

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

АБАСХАНОВА НАРГИЗА ХАБИБОВНА

**Применение активированной аутоплазмы в комплексном
лечении диабетической ретинопатии**

(Монография)

Ташкент-2025

УДК: УДК 616.43+616-008.9+616.39+617.7

ББК

© Абасханова Н.Х. Применение активированной аутоплазмы в комплексном лечении диабетической ретинопатии. – М.: Изд., 2025. - 145с.

Монография рассмотрена на заседании Центральной проблемной комиссии ТГСИ (протокол № 8 от «17» 03 2025 года) и на Совете Ташкентского государственного стоматологического института (протокол № 6-7 от «26» 03 2025 года).

Составитель:

Абасханова Н.Х. ассистент кафедры Офтальмологии ТГСИ, к.м.н.

Рецензенты:

Янгиева Н.Р. Зав.кафедры Офтальмологии ТГСИ, д.м.н., доцент

Билалов Э.Н. Зав.кафедры Офтальмологии ТМА, д.м.н., профессор

В монографии представлены основы организации медицинской помощи по прогнозированию возникновения, раннему выявлению и консервативному лечению диабетической ретинопатии на современном этапе развития системы здравоохранения.

Монография ориентирована на широкий круг врачей офтальмологов, докторантов, клинических ординаторов, студентов магистратуры, и студентов медицинских вузов.

ISBN

© Абасханова Н.Х.

© Издательство

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ	7
§1.1. Современные аспекты этиопатогенеза диабетической ретинопатии	7
§1.2. Значение системы гемостаза в развитии диабетической ретинопатии	11
§1.3. Современные принципы терапии ДР.....	22
§ 1.4. Анализ нерешенных проблем в медикаментозной терапии ДР.....	32
ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
§2.1. Общая характеристика клинического материала.....	38
§2.2. Клинико-функциональные методы исследования	44
§2.3. Специальные методы исследования.....	45
§2.4. Биохимические и гемореологические методы исследования крови и слезы	48
§2.5. Статистический анализ результатов.....	49
ГЛАВА III. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ (У БОЛЬНЫХ СД ТИПА 2) НА ФОНЕ ОБЩЕПРИНЯТОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ РЕГИОНАРНОЙ ТЕРАПИИ	50
§ 3.1. Исследование клинико-функциональных показателей органа зрения у больных с различными стадиями ДР на фоне общепринятого медикаментозного лечения и модифицированной регионарной терапии.....	50

§ 3.2. Сравнительный анализ показателей гемодинамики у больных с различными стадиями ДР на фоне общепринятого медикаментозного лечения и модифицированной регионарной терапии	79
ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА И КООГУЛЯЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ СЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И РЕГИОНАРНОЙ ТЕРАПИИ АКТИВИРОВАННОЙ АУТОПЛАЗМОЙ	83
§4.1. Характеристика сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных ДР	83
§4.2. Влияние комплексной терапии ДР на показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза	86
§4.3. Состояние коагуляционной активности слезы и фибринолитической системы крови у больных диабетической ретинопатией	93
§4.4. Особенности коагуляционной активности слезной жидкости и фибринолитической системы у больных ДР на фоне терапии	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	122
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	144

ВВЕДЕНИЕ

Среди наиболее частых и опасных осложнений сахарного диабета (СД) признана диабетическая ретинопатия (ДР), одна из основных причин слепоты и слабовидения при инсулинозависимом и инсулинонезависимом сахарном диабете [5,143,197]. В последние годы наблюдается неуклонный рост частоты развития ДР, в связи с ростом общей заболеваемости СД. По данным ВОЗ к 2010 году количество больных СД достигнет 300 млн. в мире. У пациентов с диагнозом СД 2 типа, установленным до 30-летнего возраста, частота развития ретинопатии возрастает от 50-70% спустя 10-12 лет от начала заболевания и после 20 лет [2]. Все это определяет актуальность разработки и совершенствования методов борьбы с одной из тяжелейших глазных патологий, нередко ведущей к необратимой слепоте [49,140,141]. Взгляд на диабетическую ретинопатию как на одно из проявлений диабетической микроангиопатии – генерализованное поражение артериол, венул, и капилляров – является общепризнанным. Однако имеется немало разногласий по поводу конкретных патогенетических механизмов развития сосудистых изменений на глазном дне и их осложнений [35,155,159,]. Болезнь опасна тем, что при ней возникают тяжелые нарушения в сосудистой и нейрональной ткани сетчатки, несущих большую функциональную нагрузку, и главная роль в основе патологических изменений при этом принадлежит гемореологическим и микроциркуляторным нарушениям [120,127,128,136].

Нарушения микроциркуляции обусловлены изменениями реологических свойств крови в капиллярах и посткапиллярных венулах [130,145,148]. Одним из важных реологических феноменов является агрегация эритроцитов вследствие их слипания (адгезии). При усилении агрегации значительно уменьшается поверхность эритроцитов, участвующая в газообмене между кровью и тканями. Поэтому усиление агрегации эритроцитов, наблюдающееся при ДР, является одним из факторов, обуславливающих развитие гипоксии [173,198,199]. Кроме того, при СД отмечаются повышение вязкости крови,

уменьшение деформируемости мембраны эритроцитов, что также ухудшает условия перфузии капилляров и способствует развитию гипоксии сетчатки [13,154,167,172]. Так по данным А.И. Муха с соавт. при ДР имеется статистически достоверное увеличение по сравнению с нормой 3-х показателей тромбоэластограммы: вязкости крови в капиллярном отделе, агрегации эритроцитов, и их деформированности [76]. По данным Конде с соавт. было отмечено достоверное увеличение всех 6 реологически показателей. По его же мнению существенное значение имеет тромбоцитарный фактор [58,119].

По данным И.В.Пименова оценка состояния гемостаза показала дисбаланс показателей, определяющих состояние коагуляционной и фибринолитической подсистем гемостаза, при этом было отмечены, как признаки гипокоагуляции, так и серьезные угнетения фибринолиза, снижение в плазме крови уровня плазминогена и его активаторов, т.е. преобладание процессов коагуляции [89,191,196]. По мнению целого ряда исследователей, сложные изменения гемореологических показателей осложняются развитием аутоиммунных реакций [8,23,98,103,110,117,159,168,171,181]. Авторы этих исследований, пришли к выводу о целесообразности применения в консервативной терапии препаратов реологического действия для улучшения состояния микроциркуляторного русла.

К примеру, применение препарата фосфаден, обладающего антиагрегационными свойствами, дало улучшение показателей микрогеморреологии у больных с непролиферативной стадией ДР в 59% случаев, а при пролиферативной – в 52,9% [78].

А по данным Бездетко П.А. с соавт., применение ацелизина дало улучшение гемодинамических показателей только у 29,4% больных [17].

Таким образом, применение многочисленных медикаментозных средств (трентал, дицинон, эйконол), улучшающих микроциркуляцию, далеко не всегда дает ощутимый терапевтический эффект, поэтому изыскание средств улучшающих микроциркуляцию при ДР является актуальной задачей.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

§1.1. Современные аспекты этиопатогенеза диабетической ретинопатии

Диабетическая ретинопатия – тяжелое заболевание органа зрения, являющаяся в развитых странах мира одной из основных причин слепоты и слабовидения [5,7,26,32,34,35,36,37,46,121,123,127,133,148]. Так по данным ВОЗ слепота среди больных ДР наблюдается в 2 раза чаще чем в общей популяции. Несмотря на многочисленные исследования данной патологии патогенез ДР остается до сих пор малоизученным. Патология гемостаза, часто выявляемая у больных СД, имеет ведущее значение в патогенезе ДР [6,50,51,99,102,127,137].

Несмотря на многочисленные исследования патогенез ДР изучен недостаточно и постоянно пополняется дополнительными сведениями [9,14,16, 85,150,152]. Непролиферативная ДР представлена преимущественным поражением сосудов глубокого капиллярного слоя – капилляров мелких артериол, венул. В этот период развития ДР играет роль совместное воздействие биохимических, гемодинамических, эндокринных и цитокинетических факторов, приводящих в конечном счете к развитию ишемии ретинальной ткани. При этом СД характеризуют глубокие нарушения тканевого обмена на клеточном уровне [175,176,178,186]. По данным литературы, отмечены нарушения метаболизма не только углеводов, но и жиров, белков и электролитов. Не последнюю роль в развитии ДР играет оксидативный стресс в ткани сетчатки, вызванный неэнзиматической гликолизацией протеинов, самоокислением моносахаридов, полиоловым путем гликолиза, уменьшением антиоксидантного резерва, продукцией свободных радикалов, что в результате приводит к гипоксическому повреждению клеток [13,169,170].

Гипоинсулинемия способствует выделению самототропного и адренотропного гормона, глюкоминералокортикоидов и

катехоламинов, вследствие стимуляции гипоталамо-гипофизарной системы. Стимуляция катаболизма белков и обменные нарушения вследствие отложения гликопротеинов и иммунологические сдвиги, обусловлены избытком глюкокортикоидов. Высокий уровень минералокортикоидов вызывает нарушения электролитного обмена. Выброс катехоламинов способствует ускорению распада жиров, и как следствие, гиперхолестеринемии. В то же время повышенная продукция глюкогона подавляет секрецию инсулина и увеличивает концентрацию циркулирующих жирных кислот. В результате перечисленных изменений отмечается изменение реологических свойств крови, активизация свертывающей ее системы и нарушение микроциркуляции, что, в конечном счете, ведет к поражению эндотелия сосудов [29,101,161].

Микроциркуляция сетчатки, существенно отличается от микроциркуляции других органов и систем [120,122,124,132]. Ее нормальное функционирование определяет гематоофтальмический барьер (ГОБ), который представлен внутренним (эндотелием сосудов сетчатки) и наружным (пигментный эпителий) барьерами. Из-за отсутствия фенестр в эндотелии сосудов сетчатки прямой выход белковых молекул в нейрональную ткань в норме невозможен. Эндотелиоциты обеспечивают селективный транспорт определенных белковых молекул и других веществ из просвета сосуда в сетчатку и обратно. Подобным образом работает, и пигментный эпителий, являющийся барьером между сетчаткой и хориоидальной тканью, поскольку сосуды последней имеют фенестрированное строение и способны пропускать довольно крупные молекулы белков – миоглобинов, альбуминов и гамма-глобулинов (молекулярная масса от 17000 до 156000 дальтон) [29,59,50,62,76,].

Таким образом, гематоофтальмический барьер активно регулирует соотношение гидростатического и коллоидно-онкотического давления между капиллярными пластинами и интерстициальным ретинальным пространством и тем самым обеспечивает нормальную жизнедеятельность сетчатки.

При СД еще на самых ранних стадиях отмечается поражение внутреннего гематофтальмического барьера, что предшествует клиническим проявлениям ДР, при этом отмечена стойкая корреляционная связь между тяжестью ДР и степенью проницаемости барьера [34,35,37,87,99,145,159,161].

Многочисленные морфологические, электронно-микроскопические и гистохимические исследования показали, что нарушение функции гематофтальмического барьера (ГОБ) при ДР не связано с нарушением плотных связей между эндотелиоцитами. Избыток внутриклеточной глюкозы приводит к запуску полиолового пути ее расщепления, следствием чего отмечается накопление сорбитола и фруктозы субэндотелиально. Высокоосмотические сорбитол и фруктоза вызывают осмотический отек клеток, оказывают токсическое действие на их структуры и на стадии декомпенсации, повышая проницаемость гематофтальмического барьера (ГОБ) [69,184,191,197].

Увеличенная концентрация в плазме крови фактора Виллебранда говорит о тяжести поражения эндотелия сосудов. При этом степень поражения гематофтальмического барьера (ГОБ) не зависит от количества микроаневризм, микрогеморрагий, твердых и мягких экссудатов. Высокий уровень проницаемости гематофтальмического барьера (ГОБ) важный критерий быстрого прогрессирования ДР коррелирует с выраженностью интравитреальных микрососудистых аномалий (ИРМА) и наличием неоваскуляризации [4,6,15,127,176].

Продукты нарушенного углеводного обмена откладываются в стенках сосудов, способствуя утолщению базальной мембраны капилляров, что является одним из первых морфологических признаков микроангиопатии [123,183].

Наблюдающаяся гиалинизация артериол сопровождается потерей перицитов, эндотелиоцитов и атрофией капиллярной сети. Гиалинизация артериол и капилляров способствует уменьшению их калибра и повышает резистентность микрососудистого русла, при этом значительно увеличивается

время артериовенозного прохождения, что коррелирует с высоким уровнем содержания в крови гликозилированного гемоглобина и тяжестью течения ДР [20,31,64,69,121,130]. В результате уменьшения парциального давления в тканях, отмечается рефлекторное увеличение кровенаполнения сосудов. Так, по данным доплерографии, у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с наличием ДР или без нее отмечается увеличение калибра крупных артерий сетчатки в среднем на 17%, а объем макулярного капиллярного кровотока увеличивается на 25% [54,106, 119,125,127]. Тем не менее, общий объем кровотока в сосудах глаза значительно снижен, хотя при этом отмечается возрастание его скорости. Ранним морфологическим признаком ДР, является селективная потеря перицитов, при чем данный признак является специфичным для сосудов сетчатки, так же, как и ослабление их митотической активности и сократительной способности [99,102,192].

Только при потере перицитов ретинальными сосудами, наблюдается ослабление тонуса сосудистой стенки и появление мешковидных выпячиваний в ней – микроаневризм, являющихся первым признаком диабетической ретинопатии [132,140,153,164,]. Хотя первые метаболические нарушения в сосудистом русле и эндотелии на наш взгляд и, по мнению Blum M, Eichhorn M, (2005 г.) произошли задолго до этого [127].

