

УДК 616-08-039.11

Семенко В.В.¹, Сердюк В.Н.¹, Савицкий И.В.²¹ Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница, Днепр, Украина² Одесский национальный медицинский университет, Одесса, УкраинаSemenko V.¹, Serdyuk V.¹, Savytskiy I.²¹ Dnepropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital, Dnepr, Ukraine² Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Метаболическая коррекция непролиферативной диабетической ретинопатии легкой степени

Metabolic correction of light degree nonproliferative diabetic retinopathy

Резюме

Диабетическая ретинопатия является одним из основных осложнений сахарного диабета, которое может привести к потере зрения.

Цель. Изучить особенности течения непролиферативной диабетической ретинопатии легкой степени на фоне лечения аргинином на основании данных исследования клинических и биохимических показателей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 108 пациентов (216 глаз) с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» в возрасте от 45 до 60 лет. Из них 56 мужчин и 53 женщины. В исследование включены пациенты с непролиферативной стадией диабетической ретинопатии легкой степени без признаков клинически значимого макулярного отека. Тяжесть заболевания определялась по критериям ETDRS Final Retinopathy Severity Scale (for Individual Eyes) и соответствовала уровням 14, 15, 20 и 35 (Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy ETDRS Report Number).

В ходе нашего исследования были получены следующие результаты. Установлены статистически значимые различия показателей фактора Виллебранда, эндотелина-1 и NO-синтазы в зависимости от степени тяжести по ETDRS (14, 15, 20 и 35-го уровней). В результате терапии аргинином отмечена статистически значимая нормализация показателей фактора Виллебранда, эндотелина-1 и NO-синтазы ($p < 0,001$). Согласно данным, полученным в результате исследования, отмечается улучшение показателей гликозилированного гемоглобина на фоне приема аргинина (I группа – $p < 0,05$; II группа – $p < 0,001$; III группа – $p < 0,01$). Проведенное лечение аргинином привело к снижению показателей артериального давления у пациентов и приближению их к значениям нормы. Применение аргинина позволило стабилизировать клиническое течение диабетической ретинопатии, о чем свидетельствует отсутствие отрицательной динамики у пациентов на фоне приема данного препарата.

Ключевые слова: непролиферативная диабетическая ретинопатия, уровни ETDRS, гликозилированный гемоглобин, фактор Виллебранда, эндотелин-1, NO-синтаза, метаболическая коррекция, аргинин.

Abstract

Diabetic retinopathy is one of the major complications of diabetes mellitus which can lead to loss of vision.

Goal. To study the features of the course of non-selective diabetic retinopathy of mild degree with the background of arginine treatment on the basis of clinical and biochemical data.

Materials and methods. The study involved 108 patients (216 eyes) diagnosed with type 2 diabetes mellitus, aged 45 to 60 years. Of these, 56 men and 53 women. The study included patients with non-proliferative stage of mild diabetic retinopathy without signs of clinically significant macular edema. The severity of the disease was determined by the criteria of ETDRS Final Retinopathy Severity Scale (for Individual Eyes) and corresponded to levels 14, 15, 20 and 35 [Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy ETDRS Report Number].

During the course of our study, the following results were obtained. Statistically significant differences in the parameters of Willebrand factor, endothelin-1 and NO-synthase were found depending on severity level according to ETDRS (14, 15, 20 and 35 levels). As a result of arginine therapy, statistically significant normalization of parameters of Willebrand factor, endothelin-1 and NO-synthase ($p < 0.001$) was noted. According to the data obtained as a result of the study, there was an improvement of the glycosylated hemoglobin levels with the background of arginine (Group I – $p < 0.05$, IIth group – $p < 0.001$; III group – $p < 0.01$). Treatment with arginine led to a decrease of blood pressure among patients and their approximation to the values of the norm. The using of arginine allowed to stabilize the clinical course of diabetic retinopathy, as evidenced by the absence of negative dynamics among patients taking this drug.

Keywords: non-proliferative diabetic retinopathy, ETDRS levels, glycosylated hemoglobin, Willebrand factor, endothelin-1, NO synthase, metabolic correction, arginine.

■ ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из основных осложнений сахарного диабета (СД), которое может привести к потере зрения. На долю данной патологии приходится около 70% от общего числа заболеваний, приводящих к слепоте и, соответственно, инвалидизации населения [1, 2]. Известно, что при СД 1-го типа в 25% случаев диабетическая ретинопатия диагностируется через 5 лет от начала заболевания, через 10 лет – у 60% и у 80% пациентов спустя 15 лет [3]. При СД 2-го типа на момент постановки диагноза данное осложнение проявляется у 15–30% пациентов, через 10 лет – от 50 до 85% пациентов и в 90% случаев и более – спустя 30 лет [4]. Также следует обратить внимание на то, что сахарный диабет 2-го типа составляет примерно 90% от общего количества пациентов, страдающих данным заболеванием [2].

Опасность диабетической ретинопатии заключается в том, что длительное время у пациентов отсутствуют жалобы на ухудшение зрения и, соответственно, прогрессирование болезни остается незамеченным [5].

