

УДК 617.735–002–02:616.379–008.64:616.15–074

Применение статинов и фибратов как стабилизаторов прогрессирования диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом II типа

П. А. Бездетко, проф., д-р. мед. наук, С. М. Аджадж, асп., Е. Н. Ильина, канд. мед. наук

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: непролиферативная диабетическая ретинопатия, гликозилированный гемоглобин, дислипидемия, статины, фибраты.

Ключові слова: непроліферативна діабетична ретинопатія, глікозильований гемоглобін, дисліпідемія, статини, фібрати.

Мета — розширення медикаментозної терапії діабетичної ретинопатії шляхом додавання статинів і фібратів (в якості коректорів дисліпідемії) для стабілізації її прогресування у хворих на цукровий діабет II типу на тлі декомпенсації рівня глікозильованого гемоглобіну.

Матеріал і методи. 74 хворих на цукровий діабет II типу з непроліферативною діабетичною ретинопатією спостерігалися протягом року. Застосовувалися: візометрія, тонометрія, біомікроскопія, гоніоскопія, офтальмоскопія, периметрія, флюоресцентна ангіографія, оптична когерентна томографія, електрофізіологічні дослідження.

Результати. У всіх хворих рівень глікозильованого гемоглобіну був декомпенсований (вище 7,5 %) і спостерігалася змішана дисліпідемія. Контрольні пацієнти отримували курси лікування антиоксидантами і ангіопротекторами, додатково до цього досліджували статини і фібрати. Запропоноване лікування дозволило знизити рівень ліпідів сироватки крові до 50 %, підвищити MD та знизити кількість локальних дефектів, обсяг макулярної ділянки на 10 %, середню товщину центральної сітківки на 15 %, стабілізуючи прогресування непроліферативної діабетичної ретинопатії протягом року у 1,5 рази.

Using statins and fibrates for stabilization of diabetic retinopathy progression in patients with diabetes type 2

Bezdetko PA, Ajaj SM, Ilyina YN

Kharkiv National Medical University

Key words: nonproliferative diabetic retinopathy, glycosylated hemoglobin, dyslipidemia, statins, fibrates.

Purpose. The expansion of drug therapy for diabetic retinopathy by the addition of statins and fibrates (as correctors dyslipidemia) to stabilize its progression in patients with type 2 diabetes with glycated hemoglobin decompensation.

Material and methods. 74 patients with type 2 diabetes and nonproliferative diabetic retinopathy were observed within one year. Visometry, tonometry, biomicroscopy, gonioscopy, ophthalmoscopy, perimetry, fluorescein angiography, optical coherence tomography, electrophysiological studies were done.

Results. Level of glycosylated hemoglobin was decompensated (up 7.5 %) and there was mixed dyslipidemia in all cases. Control patients received drug treatment with using antioxidants and angioprotectors, a study group additionally had been prescribed statins and fibrates. This treatment allowed to decrease a level of lipids up to 50 %, level of MD, quantity of local defects, macula volume by 10 %, average thickness of the central retina by 15 % and stabilize epy progression of nonproliferative diabetic retinopathy 1.5 times within one year.

Введение. Диабетическая ретинопатия (ДР) является распространенным сосудистым осложнением сахарного диабета (СД) и занимает одно из первых мест среди причин полной потери зрения [9]. Опасность этого осложнения состоит в том, что диабетическое поражение сосудов сетчатки долгое время остается незамеченным. На ранних стадиях ДР больные не отмечают снижения зрения, и только когда изменения распространяются

на центральную область или происходят обширные кровоизлияния, появляются жалобы на нечеткость, искажение форм предметов или темное пятно перед глазом [1–4]. Своевременное выявление ДР и адекватное лечение ее на ранних стадиях дают возможность остановить прогрессирование

© П. А. Бездетко, С. М. Аджадж, Е. Н. Ильина, 2013

сосудистых поражений [6, 7]. У больных же с выраженными или грубыми изменениями глазного дна не всегда удается затормозить процесс и предотвратить резкое ухудшение зрения [10, 11]. В связи с этим медико-социальное и экономическое значение данной проблемы состоит в том, что ДР приводит к снижению трудоспособности и глубокой инвалидности, а это особенно тяжело для пациентов молодого возраста [2, 10]. При изучении взаимосвязи между возникновением ДР и продолжительностью СД установлено, что у больных СД типа II при продолжительности болезни до двух лет ДР появляется в 20 % случаев, свыше 10 лет — в 75–85 % случаев [6, 7]. Однако не у всех больных сахарным диабетом возникает диабетическая ретинопатия [15]. У 1–5 % больных с длительностью болезни 20, 25, 30 лет и более в ряде случаев находили только начальные изменения глазного дна [2]. Результаты многочисленных исследований показали, что неблагоприятному течению ДР в большей мере способствовали отсутствие компенсации сахарного диабета и неудовлетворительный метаболический контроль, чем старение организма и продолжительность СД [2, 7, 15].

