течения ДР* - биохимический, иммунологический, смешанный и *клинические* - без прогрессирования и с возможностью быстрой манифестации.

Нарушения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза и их роль в развитии ДР

Проведено обследование пациентов с ранними, манифестной и препролиферативной стадиями ДР. Для более детального изучения пациенты с препролиферативной стадией были разделены на подгруппы - с васкулярными, единичными экссудативными и геморрагическими изменениями на глазном дне и более выраженными экссудативно-геморрагическими проявлениями.

Анализ результатов исследования тромбоцитарного гемостаза выявил достоверное повышение индуцированной агрегации тромбоцитов во всех группах пациентов.

Наиболее интенсивные процессы агрегации отмечались в подгруппе пациентов с ранними препролиферативными изменениями. Между показателями индуцированной агрегации тромбоцитов, эндотелиальными факторами и КА у пациентов этой подгруппы выявлено наличие корреляционной зависимости: положительной - с уровнем содержания ФВ, sVCAM и КА, отрицательной - с уровнем содержания оксида азота и t-РА.

В подгруппе пациентов с препролиферативной ДР и более выраженными изменениями некоторое снижение агрегационной способности тромбоцитов сопровождалось достоверным снижением уровня содержания фактора Виллебранда и sVCAM, незначительным снижением уровня эндотелина.

При исследовании системного коагуляционного гемостаза изменения были выявлены только в группе пациентов с препролиферативной ДР, отмечалось снижение уровня антитромбина III, достоверное увеличение уровня фибриногена и некоторое нарушение процессов ретракции сгустка крови.

Анализ результатов исследования СЖ выявил во всех группах пациентов достоверное увеличение ее коагуляционной активности и снижение фибринолитической - в группе пациентов с препролиферативной ДР ($p < 0,05$). Следует отметить, что в ряде случаев уровень фибринолитической активности был не изменен или незначительно повышен. Наличие более значительных изменений локального гемостатического потенциала у пациентов с ДР свидетельствует о формировании автономных механизмов его регуляции.

Таким образом, выявлено, что повышение тромбоцитарной агрегации и коагуляционной активности СЖ характерно для всех стадий ДР; наиболее выраженные изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза наблюдаются у пациентов с препролиферативной ДР и незначительными изменениями на глазном дне; в процессах тромбоцитарной агрегации при препролиферативной

ДР, в отличие от более ранних стадий, существенное значение принадлежит факторам коагуляционного гемостаза; фибринолитическая активность СЖ снижается у пациентов с препролиферативной ДР (иногда возможно ее увеличение).

Состояние сосудов глазного дна, эндотелия, системного и локального гемостаза у пациентов с тромбозом вен сетчатки при диабетической ретинопатии.

Для более глубокого понимания патогенетических механизмов развития ДР нами было проведено обследование пациентов с СД и тромбозом вен сетчатки. Все пациенты были с препролиферативной ДР. Исследование сосудов глазного дна проводилось на интактном глазу. В контрольную группу были включены пациенты с препролиферативной ДР аналогичного возраста и пола.

По результатам цифрового анализа состояния сосудов глазного дна у пациентов с тромбозом вен сетчатки выявлено достоверно более значительное, увеличение неравномерности, амплитуды, частоты колебаний и извилистости толщины и уменьшение диаметра артериол. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с тромбозом вен сетчатки сегментарный характер увеличения толщины сосудистой стенки артериол более выраженный, чем у пациентов с аналогичной стадией без тромбоза, обусловлено это может быть особенностями ее строения. Увеличение показателей глобальных характеристик венул ($p < 0,05$) у пациентов с тромбозом вен сетчатки также свидетельствует о более выраженных у них нарушениях микроциркуляции.

По результатам анализа уровня эндотелиальных факторов у пациентов с тромбозом вен сетчатки выявлено достоверное более высокое, по сравнению, с контрольной группой, содержание эндотелина, растворимой адгезивной молекулы sVCAM и фактора Виллебранда, и более низкое - N02 ($p < 0,01$) и t-PA ($p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о более выраженной эндотелиальной дисфункции у пациентов с тромбозом вен сетчатки.

По результатам исследования тромбоцитарного и системного коагуляционного гемостаза достоверных отличий между группами выявлено не было. Выраженные изменения были выявлены в состоянии локального гемостаза у пациентов с тромбозом вен сетчатки. Отмечен достоверно более высокий уровень коагуляционной и более низкий уровень фибринолитической активности СЖ на обоих глазах.

Таким образом, установлено, что сосудистая стенка артериол у пациентов с тромбозом вен сетчатки имеет нехарактерный выраженный сегментарный характер ее утолщения; у пациентов с тромбозом наблюдаются более выраженные изменения глобальных характеристик венул, чем у пациентов с аналогичной стадией ДР, более значительное повышение локального гемостатического потенциала и более выраженная эндотелиальная дисфункция. *На основании выявленных особенностей нами был выделен тромботический - осложненный тип течения ДР.*

Состояние метаболической, ферментативной и коагуляционной активности слезной жидкости у пациентов с диабетической ретинопатией.

Для наиболее полного представления о развитии локальных патологических нарушений при ДР проведено исследование ферментативной активности СЖ, КАСЖ и концентрации в ней глюкозы у пациентов с ДР. Первую группу составили пациенты с ранними и манифестной стадиями ДР, вторую - с препролиферативной ДР.

По результатам анализа исследований содержания ферментов в сыворотке крови у пациентов обеих групп установлено, что их уровень находится в пределах нормальных значений.

Анализ результатов исследования ЛДГ и ГГТ в СЖ выявил достоверное их повышение у пациентов обеих групп. В первой группе пациентов уровень ЛДГ был повышен в 70% случаев, ГГТ - в 60%, показатель асимметрии по уровню содержания ЛДГ превышал пределы нормальных значений в 55% случаев, по уровню ГГТ - в 10%. В группе пациентов с препролиферативной ДР уровень этих ферментов в СЖ был повышен в 80,5% случаев, асимметрия по уровню содержания ЛДГ наблюдалась у всех пациентов, по уровню ГГТ - в 19,4% .

В связи с тем, что исследуемые ферменты относятся к крупномолекулярным белкам, уровень их содержания и выраженность асимметрии в СЖ у пациентов с ранними стадиями ДР свидетельствует о степени выраженности локального патологического процесса, так как проницаемость сосудистой стенки в этих стадиях незначительна. В препролиферативной стадии ДР увеличение их содержания в СЖ может свидетельствовать, как о степени выраженности локального процесса, так и о выраженности мембранопатии.

ЛДГ является ключевым ферментом анаэробного обмена углеводов, повышение его содержания в СЖ свидетельствует об активации процессов гликолиза в тканях глаза. ГГТ является основным ферментом катаболизма глутатиона, обладающего антипероксидантной активностью, повышение его содержания способствует снижению уровня глутатиона и ослаблению процессов антиоксидантной защиты тканей глаза.

Наличие достоверных изменений по уровню активности ЩФ в СЖ пациентов с ДР выявлено не было. Однако было отмечено, что в 10% и 13,8% случаев уровень активности ЩФ в СЖ, в первой и второй группах соответственно, был снижен. При проведении детального офтальмологического обследования пациентов с низким уровнем активности ЩФ в СЖ у этих пациентов было выявлено наличие ранних стадий диабетической оптической нейропатии. Кроме того, было установлено, что уровень активности ЩФ в СЖ, при низких ее значениях, находится в обратной корреляционной зависимости с концентрации в ней глюкозы ($r = -0,68, p < 0,05$).

Снижение активности ЩФ в СЖ (< 1 ЮЕд/л) при повышенной концентрации в ней глюкозы у пациентов с ранними стадиями диабетической оптической нейропатии может быть связано с повышенным ее потреблением в результате активации компенсаторных процессов, направленных на снижение содержания фосфорилированной глюкозы в тканях зрительного нерва за счет

процессов ее дефосфорилирования. Полученные результаты позволяют дополнить имеющиеся представления о развивающейся патологии зрительного нерва при СД и выделить *осложненный тип течения диабетической ретинопатии-сравнителиемоптическойнейропатии*.

Дополнительное проведение исследования состояния локального гемостатического потенциала у пациентов с ДР позволило установить, что у пациентов обеих групп происходит одновременное, достоверное повышение показателей коагуляционной активности СЖ и концентрации в ней глюкозы, выявить наличие зависимости между уровнем повышения этих показателей и степенью выраженности ДР ($r=0,89$, $p<0,05$)

В результате динамического наблюдения в течение 2-3 лет за пациентами (50 человек) с повышенными показателями коагуляционной активности СЖ и концентрации в ней глюкозы (хотя бы на одном из глаз) - основная группа, с изолированно увеличенными показателями и без изменений на локальном уровне - группа сравнения выявлено, что прогрессирование ДР отмечалось у 14 из 15 пациентов основной группы и у 3 из 35 человек группы сравнения, различие между группами являлось в высокой степени статистически значимым, двусторонний точный критерий Фишера - $p<0,0001$.

Полученные результаты позволили выявить наличие эффекта потенцирования между патологическими нарушениями в локальных системах метаболизма и гемостаза и о его значительной роли в развитии ДР; установить, что существуют два типа реакции глаза на диабетическую патологию: с быстрым прогрессированием - при одновременно развивающихся нарушениях в гемостатической и метаболической системах глаза и более стабильного - при изолированных их нарушениях.