По мере развития ДР, усиливается процесс обструкции мелких сосудов сетчатки, как в результате обструкции сосудов сетчатки, так и в результате нарушения реологических свойств и свертывающей системы крови. Усиленный выброс гипофизом гормона роста при диабете стимулирует синтез печенью различных белков, включая фибриноген и α_2 макроглобулин. Нарастание в плазме крови концентрации последних способствует уменьшению антиагглютинирующих свойств эритроцитов. Увеличение концентрации в крови холестерина и его фракции повышает вязкость крови, замедляет кровоток, а также усиливает агрегацию эритроцитов. При диабете отмечено подавление секреции активатора плазминогена фибринолитической системы. Повышенная агрегация тромбоцитов, сужение просвета мелких

сосудов, в результате утолщения базальной мембраны сосудов, а также дихотомическое деление сосудов сетчатки, предрасполагает к развитию микроэмболии, микротромбозов сетчатки, и как результат появления зон острого нарушения кровообращения и инфаркта сетчатки (мягких экссудатов), участков хронической ретинальной неперфузии и интратретинальных микрососудистых аномалий [107,159].

По мнению исследователей Joslin Diabetes Center (2005) изменениям сетчатки при СД сопутствует диабетическая хориоидопатия, которая имеет те же проявления, что и в других сосудах организма [135]. Результаты морфологических исследований показывают сужение, потерю капилляров сосудистой оболочки и их очаговое замещение рубцовой тканью. Одним из признаков поражения хориоидальной сосудистой системы является возникновение на крайней и средней периферии глазного дна хориоидальной неоваскуляризации, являющейся источником субретинальных фиброваскулярных мембран [34, 135]

Таким образом, реологические, биохимические, цитокинетические и метаболические изменения по обе стороны стенки эндотелиоцита при СД II типа являются пусковыми звеньями патогенеза ДР.

§1.2. Значение системы гемостаза в развитии диабетической ретинопатии

1.2.1. Гемореологические механизмы развития диабетической ретинопатии

Как было указано в предыдущей главе, обмен между кровью и внутренними структурами глаза происходит через ряд барьерных структур, защищающих оптические среды глаза и сетчатку от изменений состава крови. [7,85,111,133,145].

Уже в ранних работах по изучению проницаемости барьера кровь – сетчатка выявлены его значительные изменения у больных сахарным диабетом, резко нарастающие с развитием диабетической ретинопатии

[186,191,197]. Степень нарушения проницаемости сосудов коррелирует с возрастом больных, длительностью диабета и его типом, уровнем гипергликемии, степенью тяжести и компенсации. Достоверно установлено, что у больных с минимальными клиническими проявлениями ДР, уровень флюоресценции стекловидного тела существенно превышает нормальный [109, 191,199]. В последующем, отмечается её нарастание, причем изменения проницаемости, по некоторым данным, опережают развитие клинических признаков ДР [125]. Дискутируется вопрос о том, имеются ли нарушения проницаемости гематоретинального барьера у больных сахарным диабетом до развития ретинопатии. [101,102,149,154,162]. Отмечено также повышение концентрации флюоресцеина в передней камере у больных с диабетическими изменениями глазного дна [3,18,25,165,166,167,].

Kinose F, Roscilli G (2005) описали ранние нарушения интрамуральных перицитов, клеток сосудистой стенки капилляров, с развитием микроаневризм. Эти изменения появляются задолго до стадии развитой ретинопатии [160].

Бахритдинова Ф.А. с соавт. (2001), сопоставляя степень поражения сетчатки с данными геморреологии при СД, зафиксировали стойкую корреляционную связь [16]. Выявленные изменения электрических свойств мембран эритроцитов отражали нарушения функционального состояния сетчатки при СД, вследствие ацидоза, метаболических нарушений на клеточном уровне, что и является основной причиной повышения вязкости крови. Ими также была установлена четкая взаимосвязь между стадией сосудистых нарушений и показателями морфометрических параметров микрососудов бульбарной конъюнктивы, которые в начальной стадии недостоверны или мало значительны, а вязкость крови повышена существенно. Коэффициенты проницаемости гематоретинального барьера в этот период практически неизменны. Следовательно, первичным в этой стадии является нарушения геморреологии, вызывающие последующие изменения микроциркуляции глаза.

Аналогичный взгляд на данную проблему имеет целый ряд авторов, считающих, что в развитии нарушения проницаемости сосудистой стенки первостепенную роль играют геморреологические изменения, являющиеся пусковым механизмом развития ДР [13,20,22,24,121]. Так, при изучении состояния системы гемостаза, большинством авторов, были использованы тромбоэластограмма и биохимические методы исследования: по мнению проф. Евграфова В.Ю. с соавт. (2004 г) у лиц с СД без признаков патологии глазного дна амплитуда тромбоэластограммы (ТЭГ) находится на верхней границе нормы (50-55 мм), время коагуляции снижено в 2 раза, соответственно увеличен индекс коагуляции и гиперкоагуляции и показатель эластичности сгустка [39].

По мнению Гришина В.Л. с соавт. (2004 г.) снижение величины коагуляции при нормальной величине времени рекальцификации и тромбоэластограммы (ТЭГ) свидетельствует о том, что причиной, наблюдающейся гиперкоагуляции является повышение активности фибриногена. [28,38]. По мнению Cai W., Pallares R.M. et al. (2005) причиной активности фибриногена является неферментативное гликозилирование. Повышение уровня фибриногена и α_2 -глобулина, являющегося ингибитором плазмина, способствует прогрессированию ДР и возникновению пролиферативных форм [131].

При непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР) проф. В.Ю. Евграфовым с соавт. (2004г.) было отмечено укорочение времени ретракции, что говорит о повышении активности фактора I и II этапов свертывания крови. [39]. Datta S, Biswas NR et al. (2004) наблюдали у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) значительное смещение всех показателей тромбоэластограммы (ТЭГ) в сторону гиперкоагуляции. [142]

Так, по данным Norgaz T et al. (2005), у 34% больных в раннем периоде заболевания были выявлены изменения, свидетельствующие о повышении прокоагуляционного потенциала крови с одновременной депрессией

противосвертывающей системы [179]. По мнению Imamura Y et al. (2004) о повышении прокоагуляционного потенциала крови свидетельствовали такие показатели, как снижение содержания свободного гепарина крови, уменьшение времени рекальцификации, увеличение толерантности плазмы к гепарину [155].

Porta M. et al. (2005) отметил у больных с ранней стадией ДР тенденцию к увеличению тромбинового индекса и укорочению тромбинового времени [195].

Casicedo JM et al. (2006) у 42% больных одновременно с гиперкоагуляцией обнаружил признаки гипокоагуляции, которые выражались в основном в активации фибринолитической системы крови [130]. В этот же период Lee IG et al. (2006) обнаружил уменьшение ретракции кровяного сгустка и концентрации протромбина в 20% случаях, а удлинение спонтанного свертывания крови и повышение толерантности плазмы к гепарину у 16% больных.[167].

Что касается агрегатограммы тромбоцитов, у больных с СД: при НПДР амплитуда агрегатограммы имеет тенденцию к уменьшению угла ее наклона, при ПреПДР и ПДР отмечается высоко достоверное резкое снижение показателей агрегации тромбоцитов [66]. По мнению Балашовой Л.М. (1999) повышенной агрегации тромбоцитов при ДР способствуют простогландины и тромбоксаны [7]. Герасимов А.А. (1991) считает, что укорочение активированного частичного тромбопластинового времени указывает на то, что при ДР состояние гиперкоагуляции связано, помимо повышенной агрегации тромбоцитов, с повышением активности плазменных факторов свертывания и имеет стойкую корреляционную связь с тяжестью ДР [23].

Ogawa O et al. (2005) у больных с ДР на всех стадиях отметил сниженную активность антитромбина III, этот факт связан со значительным снижением концентрации гепарина в плазме крови у больных СД [181]. Chan SK et al. (2003) считает, что уменьшение активности антитромбина III связано с его гликозилированием, что способствует сдвигу гемостаза в сторону

гиперкоагуляции [137].

При ИЗСД и ИНСД уменьшение фибринолитической активности вследствие дефицита тканевого активатора плазминогена становится причиной окклюзии ретинальных капилляров, а в последствии причиной преретинальных и интравитреальных кровоизлияний. При этом фактор XIII играет важную роль и появляется из плазмы при экссудации и прохождении тромбоцитов через прорванный гематоретинальный барьер [1,162,170].

Кроме того, наблюдающиеся при ДР повышение агрегации эритроцитов, увеличение ригидности их мембран из-за отложения липидов, увеличение вязкости плазмы и повышение концентрации факторов IV, V, VII, VIII, X, способствующих агрегации тромбоцитов, также ведут к нарушению микроциркуляции [77].

В последующем, гемореологические нарушения усиливаются, скорость кровотока значительно снижается, резко повышается проницаемость сосудов сетчатки. В этой фазе отмечаются клинические признаки поражения сетчатки. Эту фазу считают препролиферативной. Прогрессирование основного заболевания сопровождается усугублением нарушений гемореологических параметров: скорость кровотока, диаметр артериол, артериоловеноулярный коэффициент значительно уменьшается, в то время как коэффициент проницаемости гематоретинального барьера резко увеличивается. По мнению Бахритдиновой Ф.А. (1996) при СД 1 типа эти изменения менее выражены, хотя разница признана недостоверной [15]. В этот период микрососудистым изменениям сопутствуют выраженные клинические проявления: на сетчатке отмечается неоваскуляризация, пролиферация соединительной ткани в стекловидное тело с последующим глиозом и тракционной отслойкой сетчатки. Клинические данные находят морфологические подтверждения. При НПДР в морфологических препаратах сетчатки были обнаружены склерозирующие изменения артериол, утолщение базальных мембран капилляров, сужение просвета последних, дистрофические изменения эндотелиоцитов. У больных ПДР отмечалось осмиофильность плазмы в

капиллярах, агрегация эритроцитов и тромбоцитов, диapedез эритроцитов в капиллярах, набухание, пикноз, и пролиферация эндотелия. В этот период при флюоресцентной ангиографии выявляются ишемические зоны, пролиферация сосудов и резкое повышение проницаемости сосудистой стенки [91,151,159].

В исследованиях последних лет, ученые все чаще обращаются к различным методам исследования состояния слезной жидкости. Это обусловлено тем, что слеза является биологической жидкостью, объединяющей секреторную продукцию из многих источников: орбитальная слезная жидкость, вспомогательные слезные железы, мейбомиевы железы и другие клеточные структуры роговицы. При чем слезная пленка состоит из муцинового, водного и липидного слоев. Липидный слой слезной пленки обладает выраженной гидрофобностью и состоит из амфифильных полярных липидов (фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, сфингомиелины), гликолипидов (церамиды, цереброзиды), а также из неполярных гидрофобных липидов (эфиры холестерина, воска, триглицериды, свободные жирные кислоты - ЖК). Именно качественные и количественные изменения липидного слоя слезной жидкости являются как следствием, так и причиной поражения органа зрения при сахарном диабете. Так, по данным Савиной Л.В., В.Г. Федотова, у больных с СД II в 50% случаев обнаруживается гиперхолестеринемия, среднее значение которой составляет $(6,3 \pm 0,5)$ ммоль/литр при норме $4,8 \pm 0,9$ ммоль/литр. При чем, по данным этих же исследователей, сочетание пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) с диабетической нефропатией давало максимальное значение холестерина и составило в среднем $7,8 \pm 0,3$ [94]. Что касается гиперсиалемии, одного из показателей состояния гликопротеидов, при СД II типа по данным Лапиной И.А. (1998) было обнаружено, что гиперсиалоземия чаще наблюдалась у больных, страдающих препролиферативной диабетической ретинопатией и пролиферативной диабетической ретинопатией. Высокий уровень мочевой кислоты в слезной жидкости у больных с СД2 был обнаружен в 28,3% больных, преимущественно у лиц, страдавших атеросклерозом и

диабетической нефропатией 2-3 стадией. Высокий уровень мочевой кислоты в слезной жидкости сопровождался большим количеством твердых экссудатов на глазном дне [63]. По мнению Мошетьева Л.К. с соавт. (2004), метаболическое структурирование в слезной жидкости отражает патохимические стадии течения ДР, при этом отмечена корреляция не только со степенью тяжести заболевания, но и с показателями биохимического состава сыворотки крови [75]. Одним из основных этиопатогенетических факторов, способствующих прогрессированию клинического течения СД, а также возникновению тяжелых форм ДР, является развитие аутоиммунного ответа с повышением уровня «агрессивных» антител и циркулирующих иммунных комплексов. Последние, в свою очередь, способны осаждаться на клетках и в тканях, повреждать стенки капилляров, вызывая нарушения гематоретинального барьера, активацию перекисного окисления липидов, появления хронического ДВС-синдрома и нарушения всех видов обмена веществ. Исследования Л.М. Балашовой с соавторами (2000), показали об изменениях состояния иммунных реакций слезной жидкости у больных с различными стадиями ДР. Так, у больных с выраженными пролиферативными процессами в слезной жидкости, выявлялись выраженные локальные антитело – зависимые аутоиммунные реакции к коллагену II и IV типов. Даже в доклиническую стадию заболевания у 66,7% больных были обнаружены высокие показатели антител к коллагену, которые, однако, достоверно снижались при пре ПДР (22,2%) и ПДР (16,7-20,0%). Цитокины наиболее часто выявлялись у пациентов с НПДР и ПреПДР (42,9% случаев) и лишь у 20,0% больных с ПДР, сопровождающейся тракционной отслойкой сетчатки (ТОС) [8].

Учитывая мозаичность гемостатических и фибринолитических потенциалов в различных участках кровотока и, как можно предположить, появление связанных с ними реакций аутоиммунитета, представляет особый интерес исследование свертывающих свойств слезы у больных с различными стадиями ДР.

Исследования Ермакова Н.А. показали, что у больных НПДР снижение локальной фибринолитической активности выявляется достоверно чаще (60%), чем в контрольной группе. У больных с ПреПДР частота выявления снижения локальной фибринолитической активности составила 70%. Не было обнаружено достоверных различий при сравнении данных фибринолитической активности слезы у больных с ПреПДР и ПДР. По данным Сомова Е.Е. и Бржевского В.В., у 12,8% больных с НПДР и ПреПДР статистически достоверные изменения коагуляционной и фибринолитической активности слезной жидкости сопровождались нормальными показателями коагулограммы крови, взятой из локтевой вены. Наиболее выраженные изменения были зафиксированы при ДР с выраженным геморагическим синдромом [100,112].