Доказано, что триглицериды имеют тесную связь с уровнем инсулина в сыворотке крови, который способствует гиперплазии гладкомышечных клеток и утолщению мышечного слоя сосудов (ремоделированию) [3]. Из всех гормонов только инсулин активирует синтез триглицеридов, понижая в крови уровень свободных жирных кислот. Инсулин обладает способностью увеличивать печеночную секрецию липопротеинов очень низкой плотности [5]. При инсулинорезистентности происходит интенсивный липолиз, что приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот в портальный кровоток. Нарушение метаболизма липидов тесно связано с эндотелиальной дисфункцией [6, 18, 21]. Выявлена связь между уровнем триглицеридов и риском возникновения сосудистых осложнений у больных СД II типа [4, 21]. Важное прогностическое значение в отношении сосудистых осложнений у пациентов с СД II типа имеет снижение липопротеинов высокой плотности [3, 19].

Также известно, что гликозилированный гемоглобин объективно показывает степень компенсации сахарного диабета за предшествующие несколько месяцев и мало подвержен колебаниям при временной нестойкой компенсации сахарного диабета, что особенно важно для прогнозирования дальнейшего течения сахарного диабета и его осложнений [2, 12].

Актуальным, на наш взгляд, является применение корректоров дислипидемии (сочетание статинов и фибратов) у больных непролиферативной диабетической ретинопатией при сахарном диабете II типа для попытки стабилизировать её прогрес-

сирование, предотвращая, таким образом, сосудистые осложнения.

Цель работы — расширение медикаментозной терапии диабетической ретинопатии путём добавления статинов и фибратов (в качестве корректоров дислипидемии) для стабилизации её прогрессирования у больных сахарным диабетом II типа на фоне декомпенсации уровня гликозилированного гемоглобина.

Материал и методы

Первую группу составили больные начальной непролиферативной диабетической ретинопатией: 16 исследуемых и 18 контрольных. Вторую группу составили пациенты с развитой НПДР: 18 исследуемых и 22 контрольных.

Непролиферативная диабетическая ретинопатия (НПДР) диагностировалась согласно классификации Американской диабетической ассоциации (2002 г.) [17]. При этом на начальной стадии (А) наблюдаются единичные микроаневризмы и единичные точечные кровоизлияния на глазном дне. На развитой стадии (В) — микроаневризмы, штрихообразные и точечные кровоизлияния более чем в двух квадрантах [10, 17, 20, 22].

Средняя продолжительность заболевания сахарным диабетом у пациентов с начальной стадией НПДР составила ($6,6 \pm 1,6$) лет, у пациентов с развитой стадией НПДР ($6,7 \pm 1,2$) лет.

У всех пациентов наблюдалась смешанная дислипидемия (гипертриглицеридемия со снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышением общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и декомпенсированный уровень гликозилированного гемоглобина (ГГ) (выше 7,5 %) [8, 12].

Всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование: визометрия, тонометрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия, периметрия, флюоресцентная ангиография, оптическая когерентная томография и электрофизиологические исследования. Лабораторно определялись: уровень сахара крови, гликозилированный гемоглобин (его наибольшая фракция HbA1c), липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП), печёночные пробы. Все пациенты были осмотрены эндокринологом, кардиологом, хирургом.

Пациенты контрольной группы один раз в 6 месяцев получали поддерживающие курсы лечения ангиопротекторами (трентал) и антиоксидантами (эмоксипин) в условиях офтальмологического стационара. А исследуемым пациентам дополнительно были назначены препараты статинного ряда и фибраты: аторвастатин (аторис) по 20 мг в сутки, и фенофибрат (липофен) по 250 мг в сутки. Препараты применялись под ежеквартальным контролем печёночных проб.

Исследование основных клинических показателей проводилось каждые 6 месяцев на протяжении 1 года. Определялись и анализировались следующие показатели: острота зрения, среднее отклонение световой чувствительности сетчатки, наличие локальных дефектов в поле зрения, наличие очагов гипер- и гипофлюоресценции, средняя толщина сетчатки в центральной зоне диаметром 1 мм и макулярный объём, порог электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ) и критическая частота исчезновения мельканий по

фосфену (КЧИМФ) по методике проф. В. С. Пономарчука с соавт. [14].

При математической обработке первичного материала были рассчитаны относительные, средние арифметические величины, их среднеквадратичное отклонение и ошибки средних величин. Достоверность различий показателей между группами оценивали с использованием критериев Вилкоксона, Ван дер Варден. Использовались: метод системного подхода и анализа, структурнологический с использованием социологического, математического, библиографического и других методов исследования, которые позволили провести адекватную статистическую обработку материала. Оценивался коэффициент корреляции (Спирмэна), выводы делались с учётом уровня статистической значимости согласно частной классификации корреляционных связей, учитывающей объём выборки: 1) высокая значимая корреляция — при r , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,01$ (чем меньше значения p , тем теснее связь); 2) значимая корреляция — при r , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,05$; 3) тенденция достоверной связи — при r , соответствующем уровню статистической значимости $p < 0,10$; 4) незначимая корреляция при r , не достигающем уровня статистической значимости [13, 16].

Обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Stadia-6» (серийный номер лицензионного паспорта 1218 от 24 мая 2000 г., версия «Prof»), Microsoft «Word», «Access», «Excel».

Результаты и их обсуждение

В первой группе пациентов острота зрения с коррекцией в течение всего периода наблюдений не изменялась и в среднем составила у исследуемых $1,0 \pm 0,2$, в группе контроля $0,95 \pm 0,1$. Во второй группе острота зрения с коррекцией в течение всего периода наблюдений (1 год) была неизменна. Показатель в среднем составил у исследуемых $1,0 \pm 0,2$, в группе контроля $1,0 \pm 0,06$. Различия в показателях не достоверны, $p > 0,05$.

В первой группе в начале исследования липидные показатели были повышены у всех пациентов и достоверно друг от друга не отличались, $p = 0,109$. Однако, через 6 месяцев применения корректо-

ров дислипидемии у исследуемых достоверно понизились: общий ХС с $(6,56 \pm 0,45)$ ммоль/л до $(5,9 \pm 0,17)$ ммоль/л, ЛПНП с $3,46 \pm 0,7$ ммоль/л до $(3,1 \pm 0,2)$ ммоль/л, ЛПОНП с $(1,5 \pm 0,1)$ ммоль/л до $(0,8 \pm 0,03)$ ммоль/л, ТГ с $(1,8 \pm 0,4)$ ммоль/л до $(1,4 \pm 0,1)$ ммоль/л, уровень ЛПВП в среднем повысился с $(1,1 \pm 0,05)$ ммоль/л по $(1,4 \pm 0,1)$ ммоль/л, $p = 0$. Через 12 месяцев лечения уровень ХС понизился до $(5,7 \pm 0,45)$ ммоль/л, ЛПНП до $(2,9 \pm 0,4)$ ммоль/л, ЛПОНП до $(0,7 \pm 0,06)$ ммоль/л, ТГ до $(1,3 \pm 0,3)$ ммоль/л, ЛПВП повысился до $(1,5 \pm 0,1)$ ммоль/л, $p = 0$. У контрольных больных, не получавших статины и фибраты, отмечено повышение показателей липидного спектра: общего ХС с $(6,7 \pm 0,16)$ ммоль/л до $(6,8 \pm 0,2)$ ммоль/л, ТГ с $(2,4 \pm 0,2)$ ммоль/л до $(2,5 \pm 0,5)$ ммоль/л, понижение ЛПВП с $(1,1 \pm 0,03)$ ммоль/л до $(1,0 \pm 0,2)$ ммоль/л через 6 месяцев наблюдений и ХС до $(6,8 \pm 0,3)$ ммоль/л, ЛПНП до $(3,8 \pm 0,2)$ ммоль/л, ЛПОНП до $(1,6 \pm 0,1)$ ммоль/л, ТГ до $(2,9 \pm 0,3)$ ммоль/л, ЛПВП до $(0,9 \pm 0,2)$ ммоль/л через 12 месяцев наблюдений, $p \leq 0,05$. При сравнении данных исследуемой и контрольной групп на протяжении всего наблюдения (в сроки 0, 6, 12 месяцев) — различия достоверно отличались, $p = 0$. Данные представлены в таблице 1.

Между уровнем ГГ и липидами отмечалась значимая корреляция у исследуемых (ЛПНП ($r = 0,41$, $p = 0,031$), ТГ ($r = 0,38$, при $p = 0,026$), которая достоверно не отличалась от корреляционной связи между ГГ и липидами у контрольных пациентов (ГГ и ХС ($r = 0,55$, при $p = 0,028$), ЛПОНП ($r = 0,50$, $p = 0,01$), ТГ ($r = 0,49$, $p = 0,027$), ЛПВП ($r = -0,36$, при $p = 0,027$), $p > 0,05$).

Отмечалась значимая корреляция между липидами сыворотки крови и офтальмологическими показателями у исследуемых больных на всех сроках наблюдения. Так, между средним отклонением светочувствительности сетчатки (MD) и ХС ($r = 0,61$, $p = 0,024$), ЛПВП ($r = -0,69$, при $p = 0,014$), ЛПНП ($r = 0,51$, при $p = 0,017$). Между средним количе-

Таблица 1. Изменения липидного спектра больных сахарным диабетом 2 типа с начальной НПДР под воздействием статинов и фибратов в динамике на фоне декомпенсации уровня гликозилированного гемоглобина ($M \pm m$)