Коррекция сосудистой патологии является одним из важных направлений лечения ДР. Одним из ключевых звеньев нарушения сосудистой системы при СД является дисфункция эндотелия [6]. В литературных источниках существует ряд клинических и экспериментальных исследований, которые связывают нарушение эндотелия и эластических свойств

артерий с развитием сосудистых осложнений диабета [7, 8]. К развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) приводит нарушение синтеза оксида азота (NO), который играет важную физиологическую роль, обладая широким спектром биорегуляторных эффектов [9, 10]. NO в поддержке сосудистого гомеостаза регулирует тонус сосудов, пролиферацию и апоптоз, оксидативные процессы, имеет ангиопротекторные свойства. Также он является периферическим вазодилататором [10]. Главный субстрат для синтеза NO – аргинин [11–14]. Исходя из этого, для коррекции ЭД при сахарном диабете необходима именно эта аминокислота, из которой эндотелий сможет синтезировать необходимые вещества [15].

Выбор правильной тактики медикаментозного, лазерного или хирургического лечения офтальмологических осложнений у пациентов с СД основывается на степени их выраженности, преимущественно со стороны сетчатки глаза, стадии диабетической ретинопатии (ДРП). Первыми проявлениями диабетической ретинопатии являются микроаневризмы, интравитреальные микрогеморрагии, твердые и мягкие экссудаты. Все перечисленное является следствием микроангиопатии сосудов сетчатки и сосудистой оболочки. Поражение сосудистой стенки приводит к образованию микроаневризм, мешковидных выпячиваний стенки капилляров округлой формы с гладкими краями размерами до 125 мкм, развитию интравитреальных микрогеморрагий, чаще всего имеющих вид «язычков пламени», с локализацией в слое нервных волокон и размерами, превышающими микроаневризму. Важно отметить, что наличие именно этих двух признаков рассматривается как вероятность прогрессирования ДРП. Микрососудистые поражения, проявляющиеся окклюзией их капиллярных секторов, приводят к образованию зон острого нарушения кровообращения (инфаркта) в виде мягких экссудатов: «ватобразных», белого цвета с нечеткими границами. В результате нарушения проницаемости сосудистой стенки и «пропотевания» плазмы образуются твердые экссудативные очаги белого или светло-желтого цвета с четкими границами [16]. В случае появления описанных нарушений в макулярной области формируется так называемая диабетическая макулопатия с развитием отека и угрозой потери центрального зрения. Наиболее полная клиническая классификация диабетического макулярного отека с учетом патогенетических механизмов представлена Н.В. Пасечниковой и В.А. Науменко в 2009 г. [17].

Принципиально важными являются своевременная диагностика и при необходимости соответствующая коррекция метаболических нарушений для снижения риска прогрессирования заболевания. По нашему мнению, наиболее информативную и полную характеристику исследуемой патологии дает классификация ETDRS, признанная «золотым стандартом» диагностики диабетических ретинопатий [18, 19]. По уровням проведено описание формы и стадии диабетической ретинопатии, систематизированы клинические характеристики, выработаны критерии быстрого прогрессирования ДР. Уделяется большое внимание таким диагностическим признакам, как сегментарное расширение венул, количество микрогеморрагий и микроаневризм, количество мягких и твердых экссудатов, а также интравитреальные микрососудистые аномалии [19]. Важным для объективизации оценки характера течения ДРП и результатов лечения, особенно у пациентов с начальными формами

заболевания, является наличие в классификации четких критериев определения степени тяжести. Этим требованиям наиболее соответствуют классификации Американской диабетической ассоциации (2002 г.) [20] и ETDRS [18].

Учитывая данные литературы о значении нарушений сосудистого эндотелия при диабетических ретинопатиях и возможности их медикаментозной коррекции, мы сочли целесообразным провести исследование по определению эффективности аргинина у пациентов с СД и ранними проявлениями ДРП. С целью оценки прогрессирования ДРП были выбраны критерии, разработанные фундаментальным исследованием ETDRS в силу их наиболее полной характеристики пошаговых уровней изменений, представленных в баллах [18].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

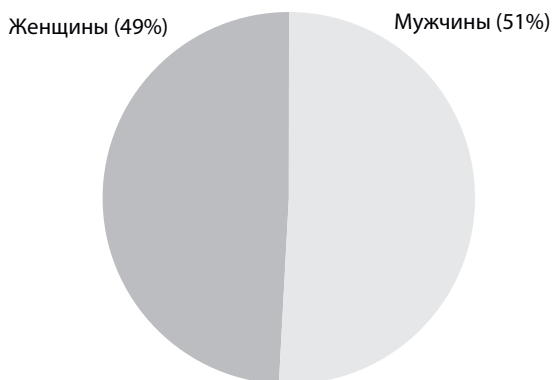
Изучить особенности течения непролиферативной диабетической ретинопатии легкой степени на фоне лечения аргинином на основании данных исследования клинических и биохимических показателей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 108 пациентов (216 глаз) с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» в возрасте от 45 до 60 лет. Из них 56 мужчин и 53 женщины (см. рисунок).

У большинства пациентов (95 человек – 88%) наблюдалась эметропическая рефракция. У 9 пациентов (8,3%) определялась миопическая рефракция, из них у 5 человек – миопия слабой степени, у 4 – миопия средней степени. У 4 пациентов (3,7%) – гиперметропическая рефракция слабой степени. Острота зрения всех пациентов указана с коррекцией.

В исследование включены пациенты с непролиферативной стадией ДР легкой степени без признаков клинически значимого макулярного отека. Тяжесть заболевания определялась по критериям ETDRS Final Retinopathy Severity Scale (for Individual Eyes) и соответствовала уровням 14, 15, 20 и 35 (Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy ETDRS Report Number 12) [18].