Таким образом, при развитии ДР отмечается определенная этапность микроциркуляторных нарушений, при этом сосудисто-тканевая проницаемость является одним из ранних патогенических факторов ДР, ключевым звеном которых являются гемореологические изменения.

1.2.2. Состояние свободно-радикального окисления при ДР

До сих пор, сложными и противоречивыми остаются вопросы патогенеза ДР. В последние годы, делаются попытки объяснить ее возникновение усилением свободнорадикального окисления (СРО), что связывают, прежде всего, с общими нарушениями гомеостаза при СД: увеличением содержания в крови всех фракций липидов, нарушением реологических свойств крови, белкового и ионного обмена, заметным угнетением активности ферментных систем. Однако патогенез ДР, нельзя свести только к активации СРО, значительную роль играют гемореологические нарушения.

В настоящее время, известны более 85000 свободных радикалов (СР), которые образуются в организме в результате естественного метаболизма кислорода или, как промежуточные продукты окислительно-восстановительных процессов в обмене липидов, гормонов, лекарственных

средств. Свободные радикалы вступают в реакцию с молекулами клеточных мембран и разрушают их путем развития каскада реакций СРО.

СР (свободные радикалы) участвуют в регуляции ключевых моментов трансдукции и важнейших внутриклеточных процессов, включая фосфорелирование белков, передаче генетической информации, активации факторов транскрипции ДНК и клеточной пролиферации. Не последнюю роль свободные радикалы (СР) играют в регуляции тонуса сосудов и фагоцитозе. Кроме того, СР активно участвуют в процессах образования различных факторов роста (VEGF, RFDGF и т.д.), в синтезе металлопротеинов и простагландинов [81]

По мнению Булатовой О.С. с соавт. (1999), связанное с гипергликемией повышение уровня СР и неспособность системы антиоксидантной защиты справиться с возрастающей при СД нагрузкой, особенно пагубны для эндотелиальных клеток, а такой важный элемент сетчатки, как перициты наиболее чувствительны к повышению концентрации глюкозы [19].

По мнению ряда авторов, некоторые продукты естественного метаболизма, а именно оксид азота (NO) проявляет себя как про-, так и антиоксидант. Формирование свободного радикала – оксида азота происходит в результате преобразования гуанидиновой группы L-аргинина под действием фермента NO- синтазы. NO в присутствии супероксидного радикала преобразуется в пероксинитрит (ONOO-), последний обладает довольно значительной окислительной способностью [41,92]. Известно, что в сетчатке оксид азота выступает в роли мощного антиоксиданта, стабилизируя клеточные мембраны астроцитов и митохондрий, обладая сосудорасширяющими, антиагрегационными, антитромбогенными свойствами, а также влияя на иммунитет за счет повышения активности макрофагов и нейтрофилов антимикробной и противоопухолевой активности. Кроме того, оксид азота сетчатки улучшает проводимость нервных импульсов [124]. Активация СРО, способствует запуску сложной многокомпонентной системы, с клеточными и внеклеточными элементами, определяющими

развитие и последовательность основных событий в патологическом очаге. При этом все элементы тесно взаимосвязаны и активно взаимодействуют. Клеточные взаимодействия оказывают регулирующее (как индуцирующее, так и ингибирующее) влияние на процессы дифференцировки и созревание клеток в патологическом очаге, а также влияют на хемотаксис. Переносчиком информации в подобных взаимодействиях являются клеточные медиаторы (локальные и циркулирующие). При этом прямые межклеточные контакты играют не последнюю роль. Ведущая роль в межклеточных взаимодействиях принадлежит медиаторам: монокинам, лимфокинам и фиброкинам, причем связь идет не только по принципам антогонизма на собственные популяции (моноклеары, лимфоциты и фибробласты), но и на другие клеточные популяции. [105,117]. При этом монокины влияют на миграцию, пролиферацию и функции лимфоцитов, гранулоцитов, эндотелиоцитов и клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ), индуцируют хемотаксис и пролиферацию фибробластов и активизируют процессы продукции коллагена [71].

Лимфокины, в свою очередь, угнетают и усиливают миграцию макрофагов и имеют следующую группу факторов: Т-клеточный фактор роста фибробластов, фактор лимфоцитарного хемотаксиса фибробластов и фибробластин ингибирующий фактор напротив тормозящий хемотаксис этой группы клеток и наконец коллагенпродуцирующий фактор и В-клеточный ингибитор продукции коллагена [117].

Фиброкины особенно влияют на функции макрофагов. Ведущими среди них являются колонии стимулирующий фактор, фактор роста макрофагов и фактор угнетения миграции макрофагов [96,174].

Упомянутые выше факторы роста – PDGF (platelet-derived growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), TGF- β (transforming growth factor - β) обладают не свойствами локальных медиаторов, а свойствами циркулирующих биологически активных веществ. Источниками их являются также моноклеары, лимфоциты и фибробласты [157].

Потенцирующее влияние факторов роста друг на друга в сложных регуляторных системах способствует миграции в полость глазного яблока новых клеточных элементов, а также стимуляции пролиферации уже имеющихся. Меняющиеся по мере развития патологического процесса условия, определяются характером клеточного кооперирования и взаимодействия. Контактная клеточная регуляция, также играющая важную роль, проявляется в тех случаях, когда факторы, несущие информацию, закрепляются на ее поверхности и «проявляются» при контакте с рецепторами клеток мишеней. При этом, целенаправленная и точная передача информации, производится при минимальной затрате эффекторных веществ. Возникшая клеточная кооперация определяет дальнейшую цепь патогенетических событий, а именно, взаимодействие клеток, ростовых факторов со структурными элементами оболочек заднего полюса глазного яблока. Возникающая адгезия клеток на волокнах стекловидного тела сетчатки сопровождается функциональной перестройкой клеток последней, интенсивность которой имеет отношение к реализации их эффектов. Другими словами, секретлируемыми клетками цитокины, протеолитические ферменты (коллагеназа, эластаза, кислые гидролазы, катепсины), активируют кининогенез и системы комплимента, тем самым, повреждая ткань сетчатки и коллагеновые волокна стекловидного тела. Кроме того, клетки, чаще всего макрофаги, в процессе утилизации кислорода способствуют образованию свободных радикалов O_2^- - супероксид-анион, OH -гидроксид радикал, O_2 (синглетный кислород) и перекиси водорода. Цитотоксическое действие свободных радикалов инициирует реакции перекисного окисления липидов биологических мембран, кроме того, индуцируется повреждение белков и нуклеиновых кислот. Модификация белков, вызывает появление у них антигенных свойств, образующиеся при этом иммунные комплексы стимулируют продукцию активированных форм кислорода. Кроме того, СРО вызывает разрушение компонентов внеклеточного матрикса, провоцирует выброс лизосомальных ферментов в окружающую среду, иными словами,

замыкается порочный патологический круг и развивается состояние называемое, как хронический окислительный стресс. В последующем, в участках локальной деструкции сетчатки, образующиеся вследствие повреждающего действия СРО, активизируются пролиферация клеток пигментного эпителия сетчатки и глии [52].

Длительное и перманентное существование агрессивных факторов способствует потере адаптивных свойств защитно-приспособительного характера воспалительного процесса в заднем полюсе глаза и способствует развитию хронического воспаления. Сопряженная с воспалением репаративная реакция осуществляется при минимальном участии гомеостатических ресурсов. Другими словами, разобщение между воспалительной и репаративной реакциями сопровождается перестройкой фиброгенеза в сторону неадекватного разрастания фиброваскулярной ткани в заднем полюсе глазного яблока, то есть последней и необратимой стадией диабетического процесса [170,178,180].

Исследования Никольской В.В. и Болтаевой З.К. (1997г) свидетельствуют, что уровень общей антиоксидантной защитной системы слезы у больных с СД с выраженной ДР снижен по сравнению с контрольной группой на 20,2%, а по сравнению с группой с СД без ДР на 15,6%. [86].

Таким образом, если гемореологические изменения являются пусковым моментом в развитии ДР, то СРО является не только механизмом запуска пролиферативных процессов в ретинальной ткани, но и способствует развитию порочного круга.

§1.3. Современные принципы терапии ДР

1.3.1. Роль и место гемореологических препаратов в терапии диабетической ретинопатии

Неуклонный рост заболеваемости СД, высокая частота осложнений, в частности, такой как ДР, растущий уровень инвалидизации и слепоты у этой категории больных определяет актуальность научных исследований,

направленных на поиск новых методических подходов к лечению данного заболевания.

В настоящее время, учеными во всем мире значительные усилия предпринимаются по выявлению патогенетических механизмов, лежащих в основе диабетической ретинопатии. Понимание этих механизмов открывает новые возможности терапии, сделав ее более эффективной и с меньшим количеством побочных эффектов. Поскольку поражение сетчатки при диабете имеет вторичный характер, важное значение имеет системное ведение основного заболевания: тщательный контроль уровня глюкозы крови, артериального давления (АД) и функцию почек. В исследовании Diabetes Control and Complication Research Group группа по исследованию компенсации диабета и его осложнений (США), показано, что по сравнению с традиционной терапией интенсивное ведение СД уменьшает вероятность развития ДР на 74% и возникновение пролиферативной ДР на 47%. Базовым принципом лечения ДР, как и других поздних осложнений, является достижение компенсации СД. Главными факторами развития ДР является, кроме того, артериальная гипертензия, нефропатия, гиперлипидемия и табакокурение. На сегодняшний день, в консервативной терапии ДР главное место занимают ангиопротекторы, корректоры микроциркуляции и антиагреганты. По данным Соловьева Г.А. (2002), применение добезилата кальция сопровождалось нормализацией нарушенной проницаемости артериол и капилляров, увеличением резистентности стенок капилляров, повышением эластичности эритроцитов, что сопровождалось улучшением микроциркуляции и дренажной функцией лимфотических сосудами. У 82% больных было отмечено снижение агрегации тромбоцитов и вязкости крови, а также выраженный антигеморрагический эффект, который связан в определенной мере с увеличением активности кининов плазмы (79,4% случаев). По данным Leal E.C. et al (2005), добезилат кальция существенно уменьшал отек сетчатки при НПДР и ПреПДР [166].

Исследования Шамансуровой З.М. (1998) показали, что при ДР, развивается хронический ДВС-синдром, сопровождающийся иммуннокомплексным заболеванием и снижением Т-клеточного иммунитета.

Применение гепарина в сочетании с лазерным облучением крови у больных НПДР и ПДР в первую очередь направлено на коррекцию процессов гемостаза и сопровождалось уменьшением отека в макулярной области у 80% больных, у 58% частичным рассасыванием кровоизлияний и у 43,2% тенденцией к уменьшению калибра вен. По мнению Балашовой Л.М. с соавт (1999), кроме того, у больных в ходе лечения в 64,3% случаев было отмечено снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в тоже время, лечение оказывало двоякое действие на содержание иммуноглобулинов класса А, как в сторону снижения концентрации, так и в сторону увеличения, при этом уровни сохранялись в пределах нижней границы нормы. В этом же исследовании было отмечено, что применение эмоксипина давало не только нормализацию иммуногемостатических и окислительно-восстановительных процессов, но и подготавливало условия для успешного действия тромболитика – гепарина [7]

Исследования В.Ю. Евграфова с соавт. (2004), выявили функциональную неполноценность фибринолиза у больных с ДР, требующую включения в схемы лечения этих пациентов активаторов плазминогена [37].

Весьма перспективна в этом плане рекомбенантная проурокиназа человека, разработанная в Кардиологическом научном центре РАМН. В свете полученных данных, значительный интерес представляет также сочетанное применение активаторов плазминогена и ингаляций гепарина, поскольку гепарин обладает способностью потенцировать тромболитические эффекты проурокиназы, а ингаляционный путь введения препарата позволяет избежать осложнений при длительном применении [39,155].

Эффективность в комплексном лечении пролиферативной ретинопатии инстилляцией антиоксиданта эмоксипина, как ингибитора перекисного окисления липидов, вероятно, обусловлена его амфифильностью, связанной с наличием пиридинового кольца, метилового и этилового радикалов, а также

гидроксигруппы. Данный факт способствует более глубокому проникновению препарата в полость глаза за счет способности молекулы преодолевать липидные слои биомембран [53,50].

О.А. Крутенков и В.Ю. Евграфов (2001), при сравнении эффективности применения энзимов тромболитической направленности (гемазы и плазминогена) и эмоксипина у больных с различными стадиями диабетической ретинопатии в 56% случаев выявили уменьшение суммарного дефицита светочувствительности сетчатки и флюктуации [53].

В группе с непролиферативной ретинопатией, курс парабульбарных инъекций эмоксипина, плазминогена или гемазы приводил к временному улучшению этих показателей, с возвратом к исходному уровню через 3 месяца. Однако, учитывая более выраженное снижение суммарного дефицита светочувствительности при применении плазминогена и гемазы, авторы сделали вывод о целесообразности именно такой терапии для коррекции зрительных функций у больных с диабетической ретинопатией.

В работе Е.Л. Сорокина (1998), в качестве антиоксиданта была использована пищевая добавка эйконол, содержащая полиненасыщенные жирные кислоты. Авторы установили, что, помимо нормализующего воздействия на липидный обмен, эйконол (пищевой продукт, который представляет собой концентрированный рыбий жир) оказывает положительное влияние на функциональную активность тромбоцитов, улучшает деформацию эритроцитов, понижает вязкость крови, повышает активность эндотелиального фактора релаксации, нормализует трансмембранную проницаемость, а также усиливает продукцию простагландинов, регулирующих сосудистый тонус и микроциркуляцию в целом [103]. В настоящее время, автор рекомендует, в частности, применение этого препарата в комплексной подготовке больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом и атерогенной гиперлипидемией к лазеркоагуляции сетчатки [102].

В.В. Галилеева и О.М. Киселева (2000) сообщали о положительном эффекте терапии антиоксидантом мексидолом у больных диабетической ретинопатией.

Л.И. Нудьга (2000) в комплекс лечения больных с диабетической ретинопатией также рекомендует включать препараты–антиоксиданты.

