

О лечении диабетической ретинопатии

С.С. Ильенков, Д.Е. Вайник

Краевая офтальмологическая клиническая больница,
Красноярск

В патогенезе сосудистых поражений при сахарном диабете (СД), осложненном диабетической ретинопатией (ДР), лежат нарушения микрогемодинамики [7], повышение агрегации тромбоцитов по мере прогрессирования ДР [5]. СД сопровождается дисфункцией эндотелия сосудов, который продуцирует ряд вазоактивных факторов; нарушение соотношения между этими факторами сопровождается дисрегуляцией тонуса сосудов [2,10].

Препятствуют тромбообразованию инъекции гепарина [1,9], для улучшения кровоснабжения глаз применяются сосудорасширяющие препараты [8]. Однако назначение вазоактивных препаратов без оценки состояния интраокулярных сосудов может приводить к синдрому «обкрадывания» глаза за счет расширения общего объема сосудистого русла и перераспределения общего объема крови [4]. Применение гепарина требует постоянного лабораторного контроля, часто вызывает геморрагические осложнения [3].

В последнее время появились препараты (низкомолекулярные гепарины), имеющие существенные преимущества перед стандартным гепарином. Нами применен фраксипарин (№ 01775/26.03.90; «Санофи», Франция) в комплексном лечении ДР, изучена эффективность ксантинола никотината (№ 83/914/11) в зависимости от типа нейроваскулярной реакции (НВР) интраокулярных сосудов.

Цель работы — определение показаний к применению фраксипарина и ксантинола никотината у больных ДР с учетом состояния сосудов глаз.

Материалы и методы

Под наблюдением в стационаре находились 120 пациентов с ДР в возрасте от 40 до 70 лет, 20 больных неproлиферативной ДР (ДР I), 45 — с ДР в стадии проproлиферации (ДР II), 55 больных в стадии проproлиферации (ДР III). Все больные обследованы эндокринологом, СД был компенсирован.

Пациенты с ДР II и III разделены на 4 группы: 1-я — 20 больных с ДР II, находившихся на лечении с применением фраксипарина;

2-я — 30 больных с ДР III, также лечившихся фраксипарином, 3-я — 25 больных с ДР II без назначения фраксипарина; 4-я — 25 — больных с ДР III без применения фраксипарина.

В комплексном лечении больных с ДР всех групп применяли паравазальную лазерокоагуляцию сетчатки аргоновым лазером фирмы «Coherent» (США). У больных 1-й и 3-й групп в среднем наносили 116 коагулятов за один сеанс при размере пятна 200 мкм, при мощности излучения от 110 до 200 мВт (в среднем 146 мВт) и экспозиции 0,1 с. Параметры лазерного воздействия у пациентов 2-й и 4-й групп следующие: среднее количество коагулятов за один сеанс 108, диаметр пятна 200 мкм, мощность от 120 до 200 мВт (в среднем 156 мВт), экспозиция 0,1 с. Достаточными считали коагуляты 1-2 степени по классификации Zweng, Little, Peabody (1969).

В группе с неproлиферативной ДР (20 пациентов), получавших ксантинола никотинат в амбулаторных условиях, аргонлазерокоагуляция (АЛК) не проводилась.

Для оценки функционального состояния интраокулярных сосудов использовали холодовую реоофтальмографическую пробу [6]. Реоофтальмографическую пробу (РОГ) проводили на реографическом комплексе «Мицар РЭО-201» (Россия), электроретинографию — с помощью электроэнцефалографа EEG 8S и фотостимулятора FTS 21 «Mediko» (Венгрия).

Для выявления изменений зрительного нерва при неproлиферативной ДР проводили компьютерную кампиметрию с помощью программы «Окуляр» по методике Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. В стадии проproлиферации исследовали некоторые показатели гемостаза: растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), агрегацию тромбоцитов (АДФ-тест), подсчет тромбоцитов контрастно-фазовым методом.

Инъекции фраксипарина проводили в течение 7 дней, ежедневно по 0,3 мл в подкожную клетчатку живота. Переносимость препаратов была хорошая, осложнений не выявлено. Ксантинола никотинат назначали внутрь по 1 таблетке 3 раза в день в течение 20 дней.