Сроки наблюдения		До лечения		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
Больные		иссл.	контр.	иссл.	контр.	иссл.	контр.
Показатель (норма в ммоль/л)	Общий ХС (3,02–6,29)	6,56±0,45	6,7±0,16	5,9±0,17*	6,8±0,2	5,7±0,45*	6,8±0,3
	ХС ЛПНП (2,03–3,34)	3,46±0,7	3,67±0,5	3,1±0,2*	3,7±0,6	2,9±0,4*	3,8±0,2
	ХС ЛПОНП (0,1–0,37)	1,5±0,1	1,7±0,2	0,8±0,03*	1,6±0,4	0,7±0,06*	1,6±0,1
	ХС ЛПВП (1,15–1,94)	1,1±0,05	1,1±0,03	1,4±0,1*	1,0±0,2	1,5±0,1*	0,9±0,2
	ТГ (0,55–1,65)	1,8±0,4	2,4±0,2	1,4±0,1*	2,5±0,5	1,3±0,3*	2,9±0,3

Примечание: * — уровень значимости различий средних значений определяемого показателя у исследуемых больных по отношению к контрольным в первой группе.

ством локальных дефектов в поле зрения и ЛПВП ($r = -0,45$, при $p=0,017$), ТГ ($r = 0,57$, при $p=0,017$), ЛПОИП ($r = 0,41$, при $p=0,032$). Между средней толщиной сетчатки в центральной области и общим ХС ($r = 0,34$, $p=0,031$), ЛПНП ($r = 0,44$, $p=0,021$). Между объемом сетчатки в макулярной области и ЛПНП ($r = 0,32$, при $p=0,031$), ЛПВП ($r = -0,57$, при $p=0,030$). Аналогичная корреляционная связь отмечалась и у контрольных пациентов на протяжении года наблюдений. Между коэффициентом МД и ХС ($r = 0,50$, при $p=0,023$), ЛПОИП ($r = 0,38$, при $p=0,032$). Между количеством локальных дефектов в поле зрения и ЛПВП ($r = -0,64$, при $p=0,029$), между объемом макулярной области и: ЛПОИП ($r = 0,45$, при $p=0,034$), ЛПВП ($r = -0,57$, при $p=0,021$). Различия в коэффициентах корреляции у исследуемых и контрольных больных не достоверны, $p>0,05$.

При сравнении данных различия между исследуемыми и контрольными пациентами в динамике (в сроки 0, 6, 12 месяцев) были достоверными, $p=0$.

При анализе данных липидного спектра второй группы больных (с развитой стадией НПДР) получены следующие результаты (табл. 2).

Между уровнем ГГ и липидами отмечалась значимая корреляция у исследуемых. Так, между средним уровнем гликозилированного гемоглобина и ХС ($r=0,35$, $p=0,031$), ТГ ($r=0,33$, $p=0,031$), ЛПВП ($r=-0,42$, $p=0,036$). Корреляционная связь достоверно не отличалась от таковой у контрольных больных. Так, между ГГ и ЛПОИП ($r=0,39$, $p=0,35$), ХС ($r=0,40$, при $p=0,035$), $p>0,05$.

Также отмечена значимая корреляция между липидами сыворотки крови и офтальмологическими показателями у исследуемых пациентов на всех сроках наблюдения. Так, между средним отклонением светочувствительности сетчатки (МД) и ЛПОИП ($r=0,35$, при $p=0,029$). Между средним количеством локальных дефектов в поле зрения и ХС

($r=0,63$, $p=0,009$), ЛПВП ($r=-0,54$, при $p=0,019$), ТГ ($r=0,41$, при $p=0,023$), ЛПОИП ($r=0,33$, при $p=0,031$). Между средней толщиной сетчатки в центральной области и общим ЛПНП ($r=0,50$, $p=0,019$). Между объемом сетчатки в макулярной области и ЛПНП ($r=0,42$, при $p=0,033$), ЛПОИП ($r=0,52$, при $p=0,019$), ЛПВП ($r=0,40$, при $p=0,021$). Аналогичная корреляционная связь отмечалась и у контрольных больных на протяжении года наблюдений. Так, между коэффициентом МД и ЛПНП ($r=0,36$, при $p=0,033$), ЛПОИП ($r=0,32$, при $p=0,034$), ТГ ($r=0,40$, при $p=0,037$). Между средним количеством локальных дефектов в поле зрения и ЛПНП ($r=0,43$, при $p=0,019$), ЛПОИП ($r=0,64$, при $p=0,034$), ТГ ($r=0,38$, при $p=0,032$), ХС ($r=0,35$, при $p=0,034$). Между средней толщиной центральной сетчатки и ЛПНП ($r=0,50$, при $p=0,021$), ТГ ($r=0,44$, при $p=0,034$). Между объемом макулярной области и ЛПНП ($r=0,32$, при $p=0,035$), ТГ ($r=0,44$, при $p=0,037$), ЛПОИП ($r=0,57$, при $p=0,11$). Различия между коэффициентами корреляции у исследуемых и контрольных больных не достоверны, $p>0,05$.