ДИАГНОСТИКА РАННИХ СТАДИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ПРОГНОЗ ЕЕ ТЕЧЕНИЯ

Проведено обследование 202 пациентов. Для определения диагностической ценности *метода цифрового анализа состояния сосудов глазного дна* было проведено обследование пациентов с СД без офтальмоскопических изменений. У 30 из них по данным метода были выявлены признаки ранних стадий ДР, у 20 - не выявлены. Для подтверждения полученных результатов были проведены ангиографические и электрофизиологические исследования. Диагноз был подтвержден у 29 пациентов, и у 1 человека из 20 была диагностирована ДР. Чувствительность и прогностическая ценность положительного результата метода составляют 96,6%, специфичность и прогностическая ценность отрицательного результата- 95%, различия между группами были статистически значимы.

Для проведения высокоинформативной дифференциальной диагностики ранних стадий ДР одновременно с цифровым анализом состояния сосудов глазного дна целесообразно проводить исследование функционального состояния сосудистой стенки.

Метод дифференциальной диагностики:

1. Увеличение показателей неравномерности, амплитуды, частоты колебаний и извилистости толщины артериол 2 порядка - суммарный сосудистый показатель 4-5 баллов, повышение содержания в крови оксида азота и поверхностной адгезивной молекулы свидетельствует о *функциональной стадии ДР*.
2. Наличие изменений в артериальном и венозном отделах микроциркуляторного русла - суммарный балл более 6 и повышение эндотелиальной активности (увеличение содержания sVCAM, оксида азота, эндотелина и фактора Виллебранда) свидетельствует о *субклинической стадии ДР*.
3. Изменение диаметра сосудов с выраженным веноулярным ремоделированием, при незначительном изменении глобальных характеристик артериол, наличие эндотелиальной дисфункции свидетельствует о *манифестной стадии*.

Повышение уровня содержания эндотелина, sVCAM, фактора Виллебранда и снижение уровня оксида азота, t-PA свидетельствует о выраженной степени развития эндотелиальной дисфункции.

Отсутствие повышения уровня t-PA и увеличение оксида азота говорит об *отсутствии манифестации ДР*. Отсутствие нарушений функций эндотелия свидетельствует об *отсутствии манифестной и субклинической стадий ДР*.

Для определения диагностической ценности дифференциального метода диагностики ранних стадий ДР проведено обследование пациентов с СД без офтальмоскопических изменений на глазном дне. На первом этапе проведен цифровой анализ сосудов глазного дна, исследование sVCAM и оксида азота у всех пациентов. Признаки функциональной стадии ДР (увеличение показателей неравномерности, амплитуды, частоты колебаний и извилистости толщины артериол 2 порядка - суммарный сосудистый показатель 4-5 баллов, повышение содержания в крови оксида азота и поверхностной адгезивной молекулы) были выявлены у 14 пациентов. Наличие изменений в артериальном и венозном отделах микроциркуляторного русла - суммарный балл более 6 и увеличение содержания sVCAM и оксида азота было выявлено у 16 пациентов. При исследовании у них содержания в крови эндотелина и фактора Виллебранда было выявлено повышение содержания факторов, что свидетельствовало о наличии у данных пациентов субклинической стадии ДР. На основании проведения ФАГ и электрофизиологических методов исследования функциональная стадия ДР была выявлена у 13 пациентов, субклиническая - у 15 человек. Чувствительность метода составляет 93,7%, различия между группами были статистически значимы.

Ретроспективный анализ результатов цифрового исследования изображений глазного дна выявил, что чем больше средняя величина угла *асимметричного ветвления сосудов* при прочих равных условиях, тем выше вероятность прогрессирования патологии. Из числа пациентов с ранними стадиями ДР, находящихся под наблюдением в течение 2-3 лет 24 пациента были со средней величиной угла асимметричного ветвления сосудов на глазном дне равной 75° и более и 22 пациента с величиной угла менее 75°. Прогрессирование ДР наблюдалось в 66,6% и в 36% случаев соответственно.

Таким образом, при средней величине асимметричного угла ветвления сосудов на глазном дне равной или более 75° вероятность прогрессирования ДР увеличивается в 1,8 раза. Объясняется этот факт формированием дополнительных областей с высокими и низкими значениями сдвигового напряжения и наличием в связи с этим более выраженных гемодинамических нарушений.

Ретроспективный анализ результатов исследования *коагуляционной активности СЖ и концентрации в ней глюкозы* у пациентов с ДР позволил выявить дополнительный прогностический критерий и разработать на основании полученных результатов *алгоритм* для диагностики и прогнозирования течения ДР: одновременное повышение уровня коагуляционной активности СЖ и концентрации в ней глюкозы, хотя бы на одном глазу для каждого из показателей или превышение суммарной асимметрии 75% свидетельствует о наличии ДР. *Математическая модель алгоритма:*

$$F1=0.531 \times \text{Коаг.} + 1.286 \times \text{Глюк.} + 0.066 \times \text{Асим.Коаг.} + 0.054 \times \text{Асим.Глюк.} - 20.49$$

$$F2=0.345 \times \text{Коаг.} + 1.416 \times \text{Глюк.} - 0.026 \times \text{Асим.Коаг.} + 0.0254 \times \text{Асим.Глюк.} - 8.00$$

Если $F2 > F1$, то ДР нет с вероятностью $P = \exp(F2-F1)$

Если $F1 > F2$, то прогнозируется ДР с вероятностью $P = \exp(F1-F2)$

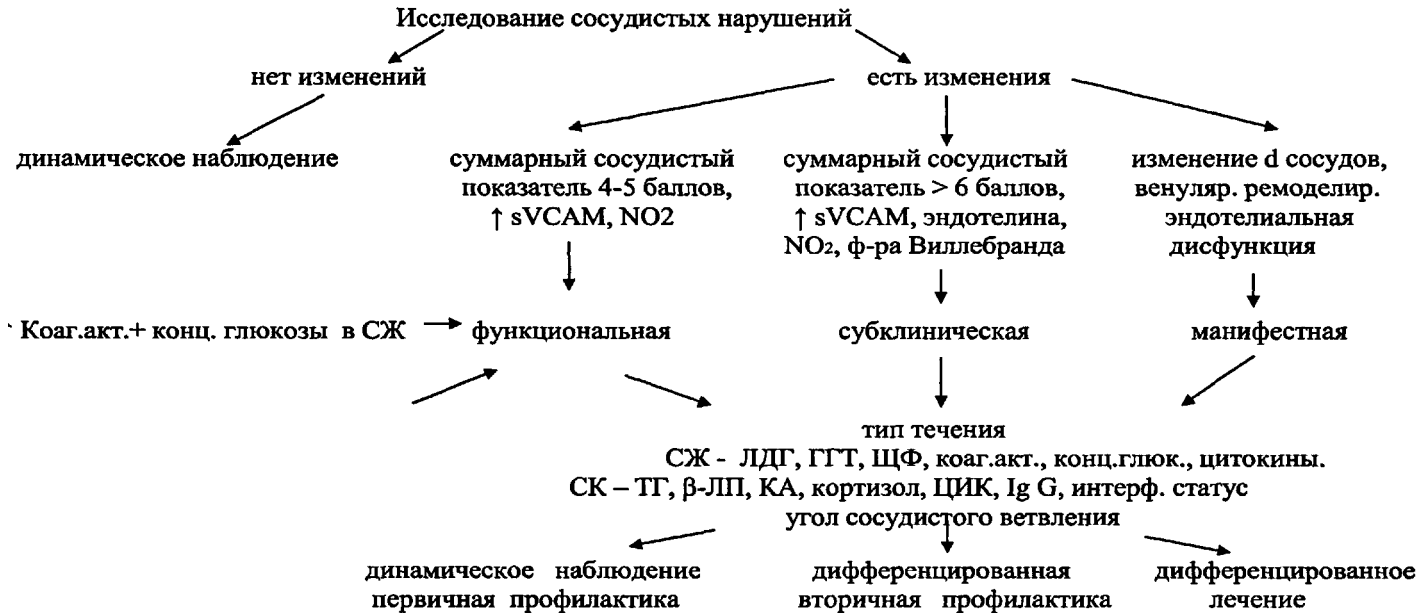
Чувствительность и специфичность метода составляют соответственно $94,1\%$ и $96,9\%$. Таким образом, наличие сочетанного повышения коагуляционной активности СЖ и концентрации в ней глюкозы или выраженной асимметрии этих показателей у больных СД является информативным диагностическим критерием ранних стадий ДР, прогностическим критерием ее манифестации и может быть использовано для выявления групп риска у больных с СД.

Для определения диагностической ценности *исследования уровня содержания ЩФ в СЖ с целью выявления осложненного типа течения ДР с развитием оптической нейропатии* проведено обследование 90 человек с СД без офтальмоскопических изменений диска зрительного нерва. На основании анализа полученных результатов исследования с активностью фермента в СЖ ниже ПО Ед/л было 19 пациентов. У 18 из них по результатам электрофизиологических исследований, компьютерной периметрии, колориметрического метода исследования диска были выявлены признаки ранних стадий диабетической оптической нейропатии. У остальных пациентов признаков поражения зрительного нерва выявлено не было. Чувствительность метода - $94,7\%$, специфичность - $98,5\%$, различия между группами были статистически значимы.