Тот факт, что при СД нарушается синтез гепарансульфата и гликозаминогликанов входящих в состав базальных мембран капилляров дало основание для применения препарата сулодексида при ДР. Сулодексид представляет собой препарат, содержащий естественную комбинацию гликозамингликанов и содержащий в своем составе 80% гепариноподобной фракции и 20% дерматансульфата. В результате лечения сулодексидом отмечена положительная динамика микроциркуляторных нарушений (по данным бульбарной конъюнктивальной микроскопии). Кроме того, анализ динамики показателей липидного обмена свидетельствует о том, что сулодексид оказывает явное гиполипидемическое и антиатерогенное действие. Отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина ($p \leq 0,01$) и триглицеридов ($p \leq 0,01$) в крови больных всех стадий ДР. Это сопровождалось задержкой прогрессирования ПреПДР в ПДР у 54,1% больных [104].

По мнению Чесноковой Н.Б. с соавт(2000г.), изменение протеиназно-ингибиторного баланса при ДР можно коррегировать с помощью антипротеиназных препаратов, то есть активность трипсиноподобных ферментов можно подавлять, применяя гордокс, контрикал и другие, действующим началом которых является апротинин – ингибитор сериновых протеиназ с высоким сродством к калликреину и плазмину. Применение последних сопровождалось уменьшением количества твердых экссудатов в сетчатке у 72,4% больных [107].

Частое возникновение гемофтальмов при диабетической ретинопатии у больных СД делает особенно актуальным поиск новых подходов к комплексной терапии этой патологии. Ферментотерапия является весьма перспективной в решении проблемы гемофтальма, поскольку под ее влиянием

не только ускоряется рассасывание крови в стекловидном теле и сетчатке, но и нормализуются реологические свойства крови, нормализуется проницаемость сосудистой стенки, улучшаются микроциркуляция и снабжение тканей глазного яблока кислородом, уменьшается количество и размеры ишемизированных участков сетчатки [90]. Л.Л. Ефремова (2000) применяла вобэнзим для лечения пациентов с кровоизлияниями в стекловидное тело, в том числе и при пролиферативной диабетической ретинопатии. Больше, по сравнению с контрольной группой, рассасывание кровоизлияний за 8–9 недель автор связывает с коррекцией систем гомеостаза, в особенности с повышением антиоксидантной защиты.

По мнению О.В. Крупчатниковой и Л.Н. Денисова (2000), ферментотерапия при диабетической ретинопатии, как и при многих других заболеваниях органа зрения, дает положительный эффект. К примеру, вобэнзим – препарат, представляющий собой комплекс ферментов–гидролаз животного и растительного происхождения, а также рутина, трипсина и бромелаина. Вобэнзим обладает противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим и иммуномодулирующим действием.

Впервые в 1997 году А.И.Муха для лечения сосудистых заболеваний глазного дна предложил способ получения активированной аутоплазмы больных, обладающей повышенной фибринолитической активностью. Получение АПА основано на известном феномене – реакции высвобождения тромбоцитов. Подобная аутоплазма, кроме того, содержит вещества, ограничивающие избыточный фибринолиз. Реакция высвобождения тромбоцитов возникает при воздействии на кровь физиологически активных веществ – индукторов агрегации тромбоцитов (АДФ, тромбин, коллаген, адреналин и др.). При этом из гранул находящихся в цитозоле тромбоцитов выделяется пул биологически активных веществ (более 50), регулирующих состояние гемостатической системы и определяющих баланс между эндогенными коагулянтами и антикоагулянтами. Исследования были проведены у больных с центральной хориоретинальной дистрофией,

тромбозами ретинальных вен, ангиитами сетчатки и диабетической ретинопатией. Результаты исследований были обнадеживающими, однако требовали дальнейших доработок и совершенствования [80].

Таким образом, поиски оптимальной медикаментозной терапии при диабетической ретинопатии, служащей дополнением к рекомендуемым ВОЗ стандартам лечения, направлены в первую очередь на такое важное звено патогенеза ДР, как гемореологические нарушения и нарушения микроциркуляции сетчатки. Однако, гемореологическое звено патогенеза ДР не является единственным, и на наш взгляд остальные компоненты патогенеза остаются упущенными.

1.3.2. Значение применения антиоксидантов в терапии диабетической ретинопатии

В настоящее время роль СРО (свободнорадикальное окисление) доказана в патогенезе более чем 100 заболеваний и патологических состояний, многие из которых связаны с неблагоприятным воздействием внешней среды или строго ассоциируется с возрастом [52].

В последние годы, делаются попытки объяснить возникновение ДР усилением СРО (свободнорадикальное окисление), и это связывают прежде всего с общими нарушениями гомеостаза при сахарном диабете: увеличением содержания в крови всех фракций липидов, нарушением реологических свойств крови, белкового и ионного обмена, заметным угнетением активности ферментных систем [52,132].

По мнению Дудникова Л.К. (2000) периодическое употребление антиоксидантов в дозе 200-300 мг в сутки месячными курсами улучшает функциональную активность сетчатки, стабилизирует состояние глазного дна. Такой результат понятен, поскольку установлена ведущая роль липидной пероксидации и свободно-радикальных процессов в развитии сосудистых осложнений диабета и диабетической ретинопатии. К ведущим факторам риска сосудистой патологии все большее число относят гиперактивность ПОЛ и оксидантный стресс, развивающийся из-за избыточного накопления

свободных радикалов. Имеется четкая связь между функциональным состоянием сетчатки, локальной (в слезе) и системной активностью ПОЛ.

Согласно современным представлениям, хроническая гипергликемия при СД активизирует полиоловый и гексозоаминовый пути метаболизма глюкозы с образованием конечных продуктов избыточного гликирования белков. Данное патологическое состояние в некоторых источниках называется, как оксидантный стресс и часто является основной причиной формирования поздних осложнений при ДР. Оксидантный стресс — это нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов, которое при СД снижено. [179]

Так исследования проф. Полунина Г.С. с соавт. (2000г.) показали, что применение отечественного антиоксидантного препарата гистохром улучшает рассасываемость обширных кровоизлияний на глазном дне у 43,3% больных с ДР.

Кроме того, им были отмечены улучшение функции зрительного нерва и сетчатки у больных с НПДР. По мнению авторов, эффективность препарата связана со способностью гистохрома исполнять роль «перехватчиков» свободных радикалов и нейтрализовывать основные инициаторы неферментного процесса перекисного окисления мембранных липидов, накапливающихся в зоне ишемического повреждения тканей. Так же отмечено устранение повреждения кальций транспортирующей системы тканей на уровне внутриклеточных структур, уменьшение выхода креатинкиназы и предотвращение накопления в тканях токсических пероксидов [90].

По данным Чесноковой Н.Б. с соавт (2000) применение ликопинсодержащего препарата «Томатол» снижает интенсивность перекисного окисления липидов, значительно усиливает антиокислительную активность крови, нормализует показатели липидного обмена в крови и некоторые показатели протеиназно-ингибиторного баланса в крови и слезной жидкости, снижая выраженность микроангиопатии. Об этом свидетельствовали достоверное снижение на 40% в слезной жидкости □1-

антитрипсина, что вероятно связано со стабилизацией проницаемости капилляров на фоне лечения томатылом. Кроме того, при лечении томатылом в лимбальной зоне отсутствовали микроаневризмы и геморрагии, а степень расширения перилимбальных сосудов была менее выражена.

По мнению Архипова М.М. с соавт. (2001), учитывая, что начальные стадии ишемии сопровождаются повышенным синтезом NO и усилением свободно-радикальных процессов, показано применение NO-ингибиторов в сочетании с антиоксидантами. Предполагается, что они оказывают протективное действие на клеточные структуры и прерывают патологическую цепочку запуска синтеза других биологически активных веществ, способствующих прогрессированию ишемии.

По мнению С.А.Козлова с соавт. (2003) хорошо известный и применяется в лечении ДР такие антиоксиданты как витамин Е, эмоксипин, мексидол, экстракт гинго-билобы, которые действуют комплексно на различные звенья свободно-радикального процесса.

По мнению Манухина Е.Б. и соавт. (2000г.) наиболее перспективными являются селективные антиоксиданты, которые влияют на отдельные радикалы, такие как супероксиддисмутаза, каталаза. Из группы NO ингибиторов могут быть использованы стероиды, цитостатики, специфические NO ингибиторы и т.д. Ингибиторы NO оказывают корректирующее влияние на NO-опосредуемые цитотоксические реакции на ранних стадиях ишемического процесса. Применение антиоксидантов удаляет из тканей супероксид анион повышает уровень свободного NO в тканях. Применение в этот период нитратов никотиновой кислоты и других препаратов предотвращает развитие ишемических зон, сокращает площадь уже имеющих, восстанавливает кровоток в окклюзированных сосудах, улучшает кровоснабжение в тканях, способствует развитию коллатералей и быстрому рассасыванию геморрагий. Однако важно отметить, что применение подобного сочетания в препролиферативной фазе заболевания приводит к увеличению геморрагической активности, отека и повреждения тканей.

А.В. Бородай и соавт. (2000) опубликовали данные об эффективности применения танакана в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. Авторы отметили при лечении данным препаратом улучшение практически всех показателей состояния микроциркуляторного русла: уменьшение периваскулярного отека, сладж феномена, количество липидных включений, увеличение скорости кровотока. Нарушения в микроциркуляторном русле во многом связано с действием фактора активации тромбоцитов, связанный с образованием свободных радикалов. По мнению авторов EGb 761 угнетает действие фактора активации тромбоцитов. Применение танакана связано с активацией EGb 761 как «ловушки» пероксильного радикала и ингибитора окисления липопротеинов низкой плотности связано в основном с действием флавоноидов.

Назначение антиоксидантного препарата эйконола при диабетической ретинопатии сопровождается гиполипидемическим эффектом, что проявляется в доклиническую стадию полной нормализацией таких показателей как уровни содержания общего холестерина, триглицеридов и β -липопротеидов, однако в манифестную стадию ДР, полная нормализация этих показателей наблюдалась только у 78,2% больных. Клинически это проявлялось улучшением функциональных показателей микроциркуляции и гематоретинального барьера.

Благотворное влияние на течение пролиферативной диабетической ретинопатии по мнению А.П.Калинина с соавт. (1998) и ряда других авторов, оказывает солкосерил, улучшающий кислородный баланс тканей, компенсаторные механизмы окислительно-восстановительных процессов и препятствующий неоваскуляризации [50]. Многочисленные экспериментальные исследования характеризуют солкосерил как препарат, активизирующий кислородный обмен на клеточном уровне и восстанавливающий нормальный метаболизм в поврежденных (ишемизированных) тканях. Протекторное свойство солкосерила обнаружено в слое палочек и колбочек, во внутреннем ядерном слое ганглиозных и

биполярных клеток с восстановлением количественного и качественного равновесия в этих слоях сетчатки, особенно в условиях гипоксии тканей.

Таким образом, оксидативный стресс является одним из важных компонентов патогенеза ДР и требует медикаментозной коррекции на всех стадиях течения заболевания.

В многочисленных литературных источниках имеются сведения о попытках коррекции оксидантных нарушений при ДР, однако результаты исследований не приведены к единому знаменателю и нет оптимального способа лечения на каждой стадии заболевания.

§ 1.4. Анализ нерешенных проблем в медикаментозной терапии ДР

За последние 55 лет в диагностике и лечении диабетической ретинопатии достигнуты большие успехи. Тем не менее, она остается основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах [54,187].

На сегодняшний день единственно действенным способом ее предотвращения считают лазеркоагуляцию сетчатки [51]. Это подтверждается данными многочисленных исследований (отечественных и зарубежных), опубликованных за последние 40 лет [6,45,46,50,51,111,113,163,171,184].

В то же время это воздействие может иметь достаточно серьезные последствия для ряда функций органа зрения: нарушение сумеречного зрения, сужение периферических границ поля зрения [111].

Кроме того, необходимо учитывать, что показания для выполнения панретинальной лазеркоагуляции достаточно ограничены (препролиферативная и пролиферативная диабетическая ретинопатия). Развитие геморрагического синдрома при ДР также ограничивает применение лазеркоагуляции или делает ее применение опасным. Нередко именно проведение лазеркоагуляции может спровоцировать усиление пролиферативного процесса или развитие тракционной отслойки сетчатки. Фокальная лазеркоагуляция по типу «решетки» при макулярном отеке может

стать причиной субретинальных кровоизлияний, субретинальных мембран и неоваскуляризации [11,118,]. Таким образом, это воздействие оправдано при строго ограниченных условиях и не показано, например, при начальной непролиферативной диабетической ретинопатии или при пролиферативной ретинопатии [6,194].

Для предупреждения слепоты и слабовидения первостепенное значение должно придаваться профилактике диабетических изменений сетчатки. Как правило, различные авторы, выделяя необходимость дальнейшего поиска рациональных медикаментозных воздействий для предотвращения или лечения ретинопатии, едины во мнении о том, что такая терапия в настоящее время призвана либо «содействовать» лазерному лечению (на тех стадиях, когда оно необходимо), либо препятствовать появлению изменений, связанных с риском потери зрения [190,192].

Серьезными клиническими исследованиями была доказана высокая эффективность стабильной компенсации сахарного диабета и нормализация АД, как способа предотвращения появления и прогрессирования диабетической ретинопатии [6,142].

Однако на сегодняшний день, несмотря на активную работу многих исследовательских и лечебных центров, не существует общепринятых практических рекомендаций по медикаментозной профилактике и лечению самой диабетической ретинопатии [21]. Очевидно, во многом это обусловлено отсутствием четкого понимания патогенеза данного состояния в целом. Достаточно хорошо изучены лишь отдельные аспекты этого сложного патологического процесса.

Длительность течения СД, принимая во внимание медленное прогрессирование диабетической ретинопатии, является другим сложным аспектом данного заболевания, требующим индивидуального подхода в каждом конкретном случае.