На начальном этапе исследования в первой группе пациентов показатель светочувствительности сетчатки (МД) достоверно не отличался у всех пациентов и был равен: у исследуемых — $(-3,7 \pm 0,8)$ дБ, в контроле — $(-3,8 \pm 0,8)$ дБ, $p=0,165$. Через 6 месяцев МД у исследуемых снизился до $(-5,0 \pm 1,2)$ дБ, в контроле до $(-10,1 \pm 1,2)$ дБ, различия между средними значениями показателя МД двух групп достоверны, $p=0$. Через 12 месяцев показатель МД у исследуемых $(-11,4 \pm 3,1)$ дБ превысил таковой в контроле $(-15,3 \pm 2,5)$ дБ. Различия достоверны, $p=0,000$. Во второй группе в начале исследования (до применения статинов и фибратов) показатель светочувствительности сетчатки (МД) достоверно не отличался у всех пациентов и был равен: у исследуемых — $(-8,1 \pm 0,9)$ дБ, в контроле — $(-7,7 \pm 1,8)$ дБ, $p=0,132$. Через 6 месяцев МД у исследуемых снизился до $(-11,6 \pm 2,8)$ дБ ($p=0,000$), в группе кон-

Таблица 2. Липидный спектр больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным развитой НПДР с декомпенсированным уровнем гликированного гемоглобина под воздействием статинов и фибратов ($M \pm m$)

Сроки наблюдения		До лечения		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
Пациенты		иссл.	контр.	иссл.	контр.	иссл.	контр.
Показатель (норма в ммоль/л)	Общий ХС (3,02–6,29)	6,64±0,11	6,89±0,16	6,25±0,4*	6,9±0,1	6,2±0,15*	6,97±0,15
	ХС ЛПНП (2,03–3,34)	4,16±0,5	4,06±0,3	3,8±0,4*	4,1±0,2	3,6±0,2*	4,39±0,4
	ХС ЛПОИП (0,1–0,37)	1,7±0,2	1,6±0,2	1,1±0,3*	1,6±0,1	0,9±0,2*	1,9±0,3
	ХС ЛПВП (1,15–1,94)	0,7±0,02	0,6±0,02	1,10±0,23*	0,7±0,12	1,1±0,2*	0,6±0,04
	ТГ (0,55–1,65)	2,5±0,3	2,4±0,4	1,8±0,07*	2,7±0,07	1,7±0,05*	3,1±0,07

Примечание: * — уровень значимости различий средних значений определяемого показателя у исследуемых пациентов по отношению к контрольным во второй группе.

троля до $(-15,3 \pm 4,7)$ дБ ($p=0,000$). Через 12 месяцев показатель MD у исследуемых $(-16,8 \pm 3,5)$ дБ, $p=0,000$, превысил таковой в контроле $(-20,2 \pm 4,9)$ дБ, $p=0,000$.

При подсчёте количества локальных дефектов в поле зрения ($P < 5\%$) в первой группе у исследуемых больных обнаружено $(6,6 \pm 1,1)$ точек, в контроле — $(6,8 \pm 1,4)$ точек, $p=0,223$. Через 6 месяцев количество локальных дефектов выросло у исследуемых до $9,0 \pm 1,5$, в контроле до $16,7 \pm 0,8$, $p=0,000$. Через 12 месяцев у исследуемых пациентов отмечено увеличение абсолютных локальных скотом до $16,4 \pm 1,5$, а в контроле до $20,3 \pm 2,5$, $p=0,000$. Во второй группе у исследуемых в начале наблюдения обнаружено $(12,0 \pm 3,5)$ точек, в контроле — $(12,2 \pm 4,1)$ точек, $p=0,386$. Через 6 месяцев применения консервативного лечения количество локальных дефектов выросло у исследуемых до $17,2 \pm 2,4$ ($p=0,000$), в контроле до $21,2 \pm 5,4$ ($p=0,000$). Через 12 месяцев применения статинов и фибратов у исследуемых отмечено незначительное увеличение абсолютных локальных скотом до $19,8 \pm 2,1$ ($p=0,000$), а у пациентов, не получавших данные препараты (в контроле) — до $24,6 \pm 4,1$ ($p=0,000$).

При проведении флюоресцентной ангиографии (ФАГ) у больных первой группы (начальная стадия НПДР) визуализировались единичные точечные участки гиперфлюоресценции на концевых отделах микрососудов с умеренным нарастанием свечения от ранней до рециркуляционной фаз. В пределах одного квадранта обнаруживались единичные точечные участки гипоплюоресценции в начале исследования. Через 6 месяцев у исследуемых было отмечено увеличение количества участков гипер- и гипоплюоресценции с распространением их на два-три квадранта. В контроле имело место увеличение количества точечных участков гипоплюоресценции с распространением их на все квадранты, единичные участки гипоплюоресценции овальной и штрихообразной формы. Извитость, расширение вен, кое-где с чёткообразной деформированностью в венозной фазе. Через 12 месяцев у исследуемых точечные участки гиперфлюоресценции на концевых отделах микрососудов и мелкие участки гипоплюоресценции определялись во всех квадрантах, также было отмечено появление гипоплюоресцентных участков в артериальной и венозной фазах, занимающих парамакулярно площадь в пределах двух-трех квадрантов (см. рис. 1). В контроле в это время определялись множественные мелкие участки гипоплюоресценции в артериальной и венозной фазе, локализованные в парамакулярной зоне, единично по сосудистым аркадам и расширенные с выраженной извитостью капилляры в парамакулярной области, чёткообразные деформации мелких вен.