Таким образом снижение активности ЩФ в СЖ (<110 Ед/л) свидетельствует о наличии у больных с ДР патологии зрительного нерва (ранние стадии диабетической оптической нейропатии). Для выявления диагностических возможностей *метода с определением уровня содержания ЛДГ и ГГТ в СЖ* было проведено обследование 32 человек с СД. Выявлено, что диагностическая ценность показателей ферментативной активности СЖ невысокая - чувствительность и специфичность метода составляют соответственно - $82,3\%$

Схема 2.

Дифференцированная система диагностики диабетической ретинопатии



и 86,6%, в связи с этим их использование возможно только в качестве дополнительных диагностических критериев.

Вероятность *осложненного типа течения ДР по тромботическому типу* определяется особенностями и степенью сосудистых нарушений и выраженностью изменений локального коагуляционного гемостаза. К диагностическим признакам относятся: сегментарный характер утолщения артериальной сосудистой стенки, не связанный со стадией развития ДР, высокая степень выраженности изменений глобальных характеристик венул и эндотелиальной дисфункции и высокий уровень локального коагуляционного гемостаза.

Для определения эффективности комплекса диагностических критериев был рассчитан *ожидаемый прогноз характера течения ДР*. Пациенты (195 человек) наблюдались в динамике в течение 2-3 лет. Сравнение к концу срока наблюдения ожидаемого и фактического (с быстрым и медленным прогрессированием соответственно 111 и 84 человека и 104 и 91 человек) результатов течения ДР показало высокую диагностическую ценность разработанного диагностического подхода - 93,6%. Диагностические различия в фактическом и ожидаемом результатах обусловлены гипердиагностикой в определении риска быстрого прогрессирования, что обеспечивает приоритетное и углубленное обследование пациентов и активную профилактику.

Разработана дифференциальная система диагностики ранних стадий ДР (схема 2.) В зависимости от степени выраженности выявленных сосудистых изменений по результатам цифрового анализа изображений глазного дна на первом этапе определяется объем и направленность исследования эндотелиальных факторов. По результатам полученных данных диагностируется стадия ДР. На следующем этапе уточняется тип течения и вероятность манифестации, что позволяет обоснованно выбирать лечебно-профилактическую тактику.

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ

Благодаря исследованию патогенетических особенностей развития ДР и разработанным методам диагностики появилась возможность проведения объективной оценки эффективности профилактики и лечения пациентов с ранними доклиническими стадиями.

В качестве лечебно-профилактических рассматривались: консервативная терапия, гравитационный ПФ, КОКПЖ, НИСИ. Для расширения сферы их применения и включения в программу профилактики и лечения ДР на более ранних ее стадиях проведены дополнительные исследования, которые позволили уточнить элементы их патогенетической направленности.

Клинико-патогенетические особенности применения различных видов терапии у больных с диабетической ретинопатией.

Влияние сулодексида на состояние эндотелиальной дисфункции у больных с диабетической ретинопатией

Сулодексид - низкомолекулярный гепарин, состоящий из смеси гепариноподобной фракции (80%) и дерматин-сульфата (20%), является одним из структурных компонентов сосудистой стенки. Фармакологические свойства сулодексида и наличие успешных результатов его применения у пациентов с диабетической нефропатией позволили нам предположить о возможности применения препарата у больных с ДР.

Пациенты были разделены на группы: первую группу составили пациенты с субклинической стадией ДР, вторую - с манифестной и препролиферативной стадиями. Всем пациентам был проведен курс лечения сулодексидом (14 дней в/м по 2мл-6001ЛШ, далее - внутрь в капсулах 20 дней по 250LRU).

Анализ результатов исследования эндотелиальных факторов после лечения показал, что у пациентов первой группы сразу после лечения достоверно снизился уровень NO₂ и эндотелина; через 3 недели уровень оксид азота сохранялся на достигнутом уровне, эндотелина - продолжал снижаться. У пациентов второй группы сразу после лечения достоверно увеличилось содержание t-PA, через 3 недели его уровень незначительно снижался ($p > 0,05$); эндотелии в этой группе пациентов снижался, так же как в первой группе ($p < 0,05$). Уровень содержания sVCAM в процессе лечения не изменился.

Существенного влияния сулодексида на систему гемостаза у пациентов с ДР выявлено не было - на фоне исходной умеренной гиперкоагуляции после проведения лечения наблюдалась тенденция к некоторому ее снижению.

Полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии сулодексида на состояние эндотелия у пациентов с ДР за счет коррекции выработки вазоактивных факторов (эндотелии, оксид азота) и стимуляции фибринолитической активности сосудистой стенки (t-PA), об отсутствии каких-либо осложнений при применении сулодексида со стороны гемостаза и целесообразности его применения у пациентов с субклинической - препролиферативной стадиями ДР.

Эффективность применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента для коррекции функционального состояния эндотелия у пациентов с диабетической ретинопатией.

В настоящее время применение гипотензивных средств в более низких дозах у больных с СД рекомендуется даже при нормальных показателях артериального давления для профилактики развития гипертонии и нефропатии.

Проведено обследование пациентов с СД, которым для профилактики развития гипертонии и нефропатии был назначен эналаприл в дозе 5 мг в сутки. Первую группу составили пациенты с ранними стадиями ДР, вторую - с манифестной и препролиферативной стадиями.

У пациентов обеих групп через месяц после приема препарата было выявлено снижение содержания sVCAM до уровня контрольных значений, через два месяца - восстанавливались вазорегулирующие свойства эндотелия и наблюдалась нормализация нарушенной эндотелийзависимой релаксации. У пациентов второй группы достоверно повысилось содержание t-PA, что свидетельствовало о повышении фибринолитической активности сосудистой стенки. По результатам цифрового анализа состояния сосудов глазного дна у пациентов с ранними стадиями ДР через 6 месяцев после лечения было выявлено уменьшение амплитуды, частоты и извилистости толщины артериол, что свидетельствует о некотором регрессе сосудистой патологии.

Таким образом, эналаприл снижает адгезивные свойства эндотелия, нормализует его нарушенные вазорегулирующие функции, стимулирует фибринолитическую активность сосудистой стенки и обуславливает регресс патологических нарушений сосудов глазного у пациентов с ранними стадиями ДР. Применение ингибиторов АПФ целесообразно с самых ранних стадий заболевания

Применение пептидных биорегуляторов у больных с ДР

Проведено обследование пациентов с ДР, которым проводился курс лечения с использованием комплекса пептидных биорегуляторов (ретиналамин - 5 мг парабюльбарно, однократно в течение 14 дней; кортексин, эпиталамин по 10 мг каждого препарата внутримышечно, однократно в течение 14 дней). Пациенты были разделены на две группы - первую группу составили пациенты с ранними стадиями ДР, вторую - с манифестной и препролиферативной стадиями.

Анализ результатов исследования после лечения показал, что в первой группе пациентов достоверно снизился уровень А, ДА и ФВ; незначительно уменьшилось содержание СТГ, АКТГ и кортизола. При исследовании локального гемостатического потенциала выявлено достоверное снижение коагуляционной активности СЖ и увеличение ФАСЖ в пределах контрольных значений. По данным ФАГ после проведения лечения отмечалось уменьшение времени венозной фазы и зон облитерации, по данным ЭРГ через месяц после лечения в 68% случаев отмечалось повышение биоэлектрической активности процессов в наружных слоях сетчатки.

Во второй группе пациентов сразу после проведенного лечения было выявлено достоверное снижение ДА, уровень А, НА и кортизола соответствовал контрольным значениям через 3-4 недели. Отсроченный эффект объясняется способностью биорегуляторов индуцировать или ингибировать выход других пептидов - «регуляторный пептидный каскад» (Ашмарин И.П., 1982, 1984, 1988). У всех пациентов наблюдалось незначительное снижение уровня содержания СТГ и АКТГ.

У пациентов этой группы отмечалось достоверное снижение содержания фактора Виллебранда и увеличение значений t-PA, что свидетельствовало о коррекции нарушений прокоагулянтной активности сосудистой стенки.

По результатам коагулологических параметров крови после проведения курса лечения было выявлено кратковременное (в течение 2-3 недель) достоверное повышение ПВ и АЧТВ; отмечалась нормализация показателей ретракции и фибринолиза; тенденция к снижению фибриногена - во всех случаях его уровень оставался выше нормы. При анализе результатов проводимого лечения в зависимости от исходного состояния локального гемостаза было выявлено, что применение ПБ наиболее эффективно у пациентов с невысокой ФАСЖ. В группе пациентов со сниженной ФАСЖ произошло ее увеличение до нормы в 75% случаев, у всех пациентов с умеренно повышенными показателями отмечалось их незначительное увеличение, а с исходно высокими - увеличение в 1,5-2 раза. У всех пациентов наблюдалась нормализация КАСЖ. В 45% случаев отмечалась нормализация концентрации глюкозы в СЖ.

По данным ЭРГ в результате проведения курса лечения у пациентов второй группы повысилась функциональная активность наружных слоев сетчатки. Офтальмоскопически у пациентов с невысокой ФАСЖ наблюдалась постепенная резорбция экссудата и геморрагии без последующих рецидивов в течение 6 месяцев, у пациентов с повышенной ФАСЖ значительных изменений выявлено не было.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о целесообразности применения ПБ у пациентов с различными стадиями ДР. ПБ оказывают корригирующее влияние на гормональный статус, уровень гемостатических потенциалов на локальном и системном уровнях, состояние метаболизма и позволяют снизить протромбогенную активность эндотелия. Наиболее выраженный эффект от использования комплекса наблюдается у пациентов с ранними стадиями ДР. Показанием к его применению ПБ у больных с препролиферативной стадией ДР является наличие нормальной или сниженной ФАСЖ.