Эффективность фраксипарина в сочетании с АЛК сетчатки при лечении ДР

Положительная динамика остроты зрения у пациентов 1-й группы отмечена в 69% случаев, без динамики — в 40%, в 3-й группе положительная динамика была в 25% случаев, без динамики — в 75%. Ухудшения остроты зрения в обеих группах не было. Улучшение остроты зрения во 2-й группе отмечено в 23% случаев, без динамики — в 77%. Отрицательной динамики не наблюдали. В 4-й группе не

зарегистрировали какой-либо положительной динамики, ухудшение остроты зрения зафиксировано у 7% пациентов. Состояние глазного дна при препролиферативной ДР характеризовалось наличием микроаневризм, склерозированием сосудов сетчатки, сужением артерий, расширением вен и образованием петель. Регистрировались кровоизлияния различной величины и формы: точечные, мелкопятнистые, штрихообразные, твердые и мягкие экссудаты, хлопковидные пятна. Изменения макулярной области в виде отека центральной зоны, наличия ишемических очагов, геморрагий, плазморрагий зафиксированы у 29% пациентов 1-й группы и у 33% 3-й группы.

После курса лечения наблюдалось уменьшение площади ишемических зон в макулярной области у всех пациентов 1-й группы. В 60% случаев зафиксировано частичное или полное рассасывание геморрагий и плазморрагий в центральной и парacentральной областях, что и обусловило повышение остроты зрения. В 3-й группе уменьшение отека и ишемических зон макулярной области отмечено лишь в 25% случаев. При пролиферативной стадии ДР выраженность изменений на глазном дне значительная, характерно также появление новообразованных сосудов, зон пролиферации, наиболее грубые из которых расположены преимущественно вблизи зрительного нерва, по ходу крупных сосудов и на диске зрительного нерва. Выявлялись «пламеобразные», преретинальные и точечные геморрагии. В парамакулярной и макулярной зонах наблюдались отложения грубых твердых экссудатов, различной величины. Признаки диабетической макулопатии с большими экссудативными отложениями, ретинальными геморрагиями и центральным отеком макулы зафиксированы у 39% пациентов 2-й группы и у 43% 4-й группы.

После курса лечения у пациентов 2-й группы в 23% случаев отмечено уменьшение отека макулярной области; наблюдалась явная тенденция к рассасыванию геморрагий и плазморрагий. В остальных случаях не произошло значительных изменений либо в связи с тяжелыми пролиферативными изменениями, либо наличием макулопатии с экссудативными отложениями, абсорбция которых является весьма длительным процессом.

В 4-й группе мы не наблюдали положительной

динамики. Следует отметить, что у пациентов 1-й и 2-й групп, получавших фраксипарин, мы не встретили геморрагических осложнений и аллергических реакций.

Реоофтальмология

Стадия пролиферации ДР. Стадия препролиферации реографического коэффициента (РК,%) отмечена у 50% пациентов 1-й группы (до лечения — $1,6 \pm 0,2$, после лечения — $2,5 \pm 0,2$, $p < 0,05$), ухудшение — у 15% пациентов, без динамики — 35%. Положительная динамика РК у пациентов 3-й группы отмечена у 28% (до лечения $1,4 \pm 0,4$, после лечения $1,5 \pm 0,4$, $p > 0,1$), ухудшение — у 52%, без динамики — у 20% пациентов.

Стадия пролиферации ДР. Положительная динамика РК отмечена у 60% пациентов 2-й группы (до лечения — $1,4 \pm 0,1$, после лечения — $2,1 \pm 0,2$, $p < 0,05$), ухудшение — 16,7% пациентов, без динамики — 23,3%. Положительная динамика РК у пациентов 4-й группы зарегистрирована лишь в 24% случаев (до лечения — $1,5 \pm 0,3$, после лечения — $1,8 \pm 0,4$, $p > 0,1$), ухудшение — у 52% пациентов, без динамики — 24%.

Электроретинография

Стадия пролиферации ДР. Положительная динамика ЭРГ отмечена у 75% пациентов 1-й группы (табл. 1), ухудшение — у 25% пациентов. У пациентов 3-й группы положительная динамика ЭРГ зафиксирована лишь в 32% случаев, ухудшение — у 52% пациентов, без динамики — 16%.

Стадия пролиферации ДР. Положительная динамика ЭРГ отмечена у 70% пациентов 2-й группы, ухудшение — у 30%. У пациентов 4-й группы положительная динамика ЭРГ наблюдалась лишь в 36% случаев, ухудшение — в 52%; без динамики — 12%.