Пол пациентов

Критерии включения: наличие единичных интравитреальных микровазкулярных аномалий, микроаневризм и/или микрокровоизлияний, твердых и мягких экссудатов, локализующихся вне макулярной зоны. Указанные признаки ДР определяли в семи полях согласно модифицированной классификации Airlie House. По схеме указанной классификации локализация полей следующая: 1 – вокруг диска зрительного нерва (ДЗН), 2 – вокруг макулы, 3 – темпоральнее макулы, 4–7 – поля, тангенциальные к горизонтальной линии, проходящей между верхней и нижней частью ДЗН, и к вертикальной линии, проходящей через центр макулы [16].

Критериями исключения были признаки субклинического отека макулы или более выраженной его стадии [17], более развитой ДР (наличие новообразованных сосудов, пролиферации и др.), тромбоз или эмболия сосудов сетчатки, возрастная или другие типы макулодистрофии, перенесенные ранее травма глаза, вмешательства на сетчатке, в том числе любые виды лазеркоагуляции, витреоретинальные операции, астероидный гиалоидоз.

Согласно оценке тяжести по ETDRS Final Retinopathy Severity Scale (for Individual Eyes) пациенты соответствовали уровням тяжести 14, 15, 20 и 35.

Все пациенты были разделены на основную и контрольную группы. Пациентам основной группы назначен 4,2%-й раствор аргинина внутривенно по 100 мл 1 раз в сутки 10 дней с последующим переходом на раствор для перорального применения по 5 мл 3 раза в сутки на протяжении 4 нед. [21, 22].

На основании проведенных исследований артериального давления и уровня гликозилированного гемоглобина группы были сформированы так, чтобы в каждой из групп 50% пациентов получали аргинин и у 50% пациентов не проводилась никакая метаболическая терапия.

При исследовании уровня артериального давления (АД) на первом этапе исследования выявлено, что у 70 пациентов АД находится в пределах 130–139/85–95 (высокое нормальное АД), а у 38 пациентов – 140–159/90–99 (гипертензия I степени (мягкая АГ)) [23].

На первом этапе в начале исследования перед курсом лечения аргинином всем пациентам выполнены: визометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия. Визометрию проводили с помощью таблиц Головина – Сивцева, опто типов Поляка. Биомикроскопию осуществляли на щелевой лампе PS-615 фирмы Торсон (Япония). Для осмотра периферических отделов сетчатой оболочки использовали линзу Гольдмана. Тонометрию выполняли аппланационным тонометром Маклакова. Для осмотра глазного дна применяли прямой и непрямой бинокулярный офтальмоскоп фирмы Keeler (Англия).

Биохимическое исследование эндотелина-1 в сыворотке крови осуществляли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов фирмы DRG (Германия), эндотелиальной NO-S – спектрофотометрическим методом. Уровень фактора Виллебранда определяли фотоэлектроколориметрическим методом по ристоцитиновому времени.

Исследование динамики АД выполняли по стандартному протоколу – дважды в сутки. Эндокринологический и соматический статус пациентов, участвующих в данном исследовании, был скорректирован

с помощью препаратов, стабилизирован и контролировался соответствующими специалистами.

Повторное исследование гликозилированного гемоглобина проводилось через 3 месяца после начала исследования.

Через 6 месяцев после начала исследования было проведено полное обследование, включая повторное определение уровней тяжести ДР по ETDRS у пациентов без метаболического лечения и на фоне приема аргинина. В это же время параллельно проводилось исследование биохимических показателей состояния эндотелия.

Для статистической обработки данных использовались следующие программы: IBM SPSS 19.0, Matlab 7.

В качестве описательной статистики использовались выборочное среднее (M) и среднеквадратическое стандартное отклонение (σ), если ряды количественных данных не отличались по распределению от нормального, проверка на нормальность проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка как наиболее чувствительного и мощного.

Если ряды количественных данных по распределению отличались от нормального или данные были представлены в порядковой шкале, то в качестве описательной статистики использовались медиана и квартили. Для качественных данных в качестве описательной статистики были использованы доли признака и 95%-е доверительные интервалы, что рассчитываются с помощью метода углового преобразования Фишера [24].

Попарные статистические сравнения средних для рядов количественных данных, каждый из которых не отличался от нормального распределения, осуществлялись с помощью критерия Стьюдента с двухсторонней критической областью для независимых выборок.

Анализ сдвига значений переменной у тех же пациентов на разных этапах проводили с помощью критерия Стьюдента с двухсторонней критической областью для зависимых выборок.

Для сравнения двух эмпирических распределений категориальных данных использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для сравнения качественных дихотомических данных использовался критерий «Угловое преобразование Фишера» с поправкой Йейтса (Yates), при этом значение его статистики обозначалось как T .

Для исследования степени взаимосвязи между переменными, одна из которых имела количественный, а другая – порядковый характер, использовали корреляционный анализ по Кендалу с поправкой на связанные ранги (одинаковые значения порядковой переменной).