Влияние ПБ на состояние гемостатического и антиоксидантного потенциалов у больных с ранними стадиями ДР.

При детальном обследовании пациентов с ранними стадиями ДР с нормализацией и незначительным снижением КАСЖ после проведения курса лечения ПБ было выявлено наличие достоверных различий у пациентов по уровню антиоксидантной активности сыворотки крови.

В связи с этим, дополнительно было проведено исследование влияния ретиналамина и эпиталамина на состояние гемостатического и антиоксидантного потенциалов у пациентов с ранними стадиями ДР.

Основной курс лечения: ретиналамин (5 мг парабульбарно), эпиталамин (10 мг в/м), однократно, ежедневно в течение 14 дней. Дополнительный курс (после основного) - эпиталамин (10 мг в/м в течение 7 дней).

Анализ результатов исследования процессов ПОЛ в липопротеинах крови, полученных до лечения, показал, что у всех пациентов наблюдалось значительное ($p < 0,0001$) снижение длительности латентного периода ХЛ, что свидетельствовало о снижении уровня эндогенных антиоксидантов.

Сразу после проведения основного курса лечения у всех больных отмечалось увеличение ($p < 0,02$) длительности латентного периода ХЛ. Однако по отношению к норме, уровень эндогенных антиоксидантов оставался достоверно ($p < 0,001$) сниженным.

При исследовании коагулологических параметров крови было выявлено увеличение протромбинового, тромбинового времени и АЧТВ в 62,5% случаев. Полученные данные свидетельствуют о некотором замедлении процессов коагуляции и нормализации реологических свойств крови. Между КАСЖ и уровнем эндогенных антиоксидантов было выявлено наличие положительной корреляционной зависимости ($r = 0,75$, $p < 0,05$).

Пациентам, у которых оставался низкий уровень антиоксидантной активности и высокая КАСЖ, был проведен дополнительный курс лечения. После чего отмечалась нормализация уровня эндогенных антиоксидантов, КАСЖ и системного гемостатического потенциала, снижался уровень липидных гидроперекисей ($p < 0,04$).

Таким образом, эпиталамин обладает дозозависимым антиоксидантным эффектом, ретиналамин позволяет нормализовать состояние локального гемостатического потенциала в условиях полного восстановления антиоксидантной активности и выравнивания уровня липидных гидроперекисей (регуляторное влияние эндогенной антиоксидантной системы на состояние коагуляционного звена гемостаза на ранних стадиях развития ДР). Целесообразно комбинированное применение препаратов у больных с ДР для коррекции патологических изменений антиоксидантного и гемостатического потенциалов.

Коррекция липидного обмена и метаболических процессов при ДР.

Проведено исследование эффективности применения гиполипидемической и метаболической терапии у пациентов с ДР. Первую группу составили пациенты с ранними стадиями ДР, вторую - с манифестной и препролиферативной ДР.

Гиполипидемическая терапия проводилась согласно тактике ее проведения (Дедов И.М., Шестакова М.В., 2000). Курс лечения - ловастатин (мевакор) или симвастатин (закор) по 10 - 20 мг в сутки в зависимости от уровня гиперлипидемии в течение 3 месяцев, солкосерил по 6 мл внутривенно капельно (8-10 процедур) и парабульбарно по 0,3 - 0,5 мл (10-14 процедур).

Анализ результатов исследования показателей липидного обмена показал, что сразу после проведения курса лечения у пациентов обеих групп наблюдалось снижение уровня липидов ($p < 0,05$).

По результатам исследования эндотелиальных факторов через месяц после лечения у пациентов первой группы отмечалось достоверное снижение эндотелина и оксида азота, во второй группе - эндотелина и t-РА, изменений уровня s-VCAM выявлено не было.

Коррекция липидного обмена и эндотелиальных функций у пациентов первой группы сопровождалась достоверным уменьшением неравномерности, амплитуды, частоты колебаний и извилистости толщины артериол и снижением

времени резорбции флуоресцина с $1,4 \pm 0,03$ ч до $1,05 \pm 0,01$ ч, что свидетельствует о коррекции патологических изменений сосудистой стенки и нормализации капиллярно-тканевых отношений.

При исследовании СЖ после проведения лечения было выявлено достоверное снижение содержания ЛДГ в обеих группах пациентов и ПТ у пациентов с ранними стадиями ДР, что свидетельствовало о снижении активности гликолитических процессов, повышении антиоксидантной активности в тканях глаза и снижении проницаемости сосудистой стенки.

Офтальмоскопически результаты проведения курса консервативного лечения выражались в частичной резорбции экссудатов на глазном дне, при их наличии.

Таким образом, применение статинов и солкосерила позволяет снизить уровень липидов, улучшить функциональное состояние эндотелия (повысить его тромборезистентность) и восстановить эндотелийзависимую дилатацию, нормализовать капиллярно-тканевые отношения и состояние метаболических процессов в тканях глаза.

Применение ридостина у больных с диабетической ретинопатией

По применению данного препарата у больных с СД до настоящего времени имелись лишь единичные наблюдения (Герасименко В.А., 1997).

Проведено изучение влияния ридостина на состояние интерферонового и цитокинового статуса у пациентов с ранними стадиями ДР. До проведения лечения были выявлены нарушения интерферонового и цитокинового звеньев иммунитета, которые выражались в низкой способности клеток вырабатывать ИФН-а и у; в повышении уровня содержания ФНО-а и ИЛ-1 β . Исследования проводились после 4 и 6 инъекций ридостина (8 мг /в/м, интервал 2 дня).

Анализ результатов исследования иммунного статуса при проведении лечения ридостином показал, что после 4 инъекций отмечается тенденция, а после 6 - достоверное повышение уровня ИФН а и у, обладающих антипролиферативной и иммуномодулирующей функцией, снижение содержания ИЛ-1 β , уровень ФНО-а не изменился.

Таким образом, ридостин целесообразно использовать для коррекции интерферонового звена иммунной системы и содержания ИЛ-1 β у больных с ранними стадиями ДР; курс лечения - 6 внутримышечных инъекций по 2 мл (8мг) через день.

Применение тиоктацида у больных с ранними стадиями ДР и признаками диабетической оптической нейропатии

В исследование были включены пациенты с ранними стадиями ДР и начальными признаками диабетической оптической нейропатии. Курс лечения состоял из внутривенного капельного введения препарата (по 600 мг/сут) в течение 10 дней с последующим 6-недельным пероральным его приемом (по 600 мг/сут). Обследование пациентов проводилось до лечения, после завершения внутривенного введения препарата сразу после лечения и через 2 месяца после лечения.



Учитывая данные о возможном снижении гликемии на фоне лечения препаратами липоевой кислоты, уровень гликемии измеряли до и после каждой внутривенной инфузии препарата.

При динамическом обследовании пациентов в процессе лечения отмечено постепенное снижение уровня гликозилированного гемоглобина HbA1c в плазме крови ($10,3 \pm 0,7\%$, $10,0 \pm 0,6\%$, $8,7 \pm 0,8\%$, $7,9 \pm 0,6\%$), что свидетельствует о снижении скорости гликозилирования белков и уменьшении выраженности гипоксии. У 4 пациентов после инфузионной терапии наблюдалось снижение уровня гликемии на 2-3 ммоль/л без развития истинной гипогликемии (гликемия ниже 3,3 ммоль/л).

Анализ метаболических параметров на локальном уровне показал, что после проведения полного курса лечения наблюдается достоверное снижение и нормализация содержания в СЖ ферментов - ЛДГ и ГТТ, что свидетельствуют о снижении активности гликолитических процессов и повышении антиоксидантной активности в тканях глаза. Полученные результаты сохраняются в течение 2 месяцев. Повышение содержания ЩФ в СЖ свидетельствует о снижении содержания фосфорилированной глюкозы в тканях зрительного нерва.

Анализ результатов электрофизиологического исследования показал, что в результате проведения лечения у больных повышается функциональная активность зрительного нерва, наружных и внутренних слоев сетчатки.

Таким образом, тиоктацид позволяет снизить гликолитическую и повысить антиоксидантную активность в тканях глаза и снизить содержание фосфорилированной глюкозы, восстановить нейрональный метаболизм и повысить функциональную активность зрительного нерва, наружных и внутренних слоев сетчатки.

Результаты проведения гравитационного плазмафереза у больных с диабетической ретинопатией.

Курс лечения состоял из трех операций с интервалом два дня и удалением 800-1000 мл плазмы. Первую группу составили пациенты с ранними стадиями ДР, вторую - с манифестной и препролиферативной ДР.

Анализ результатов исследования эндотелиальных факторов через 2-3 месяца после проведения курса лечения выявил достоверное снижение у пациентов первой группы уровня эндотелина, ФВ, растворимых адгезивных молекул и оксида азота. Во второй группе пациентов после лечения уровень эндотелина уменьшился незначительно, достоверно снизилось содержание sVCAM и ФВ, но уровень содержания адгезивной молекулы оставался достоверно выше нормальных значений. Произошло также достоверное повышение уровня содержания t-PA, что может быть связано с восстановлением способности эндотелия к его высвобождению при нормализации величины сдвигового напряжения и со снижением высвобождения эндотелиальными клетками ингибитора активатора плазминогена. Увеличение содержания NCh у пациентов

этой группы может быть связано с торможением механизмов полиолового шунта и активацией эндотелиальной NO-синтазы, необходимой для его синтеза.