Состояние гемостаза. У пациентов всех групп количество тромбоцитов в крови находилось в пределах нормы. У пациентов, получавших фраксипарин, не было зарегистрировано ни одного случая тромбоцитопении. Агрегация тромбоцитов у 50% пациентов 1-й группы была в норме и у 50% повышена. После лечения у пациентов с нормальными показателями агрегации тромбоцитов последние сущест-

Таблица 1

Показатели ЭРГ у пациентов с положительной динамикой ($M \pm m$)

Стадия препролиферации ДР						
1-я группа				3-я группа		
ЭРГ, мВ	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Волна «а»	$30,8 \pm 6,6$	$54,2 \pm 5,5$	$< 0,01$	$37,5 \pm 2,5$	$66,5 \pm 2,5$	$< 0,01$
Волна «в»	$108,3 \pm 13,3$	$150,0 \pm 14,4$	$< 0,05$	$137,5 \pm 15,0$	$181,3 \pm 27,5$	$> 0,1$

венно не изменились, у пациентов с повышенной агрегацией тромбоцитов после применения фраксипарина положительная динамика отмечена у всех 50%. Показатели РФМК до лечения в норме были у 60% больных, изменения легкой степени — у 40%; после лечения РФМК-тест остался нормальным у 60% пациентов, в 40% случаев отмечена положительная динамика. Пациенты 3-й группы имели нормальные показатели агрегации тромбоцитов в 28% случаев и в 72% — они повышены; после лечения динамики отмечено не было.

РФМК-тест до лечения в пределах нормы был у 24% пациентов и у 76% — с легкой степенью нарушений, после лечения нормальные показатели РФМК-теста отмечены у 24% больных, ухудшение — у 76% (табл. 2).

НВР в 77,8% и 83,3% случаев соответственно. Пациенты с гипотоническим типом в 40% случаев отмечали улучшение остроты зрения. После приема ксантинола никотината у большинства пациентов с нормотоническим и гипертоническим типами НВР отмечался сосудорасширяющий эффект — ослабление спазма сосудов глазного дна, что в сочетании с улучшением функциональных показателей объясняет повышение остроты зрения. У пациентов с гипотоническим типом в 60% случаев выявлены застойные явления в венах глазного дна, расширение, извитость вен, пульсация их стенок. Отмечалось наличие ангиоспазма у этих пациентов, что, вероятно, является компенсаторной реакцией на возникновение застойных явлений. Данные ЭРГ свидетельствуют, что у пациентов с нормотоническим и гипертоническим типом НВР улучшение состояния биполяр-амакринового и рецепторного слоев сетчатой оболочки после лечения наблюдается чаще (55,6 и 66,7% соответственно), чем у пациентов с гипотоническим типом (20%). При анализе основных параметров РОГ у 66,7% пациентов с нормотоническим типом НВР выявлено достоверное увеличение объемного пульсового кровенаполнения глазничных артерий, отмечено улучшение показателей, характеризующих тонус сосудов мелкого и среднего калибра. У 50% пациентов с гипертоническим типом НВР показатели РОГ не имели какой-либо динамики и только у 33,3% зарегистрировано достоверное увеличение уровня и интенсивности интраокулярного кровотока (табл. 3). У всех пациентов с гипотоническим типом НВР отмечалось ухудшение реографических показателей, повышение артериальной фазы РОГ, что свидетельствует о наличии застойных явлений в системе глазничной артерии.

Таблица 2

Динамика агрегационной активности тромбоцитов ($M \pm m$)

Показатели гемостаза	Стадия препролиферации ДР					
	1-я группа			3-я группа		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
АДФ-тест, с						
2,5 мкг/мл	12,5±0,1	14,0±0,2	<0,01	11,0±1,2	10,0±0,5	>0,1
1,25 мкг/мл	13,0±0,1	16,0±0,3	<0,01	13,0±1,0	13,5±1,5	>0,1
Агрескрин, тест/с	12,5±1,2	17,0±0,2	<0,01	13,2±1,2	13,1±2,0	>0,1
РФМК-тест, мг/100 мл	6,5±0,5	4,5±0,5	<0,01	5,0±0,3	6,2±0,2	>0,01

Агрегация тромбоцитов у пациентов 2-й группы до лечения была в норме у 33,3% и у 66,7% повышена. После лечения у пациентов с нормальными показателями агрегации тромбоцитов последние существенно не изменились. У пациентов с повышенной агрегацией тромбоцитов после применения фраксипарина положительная динамика отмечена у всех 66,7%. Показатели РФМК-теста до лечения были в норме у 40%, изменения легкой степени — у 60% пациентов. После лечения РФМК-тест нормализовался у 66,7%, у 33,3% был без динамики. В 4-й группе нормальные показатели агрегации тромбоцитов были у 20% пациентов, у 80% — повышенные. После лечения нормальные показатели агрегации тромбоцитов отмечены у 36% пациентов, у 64% они оставались повышенными. После лечения нормальные показатели РФМК-теста отмечались лишь у 36% и ухудшение отмечено у 64% пациентов.