Во всех случаях уровень статистической значимости обозначался как «р». Значимыми считались отличия на уровне $p < 0,05$, высокозначимыми – на уровне $p < 0,01$, очень высокозначимыми – на уровне $p < 0,001$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты клинических исследований представлены в табл. 1–4. В табл. 1 представлено распределение числа леченых и нелеченых пациентов (2 подгруппы по 54 пациента) по уровням ETDRS. По истечении 6 месяцев состояние пациентов, которые проходили курс лечения, по уровням ETDRS осталось без изменений. Это также подтверждается отсутствием значимых различий как между распределениями, так и

Таблица 1
Распределение по уровням тяжести ДР (согласно ETDRS) в начале исследования и в зависимости от проводимого лечения

Группы пациентов	Время изменения	Уровень 14–20	Уровень 35	Уровень 43	Значимые различия распределений и частот попарно
Леченные	Первый этап (до лечения)	12	42	0	–
	Через 6 мес.	12	41	1	
Нелеченные	Первый этап	12	42	0	$\chi^2=10,52; p=0,005$ $T_{43до-43после}=3,38, p=0,001$
	Через 6 мес.	7	38	9	

попарно между количеством пациентов на одном уровне до и после лечения. Напротив, в группе нелеченых изменилось как само распределение пациентов по уровням, что показывает критерий хи-квадрат с высоким уровнем значимости ($p=0,005$), так и особо обращает на себя внимание уровень 43, в котором количество пациентов высоко статистически значимо выросло в течение 6 месяцев от 0 (0,0%) до 9 (16,7%) пациентов. Следует отметить, что сами распределения значимо различаются, это свидетельствует о перегруппировке пациентов между уровнями ETDRS, причем на сторону ухудшения состояния.

В табл. 2 представлены средние выборочные и стандартные ошибки для каждой подгруппы до и после лечения, отдельно по уровням гликозилированного гемоглобина. Уровни значимости даны в следующем порядке: p_{ab} – уровень значимости различий между подвыборками

Таблица 2
Исследование динамики гликозилированного гемоглобина у пациентов без лечения и на фоне применения аргинина

Группы пациентов по уровням гликозилированного гемоглобина	Среднее значение до лечения ($M \pm m$)	Среднее значение через 3 месяца ($M \pm m$)	Уровень статистической значимости различий – p
I группа	1 a: 6,202±0,059	1 c: 5,952±0,045	$p_{ab}=0,794$ $p_{ac}=0,015$ $p_{bd}=0,983$
	2 b: 6,132±0,055	2 d: 6,145±0,059	
II группа	1 a: 7,020±0,027	1 c: 6,855±0,029	$p_{ab}=0,238$ $p_{ac}=0,0001$ $p_{bd}=0,240$
	2 b: 6,964±0,037	2 d: 7,032±0,028	
III группа	1 a: 7,922±0,044	1 c: 7,718±0,016	$p_{ab}=0,270$ $p_{ac}=0,0038$ $p_{bd}=0,843$
	2 b: 7,848±0,032	2 d: 7,841±0,843	

Примечания:

I-я группа – HbA1c ≤6,5 (28 пациентов);

II-я группа – HbA1c – 6,6–7,5 (48 пациентов);

III-я группа – HbA1c ≥7,6 (32 пациента);

1 a – 1-я подгруппа до проведения метаболической коррекции с помощью аргинина;

1 c – 1-я подгруппа после проведения метаболической коррекции с помощью аргинина;

2 b – 2-я подгруппа (без проведения метаболической коррекции) – начальный этап исследования;

2 d – 2-я подгруппа (без проведения метаболической коррекции) – повторное исследование.

1 и 2 до лечения. Отсутствие существенных числовых значений и статистических различий свидетельствует об однородности выборок. В данном случае применялся критерий Стьюдента для независимых выборок. P_{ac} и p_{bd} – это уровни статистической значимости различий (соответственно для леченой (p_{ac}) и нелеченой (p_{bd}) подгрупп), полученных в результате применения критерия Стьюдента для зависимых выборок, поскольку нас интересовали вероятные сдвиги в значениях исследуемого признака вследствие проведенного лечения.

Следует отметить отсутствие значимых исходных различий по уровню артериального давления между подгруппами, у пациентов которых проводилось или не проводилось лечение, что подтверждает их гомогенность. Наличие высокозначимых статистических различий значений в подгруппах через три месяца после лечения свидетельствует о наличии клинического эффекта проведенного лечения аргинином (табл. 3). В подгруппе нелеченых такого сдвига не наблюдается (при втором измерении по отношению к первому).

Для исследования взаимосвязи уровня гликозилированного гемоглобина и уровней тяжести ETDRS (табл. 4) использовали коэффициент корреляции τ Кендалла, поскольку один из рядов данных у нас носит количественный характер (гликозилированный гемоглобин), а второй – порядковый (уровни ETDRS), при этом следует отметить наличие значительного количества связанных рангов, на которое при расчете данного коэффициента корреляции как раз вносится поправка.

Таблица 3
Характеристика АД пациентов без лечения и на фоне применения аргинина

Группы пациентов по уровням артериального давления	Параметр	Среднее значение до лечения ($M \pm m$)	Среднее значение через 3 месяца ($M \pm m$)	Уровень статистической значимости различий – p
I группа (2 подгруппы по 35 пациентов)	САД	1 а: 134,516 \pm 0,305	1 с: 130,160 \pm 0,365	$p_{ab}=0,842$ $p_{ac}=2,6 \times 10^{-10}$ $p_{bd}=0,953$
		2 б: 134,611 \pm 0,362	2 д: 133,905 \pm 0,294	
	ДАД	1 а: 86,913 \pm 0,176	1 с: 83,963 \pm 0,151	$p_{ab}=0,517$ $p_{ac}=2,3 \times 10^{-14}$ $p_{bd}=0,847$
		2 б: 87,057 \pm 0,133	2 д: 87,095 \pm 0,144	
II группа (2 подгруппы по 19 пациентов)	САД	1 а: 149,822 \pm 0,516	1 с: 142,383 \pm 0,282	$p_{ab}=0,067$ $p_{ac}=9,26 \times 10^{-14}$ $p_{bd}=0,00992$
		2 б: 149,448 \pm 0,399	2 д: 150,984 \pm 0,329	
	ДАД	1 а: 94,469 \pm 0,190	1 с: 90,152 \pm 0,171	$p_{ab}=0,407$ $p_{ac}=1,45 \times 10^{-12}$ $p_{bd}=0,191$
		2 б: 94,689 \pm 0,190	2 д: 94,382 \pm 0,193	