У пациентов обеих групп нормализовалось тромбоцитарное звено гемостаза, за исключением индуцированной агрегации тромбоцитов коллагеном во второй группе пациентов. По результатам исследования коагулологических параметров крови у пациентов обеих групп было выявлено в пределах нормальных физиологических значений увеличение ПВ и АЧТВ ($p < 0,05$) и достоверное снижение содержания фибриногена во второй группе пациентов, что свидетельствовало об улучшении реологических свойств крови.

После проведения лечения наблюдалось достоверное снижение показателей липидного обмена и уровня гомоцистеина у пациентов обеих групп, что связано не только с механическим удалением плазменного пула, но и с воздействием ПФ на метаболический обмен в организме.

Анализ показателей различных звеньев иммунитета после проведения лечения показал, что у пациентов обеих групп наблюдается достоверное снижение уровня ЦИК, уровень содержания цитокинов в крови и СЖ при достоверном их снижении оставался выше контрольных значений, сохранялось и наличие интерфероновой дисфункции - при снижении уровня сывороточного ИФН достоверного изменения содержания ИФН-а и у выявлено не было. В первой группе пациентов уровень всех классов иммуноглобулинов достоверно снизился, уровень IgG оставался выше контрольных значений ($p < 0,05$).

Результаты анализа глобальных характеристик сосудов глазного дна после лечения в группе пациентов с ранними стадиями ДР свидетельствуют о том, что сосудистые изменения на определенной стадии развития могут носить обратимый характер. В 50-65% случаев отмечалось увеличение диаметра артериол, уменьшение неравномерности, амплитуды, частоты колебаний и извилистости толщины артериол; уменьшение диаметра, отклонения от прямолинейности, неравномерности, амплитуды, частоты колебаний и извилистости трассы венул.

Анализ метаболических параметров на локальном уровне, полученных после ПФ показал, что коррекция реологических свойств крови и глобальных сосудистых характеристик сопровождается достоверным снижением содержания ферментов (ЛДГ и ПТ) и концентрации глюкозы в СЖ, нормализацией ее коагуляционной активности (до уровня нормы в первой группе пациентов), уменьшением асимметрии по всем показателям. Полученные данные свидетельствуют о снижении активности гликолитических процессов, коррекции углеводного обмена и повышении антиоксидантной активности в тканях глаза, нормализации локального гемостатического потенциала и снижении проницаемости сосудистой стенки.

Сравнительный анализ амплитудных характеристик хроматической ЭРГ показал, что в результате проведения плазмафереза у больных с ДР улучшается и стабилизируется функциональное состояние наружных слоев сетчатки в первой группе пациентов в 80%, во второй - в 64,2% случаев. В группе

пациентов с препролиферативной ДР в 57% случаев отмечалась резорбция экссудата и геморрагии и уменьшение их рецидивов.

На основании проведения корреляционного анализа было установлено, что положительный результат отсутствует у пациентов с выраженными иммунными нарушениями. Данной группе пациентов был проведен дополнительный курс лечения ПФ. Объем плазмоексфузии в этом случае составлял 500-600мл, объем замещающей жидкости превышал объем эксфузии на 50%, операции (4-5) проводились через день.

Через 3 месяца после проведения курса лечения у пациентов была выявлена положительная динамика со стороны сосудов глазного дна, показателей иммунитета и локальных параметров. В данном случае используемый режим являлся иммунокорригирующим. Причем снижение содержания Ig G в крови при одновременном уменьшении амплитуды, частоты колебаний и извилистости толщины артериол свидетельствует о снижении его содержания и в сосудистой стенке (в циркуляторном русле находится 45% этого белка).

Таким образом, наиболее высокий и стабильный лечебно-профилактический результат при проведении ПФ у пациентов с ДР может быть получен при использовании дифференцированного методологического подхода, который заключается в соответствии направленности проведения ПФ (рео - или иммунокорригирующая) типу патофизиологического течения ДР; при этом у больных отмечается коррекция функционального состояния эндотелия, иммунных, метаболических, гемореологических и гемостатических нарушений на системном и локальном уровнях, положительная динамика со стороны сосудов глазного дна и в ряде случаев регресс их патологических нарушений при ранних стадиях ДР; в результате коррекции указанных изменений повышается функциональная активность обменных и биоэлектрических процессов в наружных слоях сетчатки.

Результаты ксенотрансплантации островковых клеток поджелудочной железы при диабетической ретинопатии

В течение 5-7 лет под динамическим наблюдением находились пациенты с СД, которым проводилась КОКПЖ (в прямую мышцу живота) с интервалом 1-3 года. Возможность (отсутствие гипериммунного ответа и т.д.) и целесообразность проведения повторных ксенотрансплантации у больных с СД установлены Н.Н. Скалецким (1999). Принципы проведения консервативной лекарственной терапии у всех пациентов были традиционные.

При проведении внутримышечной КОКПЖ у большинства пациентов в течение 1-2 месяцев отмечалось снижение уровня гликемии, и в дальнейшем ее значения сохранялись в пределах, соответствующих хорошей компенсации углеводного обмена (в среднем 8,5 ммоль/л), на протяжении не менее 12 месяцев. При этом у всех больных с лабильным СД течение заболевания приобретало стабильный характер (исчезала склонность к гипогликемическим состояниям и т.д.). Об улучшении гликемического контроля после пересадки островковых клеток свидетельствовало постепенное снижение содержания в

крови гликозилированного гемоглобина с $12,6 \pm 1,0\%$ до $10,0 \pm 0,7\%$. Исследования Diabetes Control and Complication Trial (1995) показывают, что при снижении гликозилированного гемоглобина на каждый 1% риск прогрессирования ДР снижается на 43-45%. Повышение степени компенсации СД и тенденция к снижению уровня гликемии позволяло пациентам несколько уменьшать дозу инсулина. При повторных ксенотрансплантациях было отмечено увеличение положительного общеклинического эффекта.

В группе пациентов с препролиферативной (незначительные изменения) ДР в 54,5% случаев на протяжении всего срока наблюдения не было выявлено признаков прогрессирования патологии. Из числа пациентов с отрицательной динамикой в 60% случаев не была произведена повторная ксенотрансплантация по различным обстоятельствам.

В группе пациентов с ранними и манифестной стадиями ДР признаков прогрессирования патологии не было выявлено на протяжении всего срока наблюдения в 67% случаев. Своевременно (на основании общеклинических показаний) повторная ксенотрансплантация не была произведена в 40% случаев, из них признаки манифестации появились в 63,6% случаев. Следует отметить, что ни в одном случае не наблюдалось выраженного прогрессирования патологии.

При динамическом наблюдении за пациентами, которым трансплантация не производилась признаков прогрессирования ДР в группах пациентов с ранними и манифестной стадиями ДР и с препролиферативной ДР не было выявлено соответственно в 37% и 27,7% случаев.

Проведено исследование состояния эндотелия, локального метаболизма и гемостаза до и после ксенотрансплантации у пациентов с ранними - первая группа, манифестной и препролиферативной - вторая группа стадиями ДР.

Анализ результатов исследования эндотелиальных факторов через 3 месяца после ксенотрансплантации выявил достоверное снижение уровня растворимых адгезивных молекул в обеих группах пациентов и эндотелина - в группе пациентов с ранними стадиями ДР. На основании проведения корреляционного анализа было установлено, что снижение уровня адгезивных молекул связано с уменьшением содержания гликозилированного гемоглобина. Наличие более значительной корреляционной зависимости наблюдалось у пациентов первой группы ($r=0,7$; $p<0,05$). Полученные результаты позволяют подтвердить данные, полученные J. Forrester (1997) и L. Cominacini (1995 -1997).

Анализ метаболических параметров на локальном уровне через 3 месяца после трансплантации выявил достоверное снижение содержания всех показателей, но в группе пациентов с препролиферативной ДР показатели ЛДГ и КАСЖ оставались выше контрольных значений. Полученные данные свидетельствуют о снижении в результате трансплантации активности гликолитических процессов, коррекции углеводного обмена и повышении антиоксидантной активности в тканях глаза, нормализации локального гемостатического потенциала, особенно у пациентов с ранними стадиями ДР.

Пациентам, у которых после внутримышечной трансплантации локальные патологические изменения, независимо от компенсации СД и положительного общеклинического эффекта, продолжали оставаться выраженными (12 человек), была произведена ретробульбарная ксенотрансплантация. Через 3 месяца отмечалась нормализация этих показателей у всех пациентов.

Таким образом, КОКПЖ является одним из профилактических методов развития ДР у больных с СД, более эффективно ее применение с профилактической целью у пациентов с ранними стадиями ДР. При ксенотрансплантации снижаются адгезивные свойства эндотелия и нормализуются его вазорегулирующие функции; нормализуются локальные нарушения метаболизма и гемостаза. Наличие выраженных локальных нарушений или отсутствие их коррекции в результате внутримышечной ксенотрансплантации является показанием для проведения ретробульбарной трансплантации.