Основным выводом исследования ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1992, США) было то, что аспирин не оказывает

отрицательного воздействия на прогрессирование ретинопатии (положительного воздействия также выявлено не было) [51,194]. Многоцентровое исследование TIMAD (Ticlopidine Microangiopathy of Diabetes Study, 1990, США) было посвящено применению тиклопидина, оказывающего благоприятное воздействие на способность эритроцитов к деформации и уменьшающего вязкость плазмы крови путем снижения уровня фибриногена. Кроме того, тиклопидин является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов. Прогрессирование в исследовании оценивали по подсчету микроаневризм. В группе пациентов с ИНЗСД эффект приема препарата (при сравнении с группой, получавшей плацебо) не был статистически значимым. Положительный эффект от применения тиклопидина был получен только у пациентов, получавших инсулинотерапию.

Исследования другой группы ученых (Chaturvedi N. et al., 1998) убедительно показали, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (лизиноприла, периндоприла) позволило не только уменьшить микроальбуминурию, но и в 2 раза уменьшить риск прогрессирования ретинопатии и на треть сократить количество новых ее случаев в течение двух лет наблюдения [70,82,136,]. Исследования Нероева В.В. с соавт. (2006) показали положительное влияние ингибиторов АПФ (иАПФ) не только на зрительные функции сетчатки, но и на ее электрогенез и состояние внутреннего гематоретинального барьера. Однако ими же было отмечено, что эффективность препарата проявлялась только при непролиферативной и препролиферативной стадии процесса [82,131].

Рутин и его производные, витамин Е, аскорбиновая кислота – ангиопротекторы, по мнению авторов, не оказывают «существенного действия на проницаемость капилляров». К этой же группе авторы отнесли доксиум (добезилат кальция) и отметили при длительном его приеме (4–8 месяцев по 6 таблеток в день) частичную резорбцию геморрагий [97, 147].

Применение антигистаминного препарата перитола авторы обосновывали его возможным антисеротониновым действием, в связи с чем

он «может улучшать кровообращение в сосудах глаза». Предлагали 2–месячные курсы приема препарата по 1 табл. (0,04) 2 раза в день. Однако по результатам флюоресцентной ангиографии (ФАГ) положительного влияния на сосуды сетчатки установлено не было [43].

Был также рекомендован к применению дицинон и этамзилат – синтетические негормональные гемостатики, действие которых связывают с активацией формирования тканевого и плазменного тромбопластина. Обычно их назначают внутрь по 250–500 мг 3–4 раза в сутки, в/м или в/в применяют 12,5% раствор по 2 мл. Возможно также применение дицинона в виде субконъюнктивальных инъекций. Далее авторы очень сдержанно отзывались о применении витамина В12, тестостерона, анаболических стероидов и эстрогенов. С помощью этих препаратов офтальмологи пытались влиять на различные звенья патогенеза диабетической ретинопатии (уменьшать проницаемость сосудистой стенки и агрегацию тромбоцитов, улучшать микроциркуляцию и метаболизм тканей и т. д.). В настоящее время нет достоверных данных, доказывающих эффективность этих препаратов, и в большинстве стран они не применяются [150].

В последнее время, целый ряд исследований было посвящено действию препаратов – антиоксидантов. Учитывая особенности патогенеза диабетической ретинопатии, они могут в дальнейшем стать перспективным направлением профилактики прогрессирования диабетической ретинопатии. Роль оксидативного стресса, с увеличением перекисного окисления липидов и истощением механизмов антиоксидантной защиты, признана одним из механизмов развития осложнений сахарного диабета, в том числе и диабетической ретинопатии [4]. Так, Р.В. Гаджиев (1985) показал, в частности, снижение концентрации глутатионпероксидазы в тканях глаз пациентов по мере увеличения длительности заболевания сахарным диабетом [21].

В.Е. Евграфов (1996) по результатам своего диссертационного исследования рекомендует в лечении таких больных применять ударные дозы токоферола (1200 мг в день). Применение антиоксидантов автор, в частности,

аргументирует тем, что «непролиферативная стадия» диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом I типа сочетается с выраженной активацией перекисного окисления липидов, связанной, по-видимому, с недостаточностью антиоксидантной системы» [37,148]. Положительный эффект терапии сохранялся до 3 месяцев.

Смирнова Н.Б. (1998) также рекомендует прием альфа-токоферола курсами, а для местного применения – глазные лекарственные пленки с эмоксипином [97].

Признавая принципиальную оправданность применения антиоксидантов при диабетической ретинопатии, необходимо отметить, что в статье, опубликованной в 1998 году по результатам обследования 387 больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (The San Luis Valley Diabetes Study), E.J. Mayer–Davis и соавторы привели данные об отсутствии положительного эффекта приема витаминов С, Е и бета-каротинов в отношении изменений глазного дна [176].

В литературе обсуждаются и другие направления терапии. Например, С.С. Ильенков и соавторы (1999, 2000) для коррекции гемореологических нарушений при диабетической ретинопатии при нормотоническом и гипертоническом типах нейроваскулярной реакции (оцениваемой при реографическом исследовании) предлагают применять ксантинола никотинат. Однако при гипотоническом типе нейроваскулярной реакции такое воздействие неэффективно [43,44].

О.А. Крутенков и В.Ю. Евграфов (2001) сравнивали эффективность применения энзимов тромболитической направленности (гемазы и плазминогена) у больных с различными стадиями диабетической ретинопатии [53]. Для оценки авторы применяли компьютерную периметрию на компьютере «Humphrey», тест 30–2. В результате лечения было выявлено уменьшение суммарного дефицита светочувствительности сетчатки и флюктуации. В группе с непролиферативной ретинопатией, учитывая более выраженное снижение суммарного дефицита светочувствительности при

применении плазминогена и гемазы, авторы сделали вывод о целесообразности именно такой терапии для коррекции зрительных функций у больных с диабетической ретинопатией. Однако, курс парабульбарных инъекций плазминогена или гемазы приводил к временному улучшению этих показателей с возвратом к исходному уровню через 3 месяца.

Таким образом, ДР имеет важное социальное значение с точки зрения поражения производительности труда работающего населения, поскольку чаще поражает лиц трудоспособного возраста (35-65 лет). Несмотря на то, что большинство доступной информации о методах лечения касается непролиферативной ДР, пролиферативная ДР, является ведущей причиной полной потери зрения при ДР, которое возникает у 10,5% пациентов в возрасте от 40 лет и старше. Несмотря на то, что лазеркоагуляция сетчатки успешно предотвращает пролиферативные процессы при ДР, фармакотерапия обладает рядом полезных действий и является дополнительным методом лечения метаболического синдрома на всех стадиях ДР и позволяет остановить прогрессирование заболевания. Однако, остается открытым вопрос о создании комплексной медикаментозной схемы лечения, охватывающей основные звенья патогенеза (например: геморреологические нарушения и оксидантный стресс) и одинаково эффективной при различных стадиях ДР.

ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА И ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Общая характеристика клинического материала

Клинический материал собран за период с 2002-2005 год на базе 1-ТашГосМИ (ныне - III клиники ТМА).

В глазном отделении 1-ТашГосМИ нами было обследовано 173 больных сахарным диабетом 2 типа, которым был установлен диагноз диабетической ретинопатии различных стадий (ДР) (341глаз).

Распределение больных по полу было следующим: женщин всего было 108 человек (62,4%), а мужчин – 65 (37,5%). Из них в 1-группу (НДПР) составили 33 женщин и 21 мужчина; 2-группу (ПреПДР) – 38 женщин и 22 мужчины, 3 группу (ПДР) – 37 женщин и 22 мужчин.

Таблица 2.1

Распределение больных в группах по полу (n=173)

	I группа n=54		II группа n=60		III группа n=59	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	21	38,8	22	36,7	22	37,2
Женщины	33	61,2	38	63,3	37	62,7

Больные были распределены по возрастным группам, следующим образом (диагноз был выставлен по худшему глазу) n=173 (Таблица 2.2).

Таблица 2.2

Распределение больных по возрастным группам

Средний возраст		До 30 лет	31 – 40 лет	41 – 50 лет	51 – 60 лет	старше 60 лет
Группы больных						
I (n=54)	НПДР	-	-	4	8	8
	ПреПДР	-	1	8	4	12
	ПДР	-	-	1	6	2
	НПДР	1	4	6	11	7

II (n=60)	ПреПДР	1	-	1	8	9
	ПДР	-	-	2	5	5
III (n=59)	НПДР	-	1	4	10	10
	ПреПДР	-	-	-	9	7
	ПДР	-	-	1	6	10

Возраст пациентов на момент обследования пациентов варьировал в различных пределах, из данных таблицы №2 видно, что непролиферативная диабетическая ретинопатия у больных в возрастной категории до 40 лет встречается в 6 (3,4%) случаях, в возрасте от 41 до 50 лет количество больных составило уже 26 (15,0%) человек, а возрасте от 51 до 60 лет количество больных увеличилось до 67 (38,7%), что свидетельствует о ранней инвалидизации больных трудоспособного возраста. Кроме того, важен тот факт, что наибольшее количество больных в возрасте от 40 до 60 лет приходится на препролиферативную (62 (35,8%) и пролиферативную (38(30%)) стадии ДР.

Из всех обследованных нами больных у 151 (87,2%) родственники, болеющие СД и диабетическим поражением глаз отсутствуют, однако у 13 (7,5%) они имеются и 10 (5,7%) пациентов не могли дать какой-либо ответ на данный вопрос.

Таблица 2.3.

Распределение больных в зависимости от сопутствующих заболеваний.

Сопутствующие заболевания	Стадии диабетической ретинопатии			Всего
	НПДР	ПреПДР	ПДР	
Артериальная гипертензия	31(41,9%)	28 (46,6%)	16 (41,0 %)	75(43,3%)
ИБС	11(14,9%)	13 (21,7%)	8 (20,5%)	32(18,5%)
АГ+ИБС	3 (4,0%)	4 (6,7%)	2 (5,1%)	9(5,2%)
Ожирение	3(4,0%)	3 (5,0%)	3 (7,7%)	9(5,2%)
АГ+О	5(6,8%)	-	1 (2,6%)	6(3,5%)
Атеросклероз	2(2,7%)	3 (5,0%)	1 (2,6%)	6(3,5%)
Отсутствуют	19 (25,7%)	9 (15,0%)	8 (20,5%)	36(20,8%)
n	74	60	39	173

При анализе частоты сопутствующих заболеваний, нами была отмечена следующая тенденция, что у больных с НПДР часто, сопутствующими

заболеваниями выступают артериальная гипертензия и ИБС (43,3% и 18,5% соответственно).

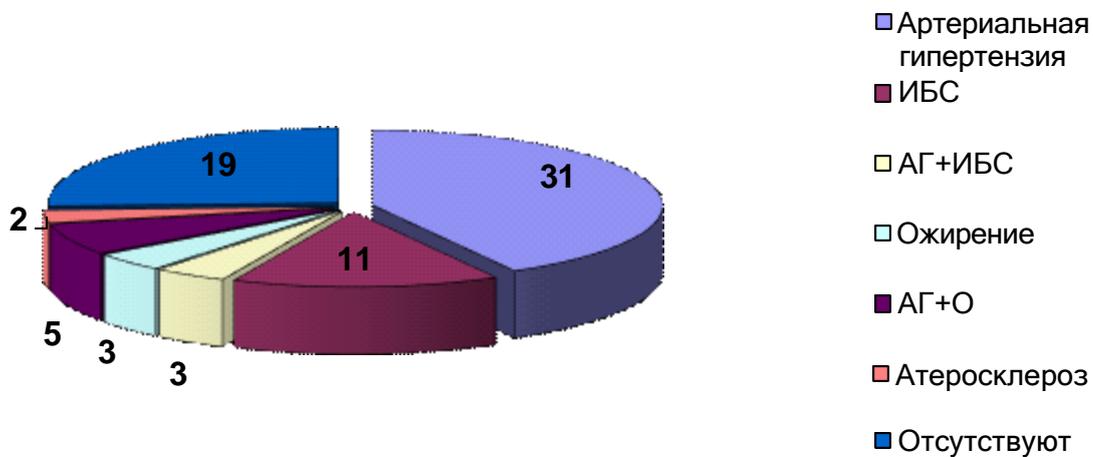


Рис. 1. Зависимость распространенности НЦДР от сопутствующих заболеваний.