Примечание:

1 а – 1-я подгруппа до проведения метаболической коррекции с помощью аргинина;

1 с – 1-я подгруппа после проведения метаболической коррекции с помощью аргинина;

2 б – 2-я подгруппа (без проведения метаболической коррекции) – начальный этап исследования;

2 д – 2-я подгруппа (без проведения метаболической коррекции) – повторное исследование.

Таблица 4
Корреляция между показателями гликозилированного гемоглобина и уровнями тяжести ДР (по ETDRS)

Анализируемые связи между показателями гликозилированного гемоглобина и уровнями тяжести ДР (по ETDRS)	Количество пациентов	Коэффициент корреляции Кендалла	p
Гликозилированный гемоглобин и уровень тяжести ДР у пациентов, которые в дальнейшем получали аргинин	54	+0,577	<0,001
Гликозилированный гемоглобин и уровень тяжести ДР у пациентов, которые в дальнейшем не получали аргинин	54	+0,574	<0,001
Гликозилированный гемоглобин и уровень тяжести ДР у пациентов после лечения аргинином	54	+0,571	<0,001
Гликозилированный гемоглобин и уровень тяжести ДР у пациентов без лечения аргинином	54	+0,592	<0,001

Из результатов, приведенных в табл. 4, следует, что до лечения в обеих группах пациентов наблюдались практически одинаковые коэффициенты корреляции, что и должно было обеспечиваться условием гомогенности. После лечения аргинином коэффициент корреляции, то есть связь между уровнем гликозилированного гемоглобина и уровнем тяжести ДР, незначительно, но уменьшился. В то же время у не леченных аргинином пациентов коэффициент корреляции, наоборот, несколько вырос, что может свидетельствовать о том, что более тесная связь

Таблица 5
Результаты исследования биохимических показателей функционального состояния эндотелия на первом этапе исследования. Сравнение по уровням тяжести ДР (согласно ETDRS)

Биохимические показатели	Уровень 14–20, 24 человека	Уровень 35, 84 человека	Статистическая значимость различий по критерию Стьюдента
ФВ	104,071±1,131	109,408±0,561	<0,001
Э1	0,268±0,010	0,382±0,007	<0,001
eNO-синтаза	0,728±0,013	0,584±0,006	<0,001

Таблица 6
Второй этап. Результаты исследования биохимических показателей функционального состояния эндотелия. Сравнение по уровням тяжести ДР (согласно ETDRS)

Биохимические показатели	2-й этап без аргинина – уровень 14–20, 7 пациентов	2-й этап с аргинином – уровень 14–20, 12 пациентов	2-й этап без аргинина – уровень 35, 38 пациента	2-й этап с аргинином – уровень 35, 41 пациента	2-й этап без аргинина – уровень 43, 9 пациентов	2-й этап с аргинином – уровень 43, 1 пациент
ФВ	112,651±1,837	102,014±1,0 p ₁₂ ***	123,233±0,470	105,594±0,498 p ₃₄ ***	129,723±0,986	124
Э1	0,466±0,020	0,211±0,021 p ₁₂ ***	0,679±0,006	0,314±0,008 p ₁₂ ***	0,762±0,009	0,70
eNO-синтаза	0,574±0,015	0,768±0,014 p ₁₂ ***	0,476±0,008	0,685±0,007 p ₁₂ ***	0,384±0,021	0,44

Примечание: *** p<0,001.

обозначает, соответственно, и большую степень зависимости глазной патологии от уровня глюкозы в крови. При этом с точки зрения статистической значимости все коэффициенты корреляции высокозначимы.

Исследование биохимических показателей (фактора Виллебранда, эндотелина-1, eNO-синтазы) было проведено в начале исследования (табл. 5) и через 6 месяцев (табл. 6). Проводилось сравнение показателей функционального состояния эндотелия у пациентов с разными уровнями тяжести диабетической ретинопатии.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Как указывалось выше, на первом этапе лечения основным проявлением ДР у пациентов, включенных в исследование, было наличие микроаневризм/микрогеморрагий или твердых экссудатов не более чем в 1–3 полях согласно модифицированной классификации Airlie House [25]. У пациентов с уровнями 14, 15, 20 отмечались единичные проявления, причем определялся только один из признаков: либо микроаневризмы/микрокровоизлияния, либо твердые экссудаты, либо мягкие экссудаты. Пациентов с более выраженными изменениями на глазном дне (уровень 35) отмечали наличие более чем одного из перечисленных признаков в одном и более полей (до трех). Однако важно отметить, что они локализовались вне макулярной зоны и, соответственно, у пациентов не отмечали наличия макулярного отека и ухудшения остроты зрения. Так, средняя острота зрения на первом и конечном этапах исследования сохранялась в среднем $1,0 \pm 0,1$. На завершающем этапе исследования (через 6 месяцев) у части пациентов (10 человек) отмечено прогрессирование ДР, которое проявилось в увеличении количества микроаневризм/микрогеморрагий (основных критериев ухудшения состояния), диагностированных уже в 4-м или 5-м полях зрения, что соответствовало уровню 43 согласно оценке тяжести по ETDRS Final Retinopathy Severity Scale (for Individual Eyes). В основе описанных клинических изменений имеет место каскад патофизиологических нарушений, частью которого являются изучаемые биохимические показатели.