Результаты применения инфракрасного светодиодного излучения у больных с диабетической ретинопатией

На основании биологических особенностей действия излучения инфракрасного диапазона мы предположили о целесообразности его применения для профилактики развития ДР. В связи с тем, что оптимизация терапевтического эффекта при воздействии внешних факторов в настоящее время связана с уменьшением дозы воздействия и его биосинхронизацией был выбран светодиодный аппарат с низкоэнергетическим излучением.

В экспериментальном разделе работы было установлено, что при частоте излучения 10 Гц в стекловидном теле животных отмечается увеличение общего содержания SH - групп и активности СОД в 2-3 раза. В клиническом разделе работы выявлено, что при режиме 5 и 10 Гц- 10и 15 минут отмечается наиболее значительное увеличение ЛСК в глазничной и поверхностной височной артериях; на кристаллограммах наблюдаются изменения во всех поясах кристаллизации (при частоте 2 Гц изменения касаются только центрального пояса); при режиме 10 Гц - 10 минут наблюдается наиболее выраженное увеличение ЭРГ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее оптимальной частотой инфракрасного светодиодного излучения для органа зрения является - 10 Гц, возможно, в результате наблюдаемого в данном случае эффекта биосинхронизации инфракрасного излучения с ритмом функционирования системы органа зрения.

Проведено исследование состояния коагуляционной и ферментативной активности СЖ у пациентов с ранними и манифестной стадиями ДР - первая группа и пациентов с препролиферативной ДР - вторая группа при воздействии на глаз инфракрасного светодиодного излучения.

В первой группе пациентов были выявлены достоверные изменения состояния СЖ после проведения 3-4 процедур в режиме 10 Гц - 10 минут, при увеличении длительности процедуры до 20 минут усиления эффекта выявлено

не было. Однако анализ результатов исследования через 7-10 дней показал, что они носят временный характер, более долговременный положительный результат (2 месяца и более) был получен при проведении 7-8 процедур. Во второй группе пациентов была отмечена некоторая тенденция к нормализации показателей СЖ, при увеличении времени и числа процедур полученные результаты существенно не отличались.

Проведено исследование комплексного воздействия инфракрасного светодиодного излучения и лекарственной терапии на состояние показателей в СЖ у пациентов с ДР. Максимально положительный результат был получен при следующей последовательности лечебных мероприятий: 4 процедуры инфракрасного светодиодного воздействия в режиме 10Гц - 10 минут, затем консервативное лечение, которое включало парабульбарные инъекции ретиналамина эмоксипина и солкосерила в течение 10 дней и заключительные 4 процедуры НИСИ. Положительный эффект сохранялся в течение 6 месяцев.

Таким образом, установлено, что инфракрасное светодиодное излучение обладает способностью стимулировать аэробные метаболические процессы и повышать окислительно-восстановительный потенциал в тканях глаза, наиболее оптимальным режимом его воздействия для органа зрения является - частота 10 Гц, время экспозиции - 10 минут; максимально эффективный и стабильный результат может быть получен при использовании инфракрасного светодиодного излучения в комплексе с лекарственной терапией, благодаря наблюдаемому в данном случае, по всей видимости, эффекту биосинхронизации инфракрасного излучения с ритмом функционирования системы органа зрения, приближенного к нормальному.

Дифференцированный подход к патогенетическому лечению диабетической ретинопатии.

Дифференцированный лечебно-профилактический подход определяется стадией, патогенетическими особенностями и типом течения ДР.

При диагностировании функциональной и субклинической стадий проводится динамическое наблюдение, при наличии факторов риска - первичная или вторичная профилактика. Использоваться могут препараты и методы, которые исследовались в данной работе и ряд других препаратов.

Важным принципом профилактики развития ДР является оптимальная компенсация углеводного обмена - поддержание $HbA_{1c} < 7,0\%$ - КОКПЖ.

Уменьшить выработку sVCAM и нормализовать вазорегулирующие функции эндотелия могут позволить КОКПЖ и ИАПФ (эналаприл), назначение которых возможно при нормальном А/Д. Для восполнения содержания гликозаминогликанов в составе базальных мембран и восстановления их нарушенной проницаемости; коррекции выработки вазоактивных факторов (блокады выброса эндотелина и стимуляции выработки оксида азота), стимуляции фибринолитической активности сосудистой стенки (усиления выделения t-PA) - сулодексид, препарат также позволяет проводить коррекцию липидного обмена и получить антикоагулянтный эффект. Гиполипидемические

препараты (статины-зокор) (согласно тактике проведения гиполипидемической терапии), при необходимости солкосерил + НИСИ - для снижения уровня липидов, уменьшения их поглощения интимой сосудистой стенки, улучшения функционального состояния эндотелия - повышения тромборезистентности (усиления выделения t-PA), восстановления эндотелийзависимой дилатации (блокады выброса эндотелина и усиления синтеза оксида азота), регресса ремоделирования сосудистой стенки, нормализации капиллярно-тканевых отношений и состояния метаболических процессов в тканях глаза (снижения гликолитических процессов и повышения антиоксидантной активности в тканях глаза), возможно антикоагуляционное действие. ПБ + ИСИ для коррекции гормонального статуса, функции эндотелия (снижение ФВ и увеличение t-PA), гемостатических потенциалов и состояния метаболизма. .

Курантил для усиления синтеза оксида азота, эндотелийзависимой дилатации и дезагрегации. Танакан для снижения повышенной проницаемости сосудистой стенки и дезагрегации. Ангиопротекторы - доксиум, дицинон. Антиоксиданты - эмоксипин, мексидол, тиоктаcid. Фолиевая кислота и витамины группы В, мильгамма - для профилактики развития гипергомоцистеинемии. Иммунокорректирующие препараты и методы лечения - ридостин, иммунофан, Т-активин, нуклеинат натрия, гемодез, реополиглокин, гелий-неоновое лазерное и ультрафиолетовое облучение крови.

При тромботическом типе течения ДР - проведение дополнительной коррекции системного и локального гемостатических потенциалов и реологических свойств крови - Тиклид и т.д.

При развитии диабетической оптической нейропатии дополнительно необходимо интенсивное проведение, как сосудистой, так и метаболической терапии - тиоктаcid, солкосерил, милдронат, ноотропил (пираретам), глицин, церебролизин, сермион, тауфон, мильгамма.

При иммунологическом и биохимическом типах течения - выбор препаратов производится дифференцированно.

Лечение ДР *на стадии манифестации* предполагает проведение интенсивных лечебно-профилактических мероприятий, так как патологическая система является стабилизированной и резистентной к консервативным лечебным воздействиям.

Плазмаферез рео- или иммунокорректирующей направленности в зависимости от преимущественного патофизиологического типа течения ДР, КОКПЖ, проведение патогенетической консервативной терапии, использование НИСИ.

Сравнительный анализ эффективности лечения показал, что прослеживается четкая зависимость течения ДР у пациентов с риском прогрессирования патологии от вида применяемой терапии. При проведении разработанных нами комплексных дифференцированных лечебно-профилактических мероприятий у пациентов наблюдалась более благоприятная динамика - стабилизация процесса при ранних стадиях ДР отмечалась в 88,8%, при манифестной и препролиферативной стадиях - в 70,6%, при проведении традиционной терапии стабилизация отмечалась в 44,4% и 39,4% случаев соответственно.

Выводы

1. Разработанный дифференцированный диагностический и лечебно-профилактический комплекс позволяет выявлять доклинические стадии ДР, прогнозировать характер ее клинического течения и формировать группы риска, обеспечить своевременность проведения патогенетически направленных лечебно-профилактических мероприятий и повысить их эффективность, предотвратить быстрое развитие данной патологии и обеспечить более благоприятное ее течение.

2. Разработанный метод цифрового анализа состояния сосудов глазного дна на основе принципиального нового подхода с применением трассирующего выделения сосудистых сегментов и использованием комплекса диагностических признаков позволяет проводить количественную оценку состояния сосудистой системы и выявлять наличие ее патологии, начиная с самых минимальных изменений с большой точностью и воспроизводимостью результатов.

Метод цифрового анализа сосудов глазного дна в комплексе с исследованием функционального состояния эндотелия сосудистой стенки позволил выявить особенности формирования сосудистых нарушений в процессе развития ДР (по стадиям) при СД и определить их специфичность для данной патологии.

3. Комплексный диагностический подход с проведением цифрового анализа изображений глазного дна, с исследованием функционального состояния эндотелия, биохимических, гормональных, иммунологических и гемостатических показателей на системном и локальном уровнях позволил изучить патогенетические механизмы развития ДР и формирования при данной патологии сосудистых нарушений, выявить клинические и патофизиологические типы течения ДР, разработать схему ее патогенетического развития с учетом выявленных особенностей.

4. Разработанные диагностические критерии, методы и дифференциальная система диагностики позволяют повысить эффективность выявления ранних стадий ДР, определить тип ее течения и вероятность манифестации.

4.1. Разработан метод цифрового анализа состояния сосудов глазного дна для диагностики ранних стадий ДР, чувствительность и специфичность метода составляют 96,6% и 95% соответственно.

4.2. Для проведения дифференциальной диагностики ранних стадий ДР разработан метод, включающий цифровой анализ сосудов глазного дна и исследование эндотелиальных факторов, диагностическая ценность метода составляет 93,7%.

4.3. Выявлен информативный критерий для оценки вероятности прогрессирования ДР, который свидетельствует, что при средней величине асимметричного угла ветвления сосудов на глазном дне равной или более 75° вероятность прогрессирования ДР увеличивается в 1,8 раза.