При проведении флюоресцентной ангиографии у больных второй группы (с развитой НПДР)

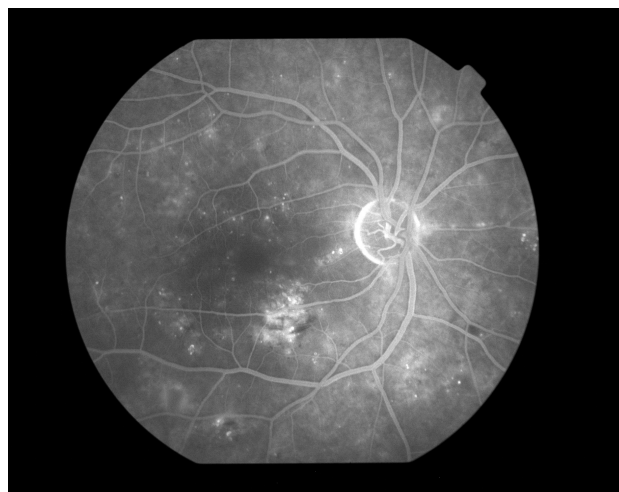


Рис. 1. Больная К., 47 лет. Д-з: Сахарный диабет 2 типа. Не-пролиферативная диабетическая ретинопатия (стадия В). Длительность заболевания 10 лет. Гликозилированный гемоглобин сыворотки крови 8,5 %. Группа исследуемых, получавшая статины и фибраты через 12 месяцев наблюдений.

до лечения визуализировались участки гиперфлюоресценции на концах мелких венул с умеренным нарастанием свечения от артериальной до рециркуляционной фаз в двух-трех квадрантах. Парамакулярно в пределах одного-двух квадрантов обнаруживались единичные мелкие участки гипоплюоресценции, штрихообразные или овальной формы, мелкие точечные участки гипоплюоресценции. Через 6 месяцев применения гиполлипидемической терапии у исследуемых отмечено распространение имевшихся гипо- и гиперфлюоресцентных участков на все квадранты и появление единичных зон гипоплюоресценции в артериовенозную фазу со слабой гиперфлюоресценцией в рециркуляционную фазу парамакулярно. В контроле помимо этих же изменений, дополнительно определены сосудистые аномалии и в артериовенозную фазу отмечались удвоение некоторых вен, их извитость и чёткообразная деформация, зоны гипоплюоресценции в артериовенозной фазе с распространённостью в парамакулярной зоне и единично в районах сосудистых аркад. Парамакулярно появились единичные зоны гипоплюоресценции в артериовенозную фазу со слабой гиперфлюоресценцией в рециркуляционную фазу. Через 12 месяцев в контроле наблюдалось увеличение количества мелких участков гипо- и гиперфлюоресценции по сравнению с исследуемыми пациентами (рис. 2), у которых не возникали подобные изменения. В обеих группах по окружности парамакулярной области зафиксированы зоны гипоплюоресценции в артериовенозную фазу со слабой гиперфлюоресценцией в рециркуляционную фазу.

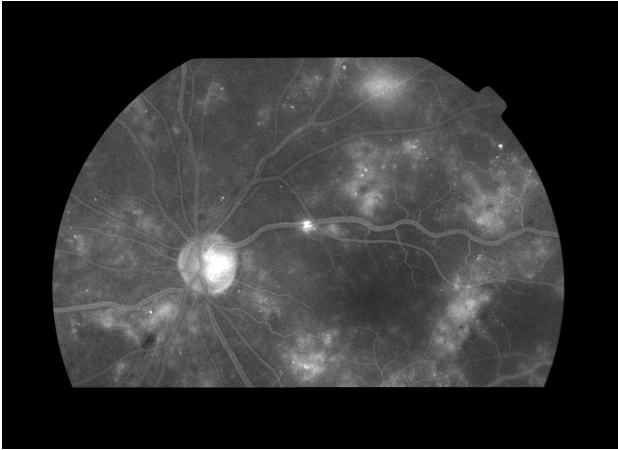


Рис. 2. Больной Б., 54 года. Д-з: Сахарный диабет 2 типа. Непролиферативная диабетическая ретинопатия (стадия С). Длительность заболевания 7 лет. Гликозилированный гемоглобин сыворотки крови 8,7 %. Группа исследуемых, получавшая статины и фибраты. Через 12 месяцев наблюдений.