Также известно, что нарушение продукции оксида азота как причина эндотелиальной дисфункции является важным патогенетическим звеном в развитии сахарного диабета и артериальной гипертензии [25]. При этом важно отметить очевидную взаимосвязь и этих двух заболеваний. Литературные данные свидетельствуют о том, что нарушение функционирования эндотелия – неотъемлемая составляющая прогрессирования диабетической ретинопатии [26].

Это обусловлено в первую очередь подверженностью клеток эндотелия воздействию гипергликемии, окислительного стресса, гиперлипидемии. Влияние этих патогенетических факторов ведет к структурным и функциональным «поломкам» эндотелиоцитов, нарушению баланса выработки биологически активных веществ, которые в свою очередь регулируют тонус и функционирование сосудов, состояние гемостаза и межклеточное взаимодействие [27].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о значительном повышении содержания фактора Виллебранда (ФВ) (одного из основных маркеров дисфункции эндотелия) в крови пациентов через

6 месяцев от начала исследования. Данные изменения подтверждают прогрессирование эндотелиальной дисфункции у пациентов, страдающих ДР, что согласуется с данными литературных источников [26].

Также на втором этапе исследования выявлено увеличение уровня эндотелина-1, который также является маркером ЭД [28]. Данные изменения свидетельствуют об ослаблении вазодилатационного и преобладании вазоконстрикторного потенциала тонуса сосудов [29] у пациентов, страдающих диабетической ретинопатией.

Известно, что основной путь синтеза оксида азота (NO) – из аргинина с помощью фермента эндотелиальной NO-синтазы, обеспечивающей его выработку в оптимальном количестве для нормального функционирования сосудов. В результате нашего исследования выявлено снижение данного фермента у пациентов, страдающих ДР. Это в свою очередь свидетельствует о нарушении продукции NO.

Полученные нами данные показывают, что процессы эндотелиальной дисфункции прогрессируют уже на ранних стадиях диабетической ретинопатии. И важным аспектом является метаболическая коррекция ЭД на ранних этапах.

При этом следует обратить внимание на то, уровень фактора Виллебранда и эндотелина-1 в группе пациентов, у которых выявлен 35-й уровень ETDRS, значительно выше, чем у пациентов с 14, 15 и 20-м уровнями ETDRS, а активность eNO синтазы снижается в соответствии с повышением уровня тяжести диабетической ретинопатии. Это свидетельствует о том, что вышеуказанные уровни имеют не только свои офтальмологические признаки, являющиеся базовыми для классификации ETDRS, но и отличаются по содержанию и активности маркеров функционирования эндотелия. Иными словами, у пациентов с разными уровнями ETDRS в зависимости от уровня выявлена также разная степень прогрессирования дисфункции эндотелия. По нашему мнению, полученные результаты о характерном для каждого из уровней состоянии дисфункции эндотелия можно рассматривать как дополнительную информативную характеристику уровней тяжести ДР.

Проведенная метаболическая коррекция с помощью применения аргинина дала положительные результаты. У пациентов в результате проведенного лечения выявлена стабилизация диабетической ретинопатии.

Наблюдается положительная динамика изменения уровня гликозилированного гемоглобина у пациентов после приема аргинина. Выявленная тенденция направлена на снижение уровня данного показателя в среднем на 0,2–0,3%. Полученные результаты подтверждают данные, известные из литературных источников, о том, что применение аргинина снижает уровень гипергликемии и повышает чувствительность к инсулину [30].

Отмечается нормализация АД на фоне введения препарата. Ряд авторов отмечают, что диабетическая ретинопатия прогрессирует и при компенсации углеводного обмена, потому ее развитие нельзя объяснить только повреждающим действием гипергликемии. Отмечена роль артериальной гипертензии как весомого звена патогенеза ДР. Указано, что развитие артериальной гипертензии на фоне сахарного диабета 2-го типа повышает риск слепоты в 25 раз [31]. В связи с вышеуказанным,

наблюдаемая в ходе исследования нормализация АД в результате введения аргинина имеет клиническое значение в лечении диабетических ретинопатий и предотвращении потери зрения.

При исследовании биохимических маркеров выявлено следующее. У пациентов, которым была назначена метаболическая коррекция аргинином, наблюдается нормализация биохимических показателей: отмечается снижение уровня фактора Виллебранда, уровень эндотелина-1 также приближается к границам нормы. Выявлено повышение активности эндотелиальной NO-синтазы, что свидетельствует о нормализации образования оксида азота. Все выявленные различия являются статистически достоверными на уровне значимости $p < 0,001$.

Профилактика дальнейшего развития сосудистых нарушений, защита и поддержание функций эндотелия – одна из первостепенных задач лечения ДР на ранних стадиях, в ходе решения которой применение аргинина является эффективным средством коррекции.