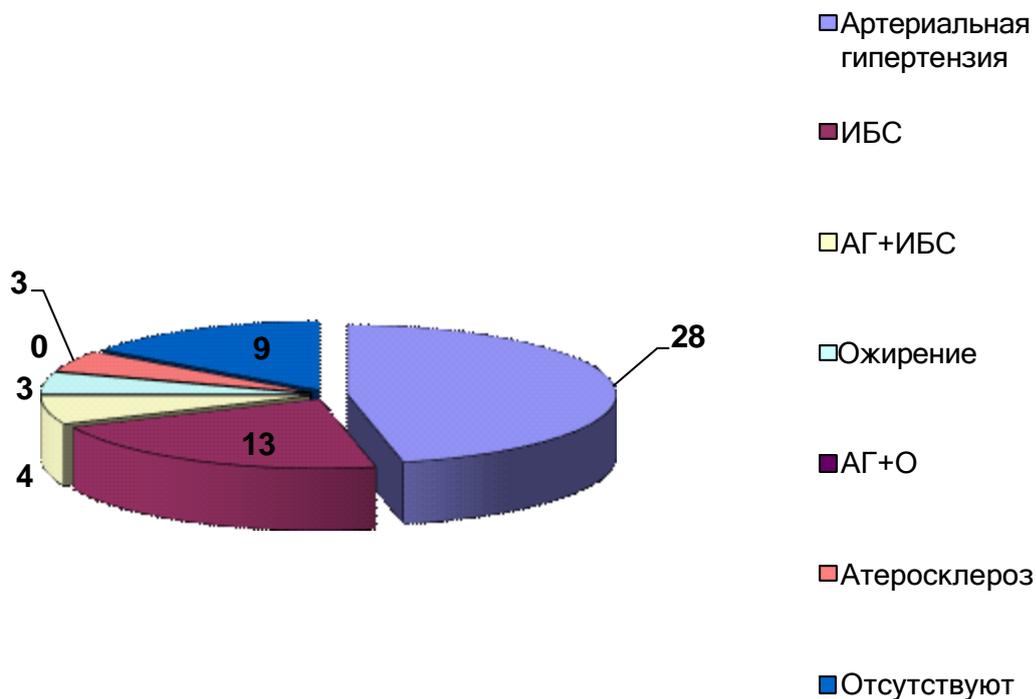


Рис.2. Зависимость распространенности ПреПЦДР от сопутствующих заболеваний

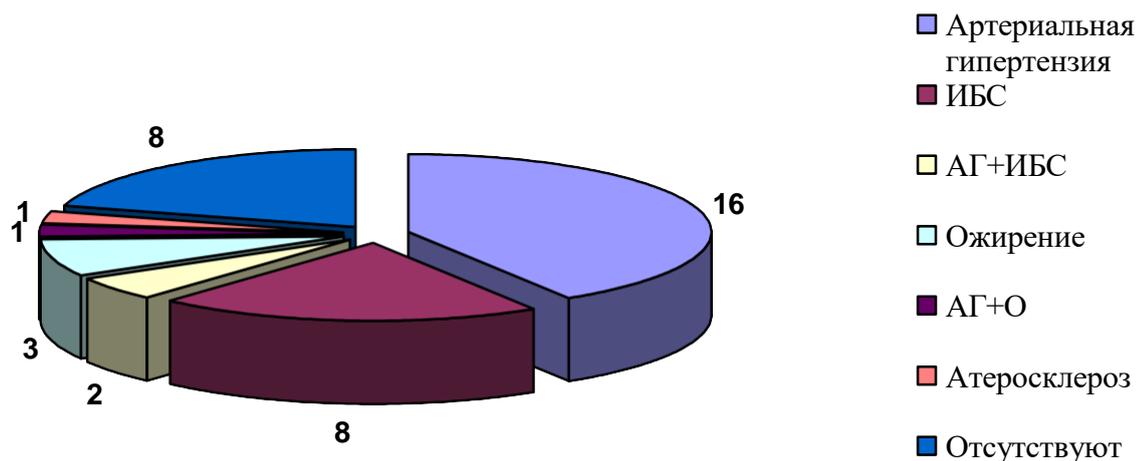


Рис.3. Зависимость распространенности ПДР от сопутствующих заболеваний

По мнению авторов исследования «Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy» (WESDR, США) [179] прогрессирование ДР находится в тесной зависимости от длительности заболевания сахарным диабетом. Нами также была прослежена подобная динамика, которая указана в таблице 2.4.

Таблица 2.4.

Зависимость частоты встречаемости различных стадий ДР от длительности основного заболевания.

Длительн. заболев-я Стадия ДР	до 5 лет	до 10 лет	до 15 лет	от 15 до 25 лет	свыше 25 лет
НПДР	25 (56,8%)	21(42,9%)	13(33,3%)	14(35,9%)	-
ПреПДР	15(34,1%)	21(42,9%)	16(41,0%)	10(25,6%)	-
ПДР	4(9,09%)	7(14,3%)	10(25,3%)	15(38,5%)	2(100%)
N=173	44	49	39	39	2

На наш взгляд, тяжесть ДР имеет стойкую взаимосвязь с длительностью основного заболевания. Так, в результате наших исследований при длительности основного заболевания до 5 лет НПДР обнаруживалась уже у 25(56,8%) больных, а пролиферативная форма ДР отмечалась лишь в 4-х

случаях (9,09%). В сроки до 10 лет частота НПДР и ПреПДР становятся одинаковыми, с одновременным нарастанием частоты встречаемости уже и пролиферативной стадии ДР (14,3%). В сроки от 15 до 25 лет частота встречаемости всех трех стадий ДР приблизительно выравнивается (33,3%; 41,0%; 25,6% соответственно при сроке до 15 лет; 35,9%; 25,6%; 38,5% соответственно при сроке до 25 лет). А при длительности СД II типа свыше 25 лет у 100% больных наблюдается пролиферативная стадия процесса. Такое малое количество больных (2) в более поздние сроки заболевания связано с низкой выживаемостью вследствие поражения сердечно-сосудистой системы.

Среди обследованных больных у 134 (77,4 %) процесс носил двухсторонний характер, а у остальных 39 (22,6%) – односторонний. При обследовании больных со стажем основного заболевания до 15 лет было отмечено, что процесс на обоих глазах протекал однотипно (100%). При прогрессии диабетической ретинопатии до стадии препролиферативной, отмечалась некоторая вариабельность в степени поражения различных глаз (одинаковый процесс на обоих глазах только в 63,1% – 76% случаев), которая сохранялась и в следующей стадии заболевания (одинаковый процесс на обоих глазах только в 33,3 – 64,7% случаев).

Несмотря на большое количество существующих классификаций диабетической ретинопатии, в основе которых лежат различные критерии оценки состояния глазного дна, нами для постановки диагноза в данной работе была использована классификация ВОЗ ДР предложенная E. Kohner и M. Porta (1991) [29]. Согласно этой классификации, выделяются три основные формы (стадии) ретинопатии: непролиферативную (НПДР), препролиферативную (ПреПДР) и пролиферативную (ПДР).

Нами было обследовано 173 больных (341 глаз): из них стадия непролиферативной диабетической ретинопатии выставлена на 174 (51%) глазах, стадия препролиферативной диабетической ретинопатии на

107(31,4%) глазах, стадия пролиферативной диабетической ретинопатии – на 60 (17,6%) глазах.

В зависимости от проводимого консервативного лечения все больные были подразделены на 3 группы:

I группа – 54 пациента (106 глаз). На фоне общепринятой консервативной терапии СД назначенной эндокринологом, терапевтом, кардиологом, местно Sol. Enoxipini 1% - 0,5 мл. парабульбарно в течение 10 дней ежедневно в оба глаза.

II группа – 60 пациентов (118 глаз), которые получали на фоне общепринятой консервативной терапии СД назначенной эндокринологом, терапевтом, кардиологом, местно активированную аутоплазму 0,5 мл. парабульбарно в течение 10 дней ежедневно в оба глаза.

III группа - 58 пациентов (116 глаз), получавших на фоне общепринятой консервативной терапии СД назначенной эндокринологом, терапевтом, кардиологом, местно активированную аутоплазму, а также Sol. Solkoserili 0,5 мл. парабульбарно в течение 10 дней ежедневно в оба глаза.

Кроме того, в зависимости от стадии заболевания в каждой группе были выделены подгруппы: А – пациенты с непролиферативной стадией ДР, Б – пациенты с препролиферативной стадией ДР, и В – с пролиферативной стадией ДР.

При распределении пациентов на группы и подгруппы, был учтен средний возраст больных, с целью соблюдения принципа репрезентативности.

(Таблица 2.5)

Таблица 2.5

Средний возраст пациентов в группах и подгруппах сравнения.

Группы	НПДР	ПреПДР	ПДР
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа В
I группа	58,15±2,09	58,5±2,37	56,8±2,54
II группа	51,8±1,97	57,1±2,61	59,3±2,96
III группа	55,9±2,66	60±2,09	63,0±2,03

n=173	n=74	n=61	n=38
--------------	-------------	-------------	-------------

Лечение, назначенное офтальмологом сопровождалось во всех 3 группах базисным лечением, назначенным профильными специалистами (эндокринологами, терапевтами и кардиологами) и включало: сахароснижающие препараты, инсулин в стадии декомпенсации углеводного обмена, берлитион, гипотензивные препараты, препараты, улучшающие реологию крови, препараты улучшающий проводимость сердечной мышцы и нормализующие сердечный ритм.

§2.2. Клинико-функциональные методы исследования

Все больные были подвергнуты общепринятым клиническим методам исследования (общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, проба Реберга, уровень глюкозы крови натощак и с гликемической нагрузкой, гликозилированный гемоглобин, уровень холестерина и β -липопротеидов, коагулограмма, контроль уровня АД, пульс, ЭКГ). Кроме того, больные находились под наблюдением терапевта, эндокринолога, кардиолога, нефролога, невропатолога, хирурга и других смежных специалистов.

Согласно клиническим методам исследования распределение больных по степени тяжести основного заболевания представлено в таблице 2.6.

Таблица 2.6

Распределение больных в зависимости от степени тяжести течения СД

Инсулин независимый сахарный диабет (СД II типа)		
Легкая степень течения	Средняя степень течения	Тяжелая степень течения
Компенсир.	Компенсир.	Компенсир.
3 (1,8%)	126(72,8%)	44(25,4)

Кроме общепринятых методов исследования больные были подвергнуты офтальмологическим методам исследования: визиометрия проводилась по стандартным оптотипам, проектором для исследования остроты зрения SZ 250(Zeiss, Германия). Коррекция аномалий рефракции с помощью фороптора, биомикроофтальмископия с использованием линз 60 и 90D («Volk»), трех зеркальной линзы Goldman и фундуслинзы Maister Standart, стандартная периметрия и кампиметрия на анализаторе центрального зрения Fridman по стандартам рекомендованным Международным периметрическим обществом – исследование в фотопических условиях (освещенность экрана 31,5 abs) тест объектом белого цвета размером III по шкале Гольдмана (Руднева М.А., 1999). Бесконтактная тонометрия на тонометре «Lunea», тонография по Филатову-Кальфа.

§2.3. Специальные методы исследования

Цветовое доплеровское картирование

Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) проводилось на многофункциональном ультразвуковом аппарате Envisor C+ («Philips») при помощи линейного датчика мощностью 7,5 МГц в дуплексном режиме.

Проводили качественный и количественный анализ спектрограмм. Качественный анализ включал в себя оценку формы огибающей, и выраженность систолического и диастолического компонентов. Количественный анализ основывался на оценке скоростных показателей: индекса резистивности (RI) представляющий собой разность максимальной систолической (V_{syst}), линейной (V_{mean}) и конечной диастолической (V_{diast}) скоростей - $RI=(V_s-V_d)/V_s$, а также производных параметров индекса пульсации (PI), рассчитываемых по известным формулам, соотношения систолической (V_{syst}), средней линейной (V_{mean}) и диастолической скоростей (V_{diast}) - $PI=(V_s-V_d)/V_m$.

2.3.1. Технология производства активированной аутоплазмы у больных с диабетической ретинопатией.

Метод осуществляется путем центрифугирования собственной крови больного в центрифуге. (Центрифуга лабораторная переносная УХЦЗ-3-3,5, регистрационный номер 93/199-262, выпускает АО «БФА» (г. Москва)). Исходя из вышесказанного, предлагаемая нами, и внедренная в широкую практику, технология получения АТФ-активированной плазмы осуществляется в процедурной, в стерильных условиях (с учетом требований Постановления № 42 от 22.12.2004 г. «Об обеспечении безопасности донорской крови и ее компонентов в Республике Узбекистан» и с разрешения национального комитета по биоэтике МЗ РУз № 03-845 от 11 апреля 2007 г.) и включает в себя три этапа:

1 этап. Получение обогащенной тромбоцитами плазмы.

Забор крови производится заранее приготовленным маркированным одноразовым (стерильным) шприцем, содержащим 34 ЕД гепарина. Медицинской сестрой в процедурной, проводится забор крови из локтевой вены в количестве 10,0 мл, переливает кровь из шприца в стерильную маркированную центрифужную пробирку, затем плотно закрывает ее стерильной резиновой пробкой. Пробирку помещают в центрифугу, и центрифугирует ее при скорости 1000 об/мин. (210 Fr) в течение 10 мин. Такой режим центрифугирования используется для отделения эритроцитов и лейкоцитов от плазмы крови и содержащихся в ней тромбоцитов. Для получения АПА отделение лейкоцитов обязательно, поскольку известно, что они оказывают выраженное влияние на функциональную активность тромбоцитов, тем, что тромбоцитарные протеазы уменьшают агрегацию тромбоцитов, возникающую под влиянием тромбина [...]. Н. Bayerle и G. Kirstein, изучая влияние лейкоцитов на скорость растворения сгустка крови, обнаружили следующее:

1) Если из плазмы путем предварительного центрифугирования удалены лейкоциты, то сгусток полностью лизируется в течение 10 часов.

2) Если же лейкоциты находятся в плазме, то в течение 48 часов сгусток фибрина растворяется всего на 22%. Известно, что ингибиторы

фибринолиза в лейкоцитах способны связывать плазминоген, урокиназу, стрептокиназу, и образовывать комплексы, препятствующие активации плазмина.

По истечении 10 мин центрифугирования кровь в пробирке разделяется на две части: нижнюю – красного цвета, содержащую эритроциты и лейкоциты и, верхнюю – желтоватого цвета, обогащенную тромбоцитами плазму, в зависимости от гематокрита, занимающую 50-60% объема.

2 этап. Введение необходимого количества агрегирующего агента резко усиливающего реакцию освобождения и вызывающего необратимую агрегацию тромбоцитов.

К обогащенной тромбоцитами плазме (ОТП) в количестве 2,0мл добавляют из шприца с инъекционной иглой 0,8 X 38 мм (что соответствует размеру иглы 10,0 гр. шприца) – 7-10 капель 1% раствора натриевой соли АТФ, что способствует 0,3-0,4 мг/мл АТФ. Энергичное встряхивание 10-20 в горизонтальном направлении имитирует турбулентный ток крови в сосуде в зоне альтерации. Появившиеся после этого в течение 5-20 секунд хлопьев различной величины в ранее однородной плазме по всему объему говорит о необратимой тромбоцитарной агрегации. При продолжении встряхивания эти агрегаты не исчезают.

3 этап. Удаление тромбоцитарных агрегатов из активированной плазмы.

Далее для осаждения появившихся тромбоцитарных агрегатов проводят повторное центрифугирование при скорости 3000 об/мин. После этого тромбоцитарные агрегаты осаждаются на дно пробирки, и активированная аутоплазма приобретает прозрачность и равномерный желтый цвет.

Через 40 минут после осаждения тромбоцитарных агрегатов сестра процедурной извлекает пробирку из центрифуги, открывает ее, а врач

одноразовым шприцем с иглой отсасывает АПА в количестве 1,0-1,5 мл и вводят в количестве 0,5 мл парабульбарно следующим образом.