4.4. Разработан высокоинформативный диагностический алгоритм, который свидетельствует, что при одновременном повышении уровня коагуляционной активности СЖ и концентрации в ней глюкозы, хотя бы на одном глазу для

каждого из показателей или превышении суммарной асимметрии 75% диагностируются ранние стадии ДР и определяется высокая вероятность ее развития, разработана математическая модель алгоритма.

4.5. Для раннего выявления осложненного типа течения ДР с развитием оптической нейропатии разработан метод, основанный на исследовании активности ЩФ в СЖ (снижение ее активности <110 Ед/л), чувствительность и специфичность метода - 94,7% и 98,5% соответственно.

4.6. Выявлено, что вероятность осложненного течения ДР по тромботическому типу определяется особенностями и степенью структурно - функциональных сосудистых нарушений и выраженностью изменений локального коагуляционного гемостаза.

4.7. В качестве дополнительных диагностических критериев рекомендуется использовать показатели ЛДГ и ГТТ в СЖ, чувствительность - 82,3%, специфичность - 86,6%.

4.8. Разработанный диагностический комплекс позволяет прогнозировать характер течения ДР в 93,6%.

5. Подтверждена клиническая эффективность применения и установлены дополнительные механизмы лечебного действия сулодексида, эналаприла, пептидных биорегуляторов - ретиналамина, кортексина, эпیتالламина, статинов и солкосерила, ридостина, тиоктацида, которые позволяют включить их в комплекс проведения лечебно-профилактических мероприятий, начиная с ранних стадий ДР, и повысить их эффективность.

5.1. Выявлено позитивное влияние сулодексида на состояние эндотелия при ДР за счет коррекции выработки вазоактивных факторов (эндотелии, оксид азота) и стимуляции фибринолитической активности сосудистой стенки (t-РА), определена целесообразность его применения у пациентов с субклинической - препролиферативной стадиями ДР.

5.2. Установлено, что эналаприл снижает адгезивные свойства эндотелия, нормализует его вазорегулирующую функцию, стимулирует фибринолитическую активность сосудистой стенки и обуславливает регресс патологических нарушений состояния сосудов глазного дна у пациентов с ранними стадиями ДР, определена целесообразность применения ингибиторов АПФ с самых ранних стадий заболевания.

5.3. Выявлено, что ПБ оказывают корригирующее влияние на гормональный статус, функции эндотелия, уровень гемостатических потенциалов на локальном и системном уровнях и состояние локального метаболизма, наиболее выраженный эффект наблюдается при ранних стадиях ДР, показанием к применению ПБ в препролиферативной стадии ДР является наличие нормального или сниженного уровня ФАСЖ. Установлен дозозависимый антиоксидантный эффект эпیتالламина и определена целесообразность комбинированного применения эпیتالламина и ретиналамина с целью эффективной коррекции антиоксидантного и гемостатического потенциалов.

5.4. Установлено, что применение статинов и солкосерила позволяет улучшить функциональное состояние эндотелия (повысить его тромборезистентность),

восстановить эндотелийзависимую дилатацию и состояние сосудов (артериол) на глазном дне, нормализовать состояние метаболических процессов в тканях глаза.

5.5. Установлена целесообразность применения ридостина у пациентов с манифестной и препролиферативной стадиями ДР для коррекции интерферонового звена иммунной системы и содержания ИЛ-1 р.

5.6. Выявлено, что тиоктацид позволяет снизить активность гликолитических процессов, повысить антиоксидантную активность в тканях глаза и снизить потребление фосфорилированной глюкозы, повысить функциональную активность наружных слоев сетчатки и зрительного нерва.

6.1. Разработанные критерии дифференцированного применения плазмафереза рео- и иммунокорректирующей направленности позволяют получить наиболее высокий и стабильный лечебно-профилактический результат у пациентов с ДР за счет коррекции функционального состояния эндотелия, иммунных, метаболических, гемореологических и гемостатических нарушений на системном и локальном уровнях, за счет коррекции состояния сосудов глазного дна и регресса их патологических нарушений в 50% случаев при ранних стадиях ДР, повышения функциональной активности наружных слоев сетчатки.

6.2. Установлено, что применение внутримышечной КОКПЖ позволяет стабилизировать течение ДР в ранних стадиях - в 67%, в манифестной и препролиферативной стадиях - в 54,5% случаев. Профилактический эффект достигается за счет восстановления адгезивных свойств эндотелия и его вазорегулирующей функции, нормализации локальных метаболических нарушений и гемостаза. Показанием к проведению ретробульбарной трансплантации является наличие выраженных локальных нарушений метаболизма и гемостаза.

7. Разработанный оптимальный режим использования инфракрасного светодиодного излучения с частотой 10 Гц и временем экспозиции 10 минут позволяет быстро и эффективно проводить коррекцию локальных метаболических и гемостатических нарушений у пациентов с ранними стадиями ДР при проведении 7-8 процедур. Максимально эффективный и стабильный лечебно-профилактический результат получен при применении инфракрасного светодиодного излучения в комплексе с консервативным лечением.

8. Разработанный дифференцированный, патогенетически направленный лечебно-профилактический комплекс позволяет стабилизировать течение ДР у пациентов с риском прогрессирования в ранних стадиях - в 88,8%, в манифестной и препролиферативной стадиях ДР - в 70,6% случаев. Соблюдение системы показаний позволяет достичь высоких клинико-функциональных результатов.

Список работ, изобретений, информационных писем по теме диссертации

1. Изучение возможности трансплантации ткани поджелудочной железы в ретробульбарную клетчатку // Депонир. Рук. ВИНИТИ - 1990. (Соавт.: Шилкин Г.А., Скалецкий Н.Н., Кирсанова Л.А., Ярцева Н.С.)

2. Плазмаферез в лечении диабетической ретинопатии // Офтальмохирургия. - 1993. - № 3. - С.38-45 (Соавт.: Шилкин Г.А., Ярцева Н.С., Миронова Э.М)
3. Опыт ксенотрансплантации культуры островковых клеток поджелудочной железы при диабетической ретинопатии // Офтальмохирургия. -1993. - №4. - С.47-52.(Соавт.:Шилкин Г.А., Скалецкий Н.Н., Игнатенко С.Н., Ярцева Н.С.)
4. Гравитационный плазмаферез в лечении диабетической ретинопатии // Московскому медицинскому стоматологическому институту - 75 лет: Сб. науч. ст.-М., 1997.-С.259. (Соавт.: Шилкин Г.А., Ярцева Н.С, Королева А.И.)
5. Ксенотрансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы больным с диабетической ретинопатией //Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 4-й: Тез. докл.- М., 1997.- С. 144. (Соавт.: Шилкин Г.А., Ярцева Н.С, Скалецкий Н.Н., Королева А.И., Костина В.А.).
6. Применение плазмафереза в лечении диабетической ретинопатии // Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 4-й: Тез. докл.- М., 1997.- С.29. (Соавт.: Шилкин Г.А., Ярцева Н.С, Григорьянц Т.Н., Иванова З.Г., Королева А.И.).
7. Results of retrobulbar xenotransplantation of pancreatic islet cell culture in patients with diabetic retinopathy // Xith Cogress of the European Society of Ophthalmology. - Hungary, Budapest, 1997. - P.297. (Coauth.: Skaletsky N.N., Schilkin G.A., Yartseva N.S.)
8. Сравнительная оценка ретробульбарной и внутримышечной ксенотрансплантации островковых клеток поджелудочной железы больным с диабетической ретинопатией // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл.- М., 2000.- Часть 1.- С. 506. (Соавт.: Шилкин Г.А., Ярцева Н.С, Скалецкий Н.Н., Засорина Л.В., Королева А.И., Ланевская Н.И.)
9. Влияние ридостина на состояние интерферонового звена иммунной системы у больных с диабетической ретинопатией // Итоговая научная конференция по проблеме "Воспаление и реактивность организма", 22-я : Тез. докл.- М., 2000. - С. 22. (Соавт.: Ланевская Н.И., Королева А.И.)
10. Ретробульбарная трансплантация островковых клеток поджелудочной железы больным с диабетической ретинопатией // Итоговая научная конференция по проблеме "Воспаление и реактивность организма", 22-я: Тез. докл.- М., 2000. - С. 21. (Соавт.: Ланевская Н.И., Королева А.И.)
11. Сравнительная оценка внутримышечной и ретробульбарной ксенотрансплантации островковых клеток поджелудочной железы при диабетической ретинопатии // Современные аспекты сосудисто-эндокринных заболеваний органа зрения: диагностика, профилактика, способы лечения: Международная конференция, 1-я Материалы. - Киев, 2000. - № 4. - С. 91-93. (Соавт.: Шилкин Г.А., Скалецкий Н.Н., Ярцева Н.С, Засорина Л.В., Ланевская Н.И., Сафронова Е.Н.)
12. Влияние ксенотрансплантации культуры островковых клеток поджелудочной железы на уровень концентрации глюкозы в слезной жидкости и состояние гемостаза у больных с диабетической ретинопатией // Патогенетически обоснованные технологии профилактики, лечения и