■ ВЫВОДЫ

1. Установлены статистически значимые различия показателей фактора Виллебранда, эндотелина-1 и NO-синтазы в зависимости от степени тяжести по ETDRS (14, 15, 20 и 35 уровней).
2. В результате терапии аргинином отмечена статистически значимая нормализация показателей фактора Виллебранда, эндотелина-1 и NO-синтазы ($p < 0,001$).
3. Согласно данным, полученным в результате исследования, отмечается улучшение показателей гликозилированного гемоглобина на фоне приема аргинина (I группа – $p < 0,05$; II группа – $p < 0,001$; III группа – $p < 0,01$).
4. Проведенное лечение аргинином привело к снижению показателей артериального давления у пациентов и приближению их к значениям нормы.
5. Применение аргинина позволило стабилизировать клиническое течение диабетической ретинопатии, о чем свидетельствует отсутствие отрицательной динамики у пациентов на фоне приема данного препарата.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Shilova O.G. (2012) Novye aspekty patogeneza i lechenija diabeticheskoj retinopatii [New aspects of the pathogenesis and diabetic retinopathy treatment]. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*, no 4(44), pp. 75–84.
2. Moshetova L.K., Arzhimatova G.Sh., Stokov I.A., Jarovaja G.A. (2006) Sovremennaja antioksidantnaja terapija diabeticheskoj retinopatii [Modern antioxidant therapy of diabetic retinopathy]. *Klinicheskaja oftal'mologija*, vol. 7, no 1, pp. 36–38.
3. Folsom A. R., Rasmussen M. L. (2009) Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care*, vol. 22, pp. 1077–1083.
4. Karamanus B., Porta M., Songini M., Metelko Z. (2010) Different risk factors of microangiopathy in patients with type-2 diabetes mellitus of short versus long duration. *Diabetologia*, vol. 43, pp. 348–355.

5. Milen'kaja T.M., Bessmertnaja E.G., Aleksandrova V.K., Ishhenko I.M. (2003) Diabeticheskaja retinopatija i antioksidanty [Diabetic retinopathy and antioxidants]. *Saharnyj diabet*, no 2, pp. 30–34.
6. Kosobjan E.P., Jarek-Martynova I.Ja, Parfonov A.S., Shestakova M.V. (2012) Vazomotornaja funkcija jendotelija i jelastichnost' arterial'noj stenki u pacientov s saharnym diabetom 1-go tipa na raznyh stadijah diabeticheskoy retinopatii. [Vasomotor function of the endothelium and elasticity of the arterial vessels among patients with type 1 diabetes mellitus at different stages of diabetic retinopathy]. *Problemy jendokrinologii*, no 4, pp. 22–26.
7. Verma S., Buchanan M.R., Anderson T. J (2003) Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease. *Circulation*, vol. 108, pp. 2054–2059.
8. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. (2003) Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler Thromb Vascular Bio*, vol. 23, pp. 168–175.
9. Chatterjee A., Catravas J.D. (2008) Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul. Pharmacol*, vol. 49(4–6), pp. 134–140.
10. Gudyrev O.S., Radzhkumar D.S.R., Fajtel'son A.V., Pokrovskij M.V., Ruzhenkov V.A., Filippova O.V. (2012) Osteoprotektivnoe dejstvie L-arginina pri jeksperimental'nom osteoporoze [Osteoprotective action of L-arginine in experimental osteoporosis]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Medicina. Farmacija*, vol. 20/3, no 22(141), pp. 94–97.
11. Reutov V.P., Sorokina E.G., Ohotin V.E., Kosicyn N.S. (1997) *Ciklicheskie prevrashhenija oksida azota v organizme mlekopitajushhij* [Cyclic transformations of nitric oxide in the body of mammals]. M.: Nauka.
12. Bryan N.S., Bian K., Murad F. (2009) Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Frontiers in Bioscience*, no 14, pp. 1–18.
13. Babushkina A.V. (2009) L-arginin s tochki zrenija dokazatel'noj mediciny [L-arginine in terms of evidence-based medicine]. *Ukrains'kij Medichnij Chasopis*, no74 (XI/XII), pp. 43–48
14. Boger R.H. (2007) The pharmacodynamics of L-arginine. *J. Nutr.*, no 137. pp.1650–1655.
15. Lishnevskaja V. Ju. (2010) Jendotelial'naja disfunkcija: chto neobходимо znat' prakticheskomu vrachu? [Endothelial Dysfunction: What does practitioner need to know?]. *Zdorov'ja Ukrayiny*, no 7, pp. 2.
16. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs- An Extension of the Modified Airlie House Classification ETDRS Report Number 10 (1991). *Ophthalmology*, vol. 98, pp. 786–806.
17. Pasechnikova N.V., Naumenko V.A., Zborovskaja A.V. (2009) Klinicheskaja klassifikacija i taktika lazernogo lechenija bol'nyh s diabeticheskim makuljarnym otekom [Clinical classification and tactics of laser treatment of patients with diabetic macular edema]. *Odes'kij medichnij zhurnal*, vol. 116, no 6, pp. 77–79.
18. Fundus Photographic Risk Factors for Progression of Diabetic Retinopathy ETDRS Report Number 12 (1991). *Ophthalmology*, vol. 98, pp. 823–833.
19. Sydorova M.V. (2006) *Diabetyčna retynopatija. Patohenez, klinika, likuvannja* [Diabetic retinopathy. Pathogenesis, clinic, treatment]. SMP «AVERS».
20. American Diabetes Association. (2008) *Diabetes Care*. Suppl. 1.
21. Konopleva L.F., Andreev E.V. (2010) L-Arginin pri ishemicheskoy bolezni serdca: issledovanija prodolzhaetsja [L-Arginine in Ischemic Heart Disease: Studies continue]. *Therapia*, no 10 (51), pp. 64–68.
22. Monti L.D, Setola E., Lucotti P.C, Marrocco-Trischitta M.M., Comola M., Galluccio E., Poggi A., Mammì S., Catapano A.L., Comi G., Chiesa R., Bosi E., Piatti P.M. (2012) Effect of a long-term oral l-arginine supplementation on glucose metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, vol. 14, pp. 893–900.