Эффективность ксантинола никотината при ДР

У пациентов нормотонический тип НВР установлен в 45% случаев, гипертонический тип — в 30%, гипотонический — в 25% случаев. Положительная динамика остроты зрения зарегистрирована у пациентов с нормотоническим и гипертоническим типом

ническим типом НВР улучшение состояния биполяр-амакринового и рецепторного слоев сетчатой оболочки после лечения наблюдается чаще (55,6 и 66,7% соответственно), чем у пациентов с гипотоническим типом (20%). При анализе основных параметров РОГ у 66,7% пациентов с нормотоническим типом НВР выявлено достоверное увеличение объемного пульсового кровенаполнения глазничных артерий, отмечено улучшение показателей, характеризующих тонус сосудов мелкого и среднего калибра. У 50% пациентов с гипертоническим типом НВР показатели РОГ не имели какой-либо динамики и только у 33,3% зарегистрировано достоверное увеличение уровня и интенсивности интраокулярного кровотока (табл. 3). У всех пациентов с гипотоническим типом НВР отмечалось ухудшение реографических показателей, повышение артериальной фазы РОГ, что свидетельствует о наличии застойных явлений в системе глазничной артерии.

Данные компьютерной кампиметрии свидетельствуют о том, что у пациентов с нормотоническим и гипертоническим типами НВР чаще отмечается положительная динамика (снижение порога яркостной чувствительности, повышение общей световой чувствительности, уменьшение количества относительных и абсолютных скотом) в поле зрения 21° (66,7 и 83,3% соответственно). У пациентов с гипотоническим

Таблица 3

Показатели РОГ у пациентов с положительной динамикой ($M \pm m$)

Показатели РОГ	Нормотонический тип			Гипертонический тип		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Амплитуда систолической волны, Ом	0,3±0,1	0,5±0,1	<0,05	0,3±0,1	0,4±0,1	<0,05
РК, %	1,3±0,2	2,2±0,2	<0,05	1,2±0,1	1,6±0,1	<0,05
Модуль упругости, %	34,7±2,8	34,9±2,3	>0,1	53,6±1,8	40,2±1,5	<0,01
Период быстрого наполнения, %	14,2±1,8	20,2±1,6	<0,05	7,2±1,3	14,4±0,9	<0,01
Период медленного наполнения, %	27,3±2,3	35,6±2,9	<0,05	35,1±1,3	30,0±1,4	<0,01

типом положительная динамика выявлена лишь у 20%.

Выводы

1. Ксантинола никотинат эффективен у больных непролиферативной ДР с нормотоническим и гипертоническим типами нейроваскулярной реакции и неэффективен у больных с гипотоническим типом.
2. Фраксипарин показан больным ДР в стадии пре-и пролиферации с компенсированным СД, а его сочетание с аргонлазеркоагуляцией сетчатки улучшает гемореологические и функциональные показатели глаз независимо от типа нейроваскулярной реакции.

Литература

1. Аминев Н.В., Сальцева М.Т., Батюкова О.Г., и др. // Матер. Первого Российского диабетологического конгресса – М., 1998. – С.21.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. // Сахарный диабет – 1999 - №1 (2). – С.2 – 8.
3. Баркаган З.С. // Матер. Конф. «Актуальные вопросы фармакотерапии» - Красноярск, 1996. – С.57.
4. Ильенков С.С., Лазаренко В.И. // Матер. Первого Российского диабетологического конгресса – М., 1998. – С.144.
5. Кашинцева Л.Т., Салдан И.Р., Думброва Н.Е., и др. // Тез. докл. конф. офтальмологов – Одесса, 1989. – С.148 – 149.
6. Лазаренко В.И., Корниловский И.М. // Офтальмол. журн. – 1978 - №8. – С.598 – 600.
7. Панов В.Г., Ясько А.А., Сороколетов С.М., и др. // Матер. Первого Российского диабетологического конгресса – М., 1998. – С.42.
8. Салдан И.Р., Мучник С.Р. Диабет. Заболевания глаз. – Винница, 1995. – С.24
9. Соколовский Г.А., Подгорная Н.Н., Можеренков В.П., и др. // Офтальмологические проявления сахарного диабета – М., 1989. – С.42.
10. Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Дедов И.И. // Матер. Первого Российского диабетологического конгресса – М., 1998. – С.343.