- реабилитации в офтальмохирургии: I Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра сибирского отделения РАМН. - Иркутск. - 2000. - С.91-93. (Соавт.: Шилкин Г.А., Скалецкий Н.Н., Ярцева Н.С., Засорина Л.В., Ланевская Н.И., Сафронова Е.Н.)
13. Гормональный статус и гемостатический потенциал у больных с ранними стадиями диабетической ретинопатии //Офтальмохирургия.-2002.-№4.-С 37-40.(Соавт.: Шилкин.Г.А., Ланевская Н.И., Тенедиева В.Д., Анциферова Н.Г.)
 14. Биомеханические характеристики сосудов для цифрового анализа изображений глазного дна // Биомеханика глаза, III семинар: сборник трудов. - М., 2002. - С. 18-30. (Соавт.: Ильясова Н.Ю., Куприянов А. В., Шилкин Г.А., Ланевская Н.И.)
 15. Маркеры ранних стадий диабетической ретинопатии // Известия РАН - 2002. -№6. - С. 705-709. (Соавт.: Ланевская Н.И., Анциферова Н.Г.)
 16. Применение пептидных биорегуляторов у больных с начальными стадиями диабетической ретинопатии // Офтальмохирургия - 2003. - № 4. - С. 33-39. (Соавт.: Трофимова СВ., Шилкин Г.А., Хавинсон В.Х., Тенедиева В.Д., Анциферова Н.Г., Ланевская Н.И.)
 17. Активность щелочной фосфатазы в слезной жидкости у больных с сахарным диабетом, как критерий диабетической оптической нейропатии // Патогенетически ориентированные подходы в диагностике, лечении и профилактике глазных заболеваний - Хабаровск, 2003. - С. 295-297. (Соавт. Шилкин. Г.А., Иойлева Е.Э., Ланевская Н.И.)
 18. Оптимизация диагностики сосудистой патологии глазного дна // Юбилейный симпозиум. Актуальные проблемы офтальмологии: Тез. докл. - М., 2003.- С.343-344. (Соавт.: Бранчевский С.Л., Ильясова Н.Ю., Храмов А.Г., Ланевская Н.И.)
 19. Инфракрасное светодиодное излучение в офтальмологии // Биомедицинские технологии - 2003. - №1. - С.10-15. (Соавт.: Шилкин Г.А., Илларионов В.Е., Руднева М.А., Колединцев М.Н., Ланевская Н.И.)
 20. Система цифрового анализа для диагностики сосудистой патологии глазного дна // Вестн. офтальмологии. - 2003. - №5. - С. 37-40. (Соавт.: Бранчевский С.Л., Ильясова Н.Ю., Храмов А.Г.)
 21. Коагуляционная активность слезной жидкости и концентрации в ней глюкозы как критерий диагностики и прогноза развития ранних стадий диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмологии - 2003. - №6. - С. 27-29. (Соавт.: Шпак А.А., Руднева М.А., Панкова О.П., Ланевская Н.И.)
 22. Применение цитомединов у больных с ранними стадиями ДР // Терапевтические методы лечения в офтальмологии: Материалы научно-практической конференции. - Саратов. - 2003 - С.76-78.(Соавт.: Федорова Т.Н., Трофимова СВ., Пименов И.В., Ланевская Н.И.)
 23. Влияние сулодексиды на состояние эндотелиальной дисфункции Терапевтические методы лечения в офтальмологии: Материалы научно-практической конференции. - Саратов. - 2003. - С.78-80. (Соавт.: Шилкин Г.А., Ланевская Н.И.)

24. Метод диагностики ранних стадий диабетической ретинопатии // Окулист. - №10. - 2003. - С.22-23. (Соавт. Шпак А.А., Шилкин Г.А., Руднева М.А., Панкова О.П., Бранчевский С.Л., Ильясова Н.Ю., Ярцева Н.С., Григорьянц Т.Н., Ланевская Н.И.)
25. Определение параметров русла сосудов с использованием трехмерного локального преобразования // Компьютерная оптика. - 2003. - №25. - С.154-158. (Соавт. Ильясова Н.Ю., Куприянов А.В., Храмов А.Г., Малафеев А.М., Титова О.А.)
26. Возможности цифрового анализа состояния сосудов глазного дна и исследования эндотелиальных факторов в диагностике ранних стадий диабетической ретинопатии // «Современные возможности диагностики и лечения витрео-ретиальной патологии»: Материалы научно-практ. конф., посвященной 60-летию Российской академии медицинских наук.- Москва, 2004. - С.98-101. (Соавт. Шпак А.А., Шилкин Г.А., Руднева М.А., Панкова О.П., Бранчевский С.Л., Ильясова Н.Ю., Ярцева Н.С., Григорьянц Т.Н., Ланевская Н.И.)
27. Вероятность развития тромбоза вен сетчатки у больных с диабетической ретинопатией // «Современные возможности диагностики и лечения витрео-ретиальной патологии»: Материалы научно-практической конференции, посвященной 60-летию Российской академии медицинских наук.- Москва, 2004. - С. 318-320. (Соавт.: Соколов Е.И.)
28. Влияние ксенотрансплантации островковых клеток поджелудочной железы на патогенетические механизмы развития и течение диабетической ретинопатии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. -2004. - №1. - С.30-36. (Соавт.: Скалецкий Н.Н.)
29. Measuring Biomechanical Characteristics of Blood Vessels for Early Diagnostics of Vascular Retinal Pathologies // 7 th International Conference of Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention. (MICCAI 2004 - Conference), Rennes - Saint Malo, France, 2004. (Coauth.: Ilyasova N.Yu, Kupriyanov A.V. Ananin M.A.)
30. Плазмаферез как лечебно-профилактический метод ранних стадий диабетической ретинопатии // Международная конференция, посвященная проблемам пролиферативного процесса в глазах детей и взрослых при различной офтальмопатологии, 3-я. - Москва, 2004.- С. 68-69 (Соавт.: Соколов Е.И., Шилкин Г.А.)
31. Диагностика ранних стадий диабетической ретинопатии // Международная конференция, посвященная проблемам пролиферативного процесса в глазах детей и взрослых при различной офтальмопатологии, 3-я. - Москва, 2004.- С. 72-73 (Соавт.: Шпак А.А., Шилкин Г.А., Руднева М.А., Панкова О.П., Бранчевский С.Л., Ильясова Н.Ю., Ярцева Н.С., Ланевская Н.И.)
32. Функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки при диабетической ретинопатии и факторы, участвующие в развитии его патологических нарушений // Объединенный научный журнал. - №16.- 2004. - С. 83-87.

33. Патогенетические механизмы развития диабетической ретинопатии // Окулист. - №1/2. - 2004. - С. 20-21. (Соавт.: Шилкин Г.А., Ярцева Н.С., Ланевская Н.И.)
34. Влияние цитомединов на гемостатический и антиоксидантный потенциалы у больных с ранними стадиями диабетической ретинопатии // Экспериментальная клиническая фармакология. - № 5. - С. 25-27. (Соавт.: Федорова Т.Н., Трофимова С.В., Пименов И.В., Ланевская Н.И.)
35. Особенности колориметрической картины диска зрительного нерва при диабетической оптической нейропатии // Офтальмохирургия и терапия.- 2004. - Принято в печать (Соавт.: Иойлева Е.Э.)
36. Оптимизация диагностики ранних стадий диабетической ретинопатии // «Актуальные проблемы охраны здоровья населения в современных условиях»: Материалы научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Академика АМН, профессора А.А. Минха. - Москва, 2004.- С. 16-18. (Соавт.: Шилкин Г.А., Ярцева Н.С., Ланевская Н.И.)
37. The Development of Computer Method for Studies of the Retinal Image Pathologies // «Распознавание образов и анализ изображений: новые информационные технологии»: Международная конференция, 7-я: Материалы. - Санкт-Петербург. - 2004. - С.18-20 (Coauth.: Pyasova N.Yu, Kupriyanov A.V. Ananin M.A., Adamenko I.N.)
38. Информационное письмо №1 - Метод цифровой обработки изображений глазного дна // М., 2003.- 14с. (Соавт.: Мошетова Л.К., Ющук Н.Д., Цыганов Д.И., Систер В.Г., Бранчевский С.Л., Ильясова Н.Ю., Павлова Ю.А.)
39. Способ лечения диабетической ретинопатии. - Патент РФ на изобретение № 2069563 от 27.11.96.
40. Устройство для введения разноименных препаратов. - Патент РФ на изобретение № 2077343 от 20.04.97.
41. Способ диагностики ранних стадий диабетической ретинопатии. - Патент РФ на изобретение № 2203500 от 27.04.03
42. Комплекс диагностики заболеваний глазного дна. - Свидетельство на полезную модель № 29660 от 27.05.03.
43. Способ диагностики сосудистой патологии глазного дна. - Подана заявка на изобретение № 2003106128 от 05.03.03.
44. Способ диагностики ранних стадий диабетической ретинопатии. - Патент РФ на изобретение № 2235496 от 10.09.04.
45. Способ диагностики хронической диабетической нейропатии зрительного нерва. - Положительное решение о выдаче Патента РФ от 23.04.04 по заявке на изобретение № 2003110209 от 10.04.03.
46. Способ диагностики ранней диабетической оптической нейропатии - Положительное решение о выдаче Патента РФ от 21.04.04 по заявке на изобретение № 2003110210 от 10.04.03.
47. Способ дифференциальной диагностики ранних стадий диабетической ретинопатии - Заявка на изобретение № 2004117575 от 10.06.04.

№ 17755

РНБ Русский фонд

2005-4

15507