23. Mostovyj Yu.M. (ed). (2017) *Suchasni klasyfikaciyi ta standarty` likuvannya zaxvoryuvan` vnutrishnix organiv* [Modern classifications and standards for the treatment of internal organ diseases]. 22-ge vy`d., pererob. Ky`yiv: Centr DZK (in Ukrainian).
24. Gubler E.V., Genkin A.A. (1973) *Primenenie neparametricheskikh kriteriev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyah* [Application of nonparametric criteria of statistics in biomedical researches]. L.: Medicina (in Russian).
25. Lapshina L.A., Kravchun P.G., Titova A.Ju., Glebova O.V. (2009) Znachenie opredelenija nitritov-nitratov kak markerov disfunkcii jendotelija pri serdechno-sosudistoj patologii. [The value of nitrite-nitrate determination as markers of endothelial dysfunction at cardiovascular pathology]. *Ukrains'kij medicnij chasopis*, no 6(74) XI – XII, pp. 49–53.
26. Shelkovnikova T.V, Tahchidi H.P., Kacadze Ju.L., Shishljannikova N.Ju. (2015) Nekotorye parametry gemostaza i jendotelial'noj disfunkcii u pacientov s diabeticheskim makuljarnym otekom na fone saharnogo diabeta 2 tipa [Some parameters of hemostasis and endothelial dysfunction in patients with diabetic macular edema on the background of type 2 diabetes]. Electronic journal. Available at: http://www.rusnauka.com/34_WP_2015/Medecine/7_181692.doc.htm (accessed 28.05.2018)
27. Quyyumi, A.A. (1998) Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am. J.Med*, no 105, pp. 325–395.
28. Bogomolova I.K., Mihno V.A. (2011) Izuchenie asimetricznogo dimetilarginina kak markera disfunkcii jendotelija pri saharnom diabete 1-go tipa u detej [Studying of asymmetric dimethylarginine as a marker of endothelial dysfunction with diabetes mellitus type 1 in children]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, vol. 26, no 3 (2), pp. 136–139.
29. Bondarenko O.N., Galstjan G.R., Anciferov M.B., Kuznecova T.V., Kobyljanskij A.G. (2002) Biologicheskaja rol' oksida azota pri saharnom diabete [The biological role of nitric oxide in diabetes mellitus]. *Saharnyj diabet*, no 2, pp. 56–63.
30. Aref'eva M. (2015) Perspektivy ispol'zovanija L-arginina u pacientov s saharnym diabetom ili vysokim riskom ego razvitija [Perspective for using L-arginine in patients with diabetes mellitus or high risk of its development]. *Praktichna angiologija*, no 3(70), pp. 41–43.
31. Vorob'eva I.V., Gigineishvili D.N. (2012) Rol' disfunkcii jendotelija v patogeneze diabeticheskoj retinopatii u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa. Obzor [The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic retinopathy (DR) in patients with diabetes mellitus type 2. Overview]. *Oftal'mologija*, no 9(3), pp. 9–13.

Поступила/Received: 10.09.2018
Контакты/Contacts: farmakod@ukr.net

КОКАРНИТ

Комплексный кардионейропротектор

Антиишемическое
Мембраностабилизирующее
Антиатеросклеротическое
Нейропротекторное
Регенераторное

Состав:

(лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций)

1 ампула препарата содержит:

Никотинамид – 20 мг
Коккарбоксилаза – 50 мг
Цианокобаламин – 0,5 мг
АТФ – 10 мг
Глицин – 100 мг

1 ампула растворителя содержит:

Лидокаина гидрохлорид
10 мг (0,5% р-р 2 мл)



ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА КОКАРНИТ:

- Невриты, невропатии (при сахарном диабете, токсические, посттравматические и др.)
- Невралгии различного происхождения
- Миалгии, ишиалгии
- Дорсалгии (остеохондроз позвоночника, радикулит, люмбагии и др.)
- ВСД, невроты

Находится в процессе перерегистрации

1. Проф. А. В. Курята. ГУ «Днепропетровская медицинская академия», «Эффективность КОКАРНИТА в комплексной терапии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани с поражением миокарда и проявлениями сердечной недостаточности», 2012 г.
2. Е.Л.Трисветова. «Гипертрофическая кардиомиопатия», 2008 г.
3. И.С. Карпов. «Заболевания периферической нервной системы», 2009 г.
4. Г.Г. Короленко, Л.А. Литвиненко. «Использование Коккарнита в комплексном лечении диабетической полинейропатии», УЗ «10 городская клиническая больница», Медицинские новости №3-2009, с.67-68. 2009 г.



www.worldmedicine.by

Производитель:

«World Medicine Limited», Great Britain

На правах рекламы. Лекарственное средство. Имеются противопоказания и побочные действия. В период беременности следует применять только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.