Указательным пальцем левой руки определяют нижний костный край глазницы, кожу над ним слегка натягивают. На границе наружной и средней трети у нижнего края орбиты под прямым углом к последнему вводят иглу чрезкожно в параорбитальную полость. Затем, придерживаясь ее нижней стенки медленно, не форсируя иглу, продвигают по направлению к вершине орбиты, т.е. кзади и несколько кнутри, и кверху на глубину 20-25 мм. Поршень шприца слегка выдвигают и убедившись в том, что конец иглы не находится в просвете кровеносного сосуда, медленно вводят АПА, затем плавно выводят иглу. Курс лечения включает 10 инъекций ежедневно.

§2.4. Биохимические и гемореологические методы исследования крови и слезы

Состояние локального и гемостатического потенциала определяли на основании исследования коагуляционной активности слезной жидкости, которую оценивали по разности между временем образования сгустка при добавлении к донорской сыворотке крови исследуемой слезной жидкости и без нее по методу предложенной Е.Е.Сомова и соавт. (1992 г.).

Коагуляционную активность слезной жидкости выражали в секундах.

Для исследования слезную жидкость получали с помощью микродозатора «Hamilton», в одно и то же время, объем исследуемого материала составлял 4-5 мкл.

Определение активатора плазминогена на фибриновых платинах исследовали по методу, предложенному Аструп и соав. (1952 г.). Активность активатора плазминогена выражали в мм^2 . Фибринолитическую активность определяли по методу Ковальского. Уровень продуктов деградации фибрина изучали иммуноферментным методом.

§2.5. Статистический анализ результатов

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием относительных и средних величин, коэффициентов соотношения, показателей динамического ряда. Анализировали качественные и количественные показатели.

Для количественных показателей с нормальным распределением вычислялось среднее арифметическое и её стандартная ошибка ($M \pm m$). Качественные признаки описывались абсолютными (n) и относительными показателями (%). Статистическую значимость различий средних величин между группами и внутри группы до и после профилактики определяли по t критерию (Стьюдента).

Качественные и непараметрические показатели представляли процентными долями и стандартной ошибкой доли. Статистическая значимость различий описывалась критерием = 2%. Критерий U Манна-Уитни применяли в описании статистической значимости отличий средних тенденций независимых выборок. Критический уровень значимости (p) составлял 0,05. Наличие связи между исследуемыми параметрами определяли коэффициентом корреляции Пирсона (r) или Спирмена (при ранговых величинах).

Обработку полученных данных проводили на ПК стандартными пакетами приложений Microsoft Office-2016 и «EXPERT-5».

ГЛАВА III. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ (У БОЛЬНЫХ СД ТИПА 2) НА ФОНЕ ОБЩЕПРИНЯТОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ РЕГИОНАРНОЙ ТЕРАПИИ

§ 3.1. Исследование клинико-функциональных показателей органа зрения у больных с различными стадиями ДР на фоне общепринятого медикаментозного лечения и модифицированной регионарной терапии

Анализ результатов проведенной традиционной консервативной терапии выявил, что наиболее информативным методом исследования явилась визиометрия. Показатели исходной остроты зрения у больных I группы, отличались значительной вариабельностью, что свидетельствовало о различной степени вовлечения в патологический процесс сетчатки. Показатели исходной и конечной остроты зрения по подгруппам представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Показатели остроты зрения у больных с различными стадиями ДР на фоне традиционной консервативной терапии.

Острота зрения	НПДР n=47				ПреПДР n=45				ПДР n=14			
	До лечения		Через 10 дней		До лечения		Через 10 дней		До лечения		Через 10 дней	
	к-во глаз	%	к-во глаз	%	к-во глаз	%	к-во глаз	%	к-во глаз	%	к-во глаз	%
1/pr.incerta	1	2,1	1	2,1	1	2,2	1	2,2	-	-	-	-
1/pr.certa	-	-	-	-	2	4,4	2	4,4	-	-	-	-
0,01-0,05	1	2,1	1	2,1	5	11,1	4	8,8	3	21,4	2	14,2
0,06-0,1	3	6,3	2	4,2	13	28,8	14	31,1	7	50	7	50
0,2-0,5	18	38,2	17	36,1	13	28,8	12	26,6	3	21,4	4	28,5
0,6-0,9	17	36,1	17	36,1	4	8,8	5	11,1	1	7,1	1	7,1
1,0	7	14,8	9	19,1	7	15,5	7	15,5	-	-	-	-
Всего=106	47	44,3	47	44,3	45	42,4	45	42,4	14	13,2	14	13,2

Из таблицы 3.1 видно, что в целом имеется тенденция к увеличению количества больных, у которых в результате проведенного лечения увеличилась острота зрения. По нашим данным видно: что острота зрения

ниже 0,06 наблюдалась в 13 глазах (12,2%). У пациентов этой группы, как ранее было указано, в 2-х глазах (1,8%) выявлена диабетическая катаракта, в 5 (4,7%) глазах острота зрения снизилась на фоне выраженного атеросклероза и гипертонической болезни, в 3-х (2,8%) глазах, зрение больных снизилось вследствие ретинальной ишемии. Состояние 1/pr.incerta в 2-х глазах (1,8%) при НПДР и ПреПДР, сопровождающееся с вовлечением в процесс обширных участков ретинальной ткани впоследствии, не сопровождалось улучшением зрения, хотя бы до сотых величин.

Динамика и результаты увеличения среднестатистической остроты зрения у больных в исследуемой подгруппе представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Динамика остроты зрения у больных с различными стадиями ДР на фоне традиционной консервативной терапии (I-группа)

Стадии ДР	До лечения	После лечения			
		Через 10 дней	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
I(A)гр. НПДР	0,535±0,06	0,621±0,07	0,719±0,09*	0,622±0,07*	0,519±0,09
I(Б)гр. ПреПДР	0,325±0,08	0,428±0,08 *	0,364±0,08	0,315±0,07	0,219±0,07*
I(В)гр ПДР	0,145±0,06	0,196±0,05*	0,176±0,05*	0,146±0,05	0,124±0,05*
n=106					

Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным до лечения.

Из таблицы № 3.2 видно, что имеется достоверное увеличение остроты зрения в подгруппе I-A у больных с НПДР в результате проведенного консервативного лечения с 0,535±0,06 до 0,621±0,07, однако стабильность процесса сохраняется только до 3 месяцев после лечения (0,719±0,09*; 0,622±0,07), а к концу 6 месяца возвращается к исходному уровню. У больных с ПреПДР получавшим традиционное консервативное лечение (подгруппа I-Б) несмотря на достоверное улучшение зрения к концу лечения 0,428±0,08, стабильность процесса была достигнута только в течение 1 месяца, а к концу 3 месяца достигла исходного уровня, а к 6 месяцам была значительно ниже

исходного. У больных подгруппы I-B, с пролиферативной ДР, в ходе проведенного лечения не было достоверного увеличения остроты зрения. Более того, к 6 месяцу после лечения, острота зрения была достоверно ниже исходной. Таким образом, применение традиционной консервативной терапии статистически достоверно улучшило остроту зрения только у больных с НПДР и ПреПДР.

Поле зрения. Изменения поля зрения были представлены суммарным сужением периферических границ поля зрения и абсолютными и относительными скотоматами. У пациентов с НПДР на 3 (6,3%) глазах наблюдалось сужение поля зрения с височной стороны, на 13 глазах (28,8%) у больных с ПреПДР и в 10 глазах (71,4%) с ПДР сужение поля зрения соответствовало изменениям на сетчатке, что подтверждается литературными данными [6,80]. Изменения суммарного поля зрения, в градусах, в ходе лечения представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Изменения суммарного поля зрения и площади скотом в ходе консервативной терапии у больных с различными стадиями ДР

Стадии диабетической ретинопатии (количество глаз)		Функциональные параметры		
		Суммарное поле зрения (в градусах) при n=530	Площадь центр. и парацентр. скотом (в у.е.)	
			Отн.	Абс.
НПДР I-A (n=47)	До лечения	525±3,7,8	19,9±1,94	4,78±0,78
	После лечен.	527±30,7	13,3±1,63*	4,78±0,78
	Через 1 мес.	527±30,7	15,3±1,09	4,78±0,78
	Через 3 мес.	520±30,7	18,3±1,12	4,78±0,78
	Через 6 мес.	516±28,9	19,8±1,24	4,78±0,78
ПреПДР I-B (n=45)	До лечения	510±30,6	37,1±2,67	11,1±0,6
	После лечен.	523,3±30,7	28,0±2,57*	11,1±0,6
	Через 1 мес.	520±30,1	27,6±2,1	11,1±0,6
	Через 3 мес.	515,3±29,9	32,5±2,18	14,1±0,94
	Через 6 мес.	508±25,3	38,8±2,75	19,3±1,11
ПДР I-B (n=14)	До лечения	518±28,7	33,4±5,65	11,7±2,3
	После лечен.	520,1±30,1	28,2±5,58	11,7±2,3
	Через 1 мес.	518±28,7	26,7±3,85	11,7±2,3
	Через 3 мес.	505,1±24,1	31,9±2,57	15,7±1,01
	Через 6 мес.	500,2±27,9	35,5±2,74	17,3±1,23

Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным традиционного лечения

Из таблицы 3.3 видно, что в ходе традиционной терапии у больных с НПДР не отмечено достоверного расширения границ поля зрения, однако отмечается уменьшение количества относительных скотом при сохранности количества абсолютных. У больных с ПреПДР и ПДР также не отмечено статистически значимого изменения суммарного поля зрения, хотя у больных с ПреПДР отмечено статистически достоверное уменьшение количества относительных скотом с $37,1 \pm 2,61$ до $28,0 \pm 2,57$ у.е.

При офтальмоскопии глазного дна (представленной в таблице 3.4) было отмечено: у 3 (6%) больных с НПДР до лечения отек ДЗН, который был представлен нечеткостью его границ, пастозностью тканей. В ходе консервативной терапии отек резорбировался, однако в динамике наблюдения отек уже с 3 месяца после лечения вновь стал нарастать, и к 6 месяцу количество глаз составило 8,5% (4 глаза). У больных в стадии ПреПДР нечеткость границ была выявлена в 7 (15,6%) случаях, а с ПДР в 4 (28,5%) случаях. В ходе общепринятой консервативной терапии отек ДЗН появился еще на 1 глазу (что составило 5 глаз-35,7%) с ПДР, и совершенно не резорбировался у больных с ПреПДР.

У больных с НПДР некоторая бледность ДЗН до лечения была отмечена у 13(27,6%) больных. В ходе лечения и через 3 месяца после лечения бледность и пастозность исчезли лишь в двух случаях (4,1%).

В макулярной области изменения были более разнообразными. До лечения отсутствие рефлекса было отмечено у 5 (10,6%) больных с НПДР(n=47), 7 (15,6%) больных с ПреПДР (n=45) и у 2 (14,2%) больных пролиферативной стадией ДР (n=14). После лечения отсутствие рефлекса сохранилось только у 4 больных (8,5%) с НПДР, однако через 3, 6 месяцев после лечения этот показатель достиг первоначального значения. В отличие от вышесказанного, количество глаз в период 3, 6 месяцев после лечения, с отсутствием макулярного рефлекса в ПреПДР и ПДР увеличилось и составило 8 (17,8%) и 3 (21,4%) соответственно, что по-нашему мнению связано с повышением проницаемости гематоретинального барьера Ретинальные

кровоизлияния, наблюдавшиеся до лечения только в 4 (8,5%) глазах с НПДР, к 6 месяцу после лечения отмечались лишь в 3 (6,3%). В ПреПДР этот вид геморрагий при начальном уровне 5 (11,2%) глаз, только лишь в период после лечения и через 3 месяца исчез в 1 глазу(2,3%), а к 6 месяцу наблюдений вновь наблюдался в 5 (11,2%) глазах. При ПДР в ходе лечения, после и через 3, 6 месяцев лечения ретинальные геморрагии резорбции не подверглись, что говорит об усугублении процесса.

Субретинальные кровоизлияния, наблюдавшиеся в 3 (6,7%) глазах с ПреПДР и в 1(7,2%) с пролиферативной стадией к концу лечения и в дальнейшем (3, 6 мес.) существенным изменениям не подверглись. Эти явления касались и дистрофических очагов, которые были обнаружены в 2 (4,5%) и 2 (14,2%) глаза с ПреПДР и ПДР соответственно, как до проведения общепринятого консервативного лечения, так и через 3 и 6 месяцев после него.

Исходя из того, что твердые экссудаты - по мнению Л.А.Кацнельсона и соавт.(1990 г.) (Л.А.Кацнельсон, Т.И. Форофонова, А.Я. Бунин «Сосудистые заболевания глаз» Москва-Медицина-1990г.), являются продуктом крови, а не дегенерировавшихся ретинальных структур, в ходе лечения при НПДР и ПреПДР подвергались их незначительной резорбции на 6,3% при НПДР, и 2,2% при ПреПДР. Однако при ПДР величина 14,2% оставалась неизменной на всем протяжении проведенного исследования.

Изменения, отличавшиеся вариабельностью, касались и **парамакулярного отдела сетчатки**. Кровоизлияния, которые встречались в 21 (44,6%) глазу при НПДР, после лечения остались лишь в 17 (36,1%) глазах, а к 3 и 6 месяцам вновь были обнаружены только в 18 (38,2%) глазах. Уменьшение количества кровоизлияний через 3-6 месяцев в препролиферативной и пролиферативной стадиях, а также стабилизация этих показателей обнаружена в 15 (33,4%) и 6 (43%) глазах соответственно (при первоначальных значениях 17 (37,8%) ПреПДР и 5 (35,7%) ПДР).