При проведении оптической когерентной томографии у пациентов первой группы в течение года отмечено увеличение толщины центральной области сетчатки на 17 % у исследуемых (с 152 до 184 мкм) и на 33 % у контрольных с 139 до 208 мкм, $p=0,000$. Аналогично увеличился объём сетчатки в макулярной области на 10 % у исследуемых с 7,1 до 7,9 мм³ и на 20 % в контроле — с 7,8 до 9,8 мм³. У пациентов второй группы наблюдалось увеличение толщины центральной области сетчатки у исследуемых с 180 до 199 мкм, в контроле с 174 до 212

мкм, $p=0,000$. Отмечено увеличение объёма сетчатки в макулярной области у исследуемых с 7,7 до 9,7 мм³, в контроле с 7,9 до 10,2 мм³, $p>0,5$.

На томограммах исследуемых пациентов обеих групп в течение 6 месяцев не было динамики, а через 12 месяцев отмечено увеличение точечных и появление глубоких геморрагий, единичных твёрдых эксудатов, в отличие от контрольных пациентов, у которых отмечено распространение множества твёрдых эксудатов и появление ИРМА.

Выводы

1. Применение аторвастатина и фенофибрата у больных непролиферативной диабетической ретинопатией при сахарном диабете 2 типа на фоне декомпенсации уровня гликозилированного гемоглобина клинически эффективно. Так, среднее отклонение светочувствительности сетчатки (коэффициент MD), количество локальных дефектов в поле зрения, объём макулярной области в течение года ниже на 10 %, а средняя толщина центральной сетчатки — на 15 % со стабилизацией, по данным ФАГ и ОКТ, количества твёрдых эксудатов.

2. Предложенные корректоры дислипидемии (статины и фибраты) понижают уровень липопротеинов очень низкой плотности на 50 %, триглицеридов на 30 %, повышают уровень липопротеинов высокой плотности на 40 %, стабилизируя прогрессирование непролиферативной диабетической ретинопатии в течение года в 1,5 раза у больных сахарным диабетом II типа на основании показателей компьютерной периметрии, оптической когерентной томографии, флюоресцентной ангиографии.

Литература

1. Балаболкин М. И. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете / Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремневская В. М. // Сахарный диабет. — 2009. — № 1. — С. 99–107.
2. Балаболкин М. И. Сахарный диабет // Балаболкин М. И. — Москва : Медицина, 2004. — 173 с.
3. Волкова Э. Г. Руководство по коррекции липидных нарушений и атеросклероза у больных сахарным диабетом / Эмилия Григорьевна Волкова. — Челябинск : Уральская мед. академия последипл. образования, 2005. — 136 с.
4. Гацко Г. Г. Возрастные особенности влияния инсулина на липолиз и перекисное окисление липидов в жировой ткани крыс / Гацко Г. Г., Жукова А. С., Позднякова Е. А. // Пробл. эндокринологии. — 2003. — Т. 29. — № 4. — С. 86–89.
5. Генес В. С. Этиология, патогенез и подходы к патогенетической терапии инсулиннезависимого сахарного диабета / Генес В. С., Генес С. Г. // Пат. физ. и эксперим. тер. — 2003. — № 4. — С. 54–58.
6. Дедов И. И. Проблемы и перспективы гиполлипидемической терапии при сахарном диабете / И. И. Дедов, А. А. Александров // Сахарный диабет. — 2000. — Т. 2. — № 7. — С. 9–12.
7. Дедов И. И. Сахарный диабет / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. — М. : Медиздат, 2009. — С. 151–175, 282–292. — (Руководство для врачей).
8. Дедов И. И. Федеральная целевая программа сахарный диабет / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, М. А. Максимова. — Москва, 2002. — 59 с.
9. Диабетическая ретинопатия и антиоксиданты / Т. М. Миленькая, Е. Г. Бессмертная, В. К. Александрова [и др.] // Сахарный диабет. — 2003. — № 2. — С. 30–34.
10. Ермакова Н. А. Клиническое значение раннего выявления диабетической ретинопатии / Ермакова Н. А., Анциферов М. Б., Климова Н. В.; — М: Медиздат, 2006. — 47 с.
11. Ефимов А. С. Клиническая диабетология [1-е изд] / А. С. Ефимов, Н. А. Скробонская — К. : Здоровья, 1998. — 320 с.
12. Критерии компенсации нарушений углеводного обмена и целевые значения HbA1C при сахарном диабете: Федеральная целевая программа «Сахарный

- диабет» [метод. рекомендации для врачей / под. ред. Дедов И. И. и др.]. — М.: Медиздат, 2007. — 37 с.
13. **Лопач С. Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лопач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
 14. Применение фосфен-электростимуляции в лечении больных с частичной атрофией зрительного нерва и амблиопией: [методические рекомендации] / В. С. Пономарчук, С. Б. Слободяник, В. С. Дроженко. — Одесса: Астропринт, 1999. — 14 с.
 15. **Смирнова О. М.** Впервые выявленный сахарный диабет 2 типа. Диагностика, тактика лечения / О. М. Смирнова // М. — Методическое пособие. — 2008. — С. 34–47.
 16. **Стэнтон Гланц.** Медико-биологическая статистика / Стэнтон Гланц; [пер. с англ. Ю. Данилова]. — Москва: Практика, 1999. — С.250–284.
 17. Diabetes Care / American Diabetes Association. — Suppl. 1, 2008. — 143 p.
 18. **Howard B. V.** Pathogenesis of diabetic dyslipidaemia / B. V. Howard // Diabetes Rev. — 2005. — Vol. 3. — P. 423–432.
 19. **Parish S.** Heart protection study collaborative group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial / S. Parish, A. Offer, R. Clarke [et al.] // Lancet. — 2009. — Vol. 360. — P. 7–22.
 20. Ruby laser photocoagulation in treatment of proliferative diabetic retinopathy / [Aiello L., Beetham W., **Marios C. B.** et al.]; eds. M. Goldberg. — Washington DC.: USDHEW Pub. N.1890, 1968. — P.437–463.
 21. Steiner G. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study / G. Steiner // Lancet. — 2010. — Vol. 375. — P. 905–910.
 22. WHO/IDF Europe. Diabetes Care and Research in Europe / Diabetic Medicine. — the St. Vinsent Declaration, — 1990. — Vol. 7. — P.360.

Посмунула 31.05.2013

References

1. **Balabolkin MI, Klebanova EM, Kremnevskaya VM.** Pathogenesis of angiopathy in diabet. Sakharnyi diabet. 2009; 1: 99–107.
2. **Balabolkin MI.** Diabetes mellitus. Moscow: Meditsina; 2004. 173 p.
3. **Volkova EG.** Guidance on correction of lipid disorders and atherosclerosis in diabetic patients. Chelyabinsk: Ural Med Academy of Post graduate Education; 2005. 136 p.
4. **Gatsko GG, Zhukova AS, Pozdnyakova EA.** Age-related peculiarities of effect of insulin on lipolysis and lipid peroxidation in the adipose tissue of rats. Problemy endokrinologii. 2003; 29(4): 86–9.
5. **Genes VS, Genes SG.** Etiology, pathogenesis and pathogenetic approach to therapy of NIDDM. Pat. fis. i eksperim. ter. 2003; 4: 54–8.
6. **Dedov II, Aleksandrov AA.** Problems and prospects of lipid-lowering therapy for patients with diabetes. Sakharnyi diabet. 2000; 2(7): 9–12.
7. **Dedov II, Shestakova MV.** Diabetes mellitus. M.: Medizdat; 2009. (Guidance for doctors)
8. **Dedov II, Shestakova MV, Maksimova MA.** Federal Target programme diabetes mellitus. Moscow; 2002. 59 p.
9. **Milenkaya TM, Bessmertnaya EG, Aleksandrova VK et al.** Diabetic retinopathy and antioxidants. Sakharnyi diabet. 2003; 2: 30–4.
10. **Yermakova NA, Antsiferov MB, Klimova NV.** Clinical value of early indicating diabetic retinopathy. M.: Medizdat; 2006. 47 p.
11. **Yefimov AS, Skrobonskaya NA.** Clinic diabetology. 1st edition. K.: Zdorovie; 1998. 320 p.
12. Kriteria of compensation of carbohydrate metabolism disorders and target values of HbA1C in diabetes mellitus: the federal program «Diabetes» [method. recommendations for doctors.. Grandfathers I, editor. M.: Medizdat; 2007. 37 p.
13. **Lopach SN, Chubenko AV, Babich PN.** Statistic methods in biomedical researches using Escel. K.: Morion; 2000. 320 p.
14. **Ponomarchuk VS, Slobodyanik SB, Drozhenko VS.** Application of phosphene electrostimulation in treatment of patients with partial atrophy of the optic nerve and amblyopia [method. recommendations]. Odessa: astroprint; 1999. 14 p.
15. **Smirnova OM.** First identified type 2 diabetes. Diagnosis, treatment strategy. Guidance. M.; 2008.
16. Glantz. Biomedical statistics. Danilova, translator. Moscow: Praktika; 1999.
17. Diabetes Care. American Diabetes Association. Suppl. 1, 2008. 143 p.
18. **Howard BV.** Pathogenesis of diabetic dyslipidaemia. Diabetes Rev. 2005; 3: 423–2.
19. **Parish S, Offer A, Clarke R et al.** Heart protection study collaborative group. MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet; 2009; 360: 7–22.
20. **Aiello L, Beetham W, Marios CB et al.** Ruby laser photocoagulation in treatment of proliferative diabetic retinopathy. Goldberg M, editor. Washington DC.: USDHEW Pub. N.1890; 1968. 437–63.
21. **Steiner G.** Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. Lancet; 2010; 375: 905–10.
22. WHO/IDF Europe. Diabetes Care and Research in Europe. Diabetic Medicine. The St. Vinsent Declaration, 1990; 7. 360 p.

Received 31.05.2013