**Сравнительная оценка офтальмоскопической картины больных с различными стадиями
диабетической ретинопатии на фоне местной терапии (Группа I).**

Подгруппы	НПДР (n=47)	ПреПДР (n=45)	ПДР (n=14)	НПДР (n=47)	ПреПДР (n=45)	ПДР (n=14)	НПДР (n=47)	ПреПДР (n=45)	ПДР (n=14)	НПДР (n=47)	ПреПДР (n=45)	ПДР (n=14)
	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В
	До лечения			Через 10 дней			Через 3 месяца			Через 6 месяцев		
ДЗН:												
границы четкие	19(40,4)	13(28,9)	3(21,4)	23(50)	15(33,4)	3(21,4)	21(44,6)	14(31,2)	3(21,4)	18(38,2)	11(24,4)	1(7,1)
границы нечеткие	3(6)	7(15,6)	4(28,5)	2(4,2)	6(13,4)	4(28,5)	2(4,2)	6(13,4)	4(28,5)	4(8,5)	7(15,6)	5(35,7)
1/3 гиперемирован	25(53,1)	25(56)	7(50)	22(46,8)	24(53,4)	7(50)	24(51)	25(55,6)	7(50)	25(53,1)	27(60)	8(57,1)
Цвет:												
блед/роз.	28(59,5)	12(26,7)	3(21,4)	31(66)	13(28,9)	3(21,4)	30(63,9)	13(28,9)	4(28,5)	27(57,4)	10(22,3)	3(21,4)
белый	1(2,1)	1(2,3)	-	1(2,1)	1(2,3)	-	1(2,1)	1(2,3)	-	1(2,1)	1(2,3)	-
частич. бледный	13(27,6)	17(37,8)	2(14,2)	11(23,4)	17(37,8)	2(14,2)	12(25,5)	17(37,8)	2(14,2)	13(27,6)	17(37,8)	3(21,4)
гиперемир.	5(10,6)	15(33,4)	9(64,2)	4(8,5)	14(31,2)	9(64,2)	4(8,5)	14(31,2)	8(57,1)	6(12,7)	17(37,8)	8(57,1)
Экскавация:												
физиологич.	14(29,7)	3(6,7)	1(7,2)	17(36,1)	5(11,2)	1(7,1)	15(32)	3(6,7)	1(7,1)	15(32)	3(6,7)	1(7,1)
глаукоматозн.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ф/э сглаж.	33(70,2)	42(93,4)	13(93)	30(64)	40(88,9)	13(92,8)	32(68)	42(93,4)	13(92,8)	32(68)	42(93,4)	13(92,9)
Сдвиг сосуд. пучка	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Отечен	29(61,7)	33(73,7)	13(93)	21(44,6)	30(66,7)	9(64,2)	21(44,6)	33(73,4)	12(85,7)	21(44,6)	33(73,4)	14(100)
Новообраз. сосуды	-	-	8(57,1)	-	-	8(57,1)	-	-	8(57,1)	-	-	9(64,2)
Глиоз	-	-	5(35,7)	-	-	5(35,7)	-	-	5(35,7)	-	-	5(35,7)
Макулярная обл.:												
не изменена	24(51)	11(24,4)	1(7,1)	27(57,4)	14(31,2)	2(14,2)	22(47)	14(31,2)	2(14,2)	25(53,1)	10(22,3)	1(7,1)
отсутствие рефлекса	5(10,6)	7(15,6)	2(14,2)	4(8,5)	5(11,2)	1(7,1)	6(12,7)	8(17,8)	1(7,1)	5(10,6)	8(17,8)	3(21,4)
преретин. геморрагии	-	4(8,9)	2(14,2)	-	4(8,9)	2(14,2)	-	3(6,7)	2(14,2)	-	3(6,7)	3(21,4)
ретин. геморрагии	4(8,5)	5(11,2)	2(14,2)	3(6,3)	4(8,9)	2(14,2)	3(6,3)	4(8,9)	3(21,4)	3(6,3)	5(11,2)	2(14,2)
субрет. геморрагии	-	3(6,7)	1(7,2)	-	3(6,7)	1(7,1)	-	3(6,7)	1(7,1)	-	3(6,7)	1(7,1)
дистр. очаги	-	2(4,5)	2(14,2)	-	2(4,5)	2(14,2)	-	2(14,2)	2(14,2)	-	2	2
экссудаты твердые	14(29,7)	6(13,4)	2(14,2)	12(25,5)	5(11,2)	2(14,2)	13(27,6)	6(13,4)	2(14,2)	14(29,7)	6(13,4)	2(14,2)

экссудаты мягкие	-	7(15,6)	2(14,2)	-	7(15,6)	2(14,2)	13(27,6)	6(13,4)	2(14,2)	14(29,7)	6(13,4)	2(14,2)
------------------	---	---------	---------	---	---------	---------	----------	---------	---------	----------	---------	---------

	НПДР (n=47)	ПреПДР (n=45)	ПДР (n=14)	НПДР (n=47)	ПреПДР (n=45)	ПДР (n=14)	НПДР (n=47)	ПреПДР (n=45)	ПДР (n=14)	НПДР (n=47)	ПреПДР (n=45)	ПДР (n=14)
Подгруппы	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В
	До лечения			Через 10 дней			Через 3 месяца			Через 6 месяцев		
Парамакулярный отдел:												
неизменен	26(55,3)	4(8,9)	1(7,1)	30(63,8)	9(20)	3(21,4)	29(61,7)	8(17,8)	2(14,2)	29(61,7)	7(15,6)	1(7,1)
кровоизлияния	21(44,6)	17(37,8)	5(35,7)	17(36,1)	15(33,4)	4(28,5)	18(38,2)	14(31,2)	4(28,5)	18(38,2)	15(33,4)	6(43)
твердые экссудаты	-	8(17,8)	4(28,5)	-	6(13,4)	4(28,5)	-	6(13,4)	4(28,5)	-	6(13,4)	5(35,7)
мягкие экссудаты	-	16(35,6)	2(14,2)	-	15(33,4)	1(7,1)	-	17(37,8)	2(14,2)	-	17(37,8)	-
очаги пролиферац.	-	-	2(14,2)	-	-	2(14,2)	-	-	2(14,2)	-	-	2(14,2)
Периферия сетчатки:												
неизменена	17(36,1)	-	-	20(42,5)	5(11,2)	3(21,4)	20(42,5)	4(8,9)	2(14,2)	18(38,2)	3(6,7)	-
кровоизлияния	21(44,6)	23(51,1)	8(57,1)	19(40,4)	20(44,5)	6(42,8)	19(40,4)	21(46,7)	6(42,8)	20(42,5)	21(46,7)	8(57,1)
отек	9(19,1)	9(20)	3(21,4)	8(17)	7(15,6)	2(14,2)	8(17)	7(15,6)	3(21,4)	9(19,1)	8(17,8)	3(21,4)
тверд. и мягк. эксс.	-	3(6,7)	1(7,1)	-	3(6,7)	1(7,1)	-	3(6,7)	1(7,1)	-	3(6,7)	1(7,1)
очаги пролиферац.	-	10(22,3)	2(14,2)	-	10(22,5)	2(14,2)	-	10(22,5)	2(14,2)	-	10(22,5)	2(14,2)
Вены												
неизменены	21(44,6)	2(4,5)	-	23(49)	5(11,2)	-	26(55,3)	7(15,6)	-	20(42,5)	3(6,7)	-
расширены	16(34)	32(71,2)	9(64,2)	15(32)	31(68,9)	9(64,2)	12(25,5)	28(62,3)	9(64,2)	16(34)	29(64,5)	12(85,7)
извитые	10(21,2)	11(24,5)	5(35,7)	9(19,1)	9(20)	5(35,7)	9(19,1)	10(22,3)	5(35,7)	11(23)	15(28,9)	2(14,2)
Артерии												
неизменены	13(27,6)	5(11,2)	2(14,2)	17(36,1)	7(15,6)	2(14,2)	18(38,2)	6(13,4)	1(7,1)	18(38,2)	4(8,9)	-
склерозированы	19(40,4)	17(37,8)	5(35,7)	17(36,1)	17(37,8)	6(42,8)	17(36,1)	16(35,6)	6(42,8)	12(25,5)	18(40)	7(50)
сужены	15(32)	23(51,1)	7(50)	13(27,6)	21(46,7)	6(42,8)	12(25,5)	23(51,2)	5(35,7)	17(36,1)	23(51,2)	7(50)
Микроаневризмы												
имеются	28(59,5)	38(84,5)	12(85,7)	25(53,1)	34(75,6)	11(78,5)	27(57,4)	35(77,8)	12(85,7)	27(57,4)	41(91,2)	13(92,8)
отсутствуют	19(40,4)	7(15,6)	2(14,2)	22(46,8)	11(24,5)	3(21,4)	20(42,5)	10(22,3)	2(14,2)	20(42,5)	4(8,9)	1(7,1)

Мягкие экссудаты, встречающиеся, как при ПреПДР, так и в ПДР, а также очаги пролиферации в ПДР не претерпевали существенных изменений, что согласуется с литературными данными при общепринятой консервативной терапии ДР.

У 21 (44,6%) больного с НПДР в парамакулярном отделе до лечения были обнаружены точечные и пятнообразные кровоизлияния, на стадии ПреПДР подобные кровоизлияния были обнаружены у 17(37,7%) больных, а на стадии ПДР – у 5 (35,7%) больных. В ходе лечения у 3 (6,3%) больных в стадии НПДР кровоизлияния полностью рассосались, в стадии ПреПДР кровоизлияния рассосались у 2 (4,4%), а в стадии ПДР напротив свежие кровоизлияния появились у 2 (14,2%) больных.

Твердые экссудаты, не подверглись статистически значимым изменениям в ходе лечения. Мягкие экссудаты, наблюдавшиеся у 16 (35,6%) больных, в стадии ПреПДР и у 2 (14,2%) больных в стадии ПДР к концу лечения полностью резорбировались, у 1 (2,2%) больного с ПреПДР и 1(7,1%) больного с ПДР, однако через 3 месяца в ПреПДР в 1 глазу (2,2%) и в ПДР так же в 1 глазу (7,1%) появились свежие кровоизлияния, в то время как к 6 месяцу в препролиферативной стадии кровоизлияния не подверглись резорбции, напротив, в пролиферативной стадии они полностью исчезли.

Отсутствие каких-либо изменений в парамакулярной области до традиционного консервативного лечения было зарегистрировано у 26 (55,3%) больных с НПДР, 4(8,9%) больных ПреПДР и 1(7,1%) больного с ПДР. После проведенного лечения в парамакулярной области у 5(35,7%) больных появились мелкоточечные и штрихообразные кровоизлияния, которые свидетельствовали о повышении сосудистой проницаемости, т.е. усугубление процесса.

На периферии сетчатки в стадии НПДР ретинальные кровоизлияния различных форм были обнаружены у 21(44,6%), больных в стадии ПреПДР у 23 (51,1%) больных, в стадии ПДР у 8 (57,1%) больных. После лечения, а также через 3 и 6 месяцев кровоизлияния полностью и частично резорбировались у

2 (4,2%) больных с НПДР, у 2 ПреПДР (4,4%), а у больных с ПДР резорбция кровоизлияний, наблюдающаяся непосредственно после лечения и через 3 месяца в 2 (14,2%) глазах, к 6 месяцу достигло исходного уровня.

Периферический ретинальный отек был обнаружен до лечения у 9(19,1%) больных с НПДР, у 9 (20%) ПреПДР и 3 (21,4%)с ПДР. Через 3 месяца после лечения улучшение состояния периферической сетчатки наблюдалось только у 1 (2,1%) больного в стадии НПДР и в 2 глазах (4,4%) стадии ПреПДР, а уменьшение ретинального отека при ПДР непосредственно после лечения в 1 глазу (7,1%), уже нарастало на 3 и 6 месяце после лечения.

Твердые и мягкие экссудаты на периферии сетчатки обнаружены у 3 (6,7%) больных в стадии ПреПДР не подверглись каким-либо изменениям, более того, после проведенного лечения у 1 (7,1%) больных с ПДР появились свежие ватообразные экссудаты.

В ходе лечения у 5 (10,6%) больных с НПДР была отмечена нормализация калибра вен, у 1 (2,1%) - уменьшение патологической извитости. Однако, у больных в стадии ПреПДР изменение венозных показателей мы наблюдали лишь непосредственно после лечения в 11,2% и 68,9%, что сохранялось в течение трех месяцев, а к шестому месяцу наблюдался регресс и некоторое усугубление процесса 6,7% и 28,9%. У больных в стадии ПДР статистически достоверных изменений калибра вен и их извитости в ходе лечения отмечено не было.

До лечения суженные артерии сетчатки были отмечены у 15(32%) больных с НПДР, у 23 (51,1%) больных с ПреПДР и 7(50%) больных с ПДР, после лечения и через 3 месяца эти цифры составили 12 (25,5%), 23 (51,1%), и 5 (35,7%) соответственно. Статистически достоверных изменений количества микроаневризм сосудов сетчатки в ходе лечения зарегистрировано не было.

Таким образом, из вышеизложенного следует, что традиционная консервативная терапия оправдана у больных с непролиферативной диабетической ретинопатией. Однако, применение её у больных с препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатией не

только не оправдано, но и чревато развитием осложнений со стороны проницаемости ретинальных сосудов.

Группа, получающая инъекции активированной аутоплазмы.

Распределение больных соответственно стадии диабетического процесса по подгруппам было следующим:

- с непролиферативной диабетической ретинопатией (II-A) – 66 глаз (55,9%);

- с препролиферативной стадией диабетической ретинопатии (II-B) – 33 глаза (27,9%);

- с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии (II-B) – 19 глаз (16,1%).

В 3 глазах (2,5%) мы диагностировали зрелую стадию диабетической катаракты, в 2 глазах (1,6%) была диагностирована переднекапсулярная катаракта, в связи, с чем офтальмоскопия глазного дна была затруднена.

Зрительные функции:

Функциональные показатели состояния органа зрения во II группе колебалось от 0,01 до 0,1 у 6 пациентов до 0,6 – 1,0 у 44 пациентов при НПДР. В подгруппе Б у больных с ПреПДР острота зрения колебалась от светоощущения у 1 пациента, до сотых у 7 пациентов и до 0,2-1,0 у 25 пациентов. У больных в подгруппе В острота зрения у 5 пациентов была представлена правильным и неправильным светоощущением, у 12 пациентов зрение было в пределах сотых, у 2 пациентов колебалось от 0,2-0,9. Изменение остроты зрения в результате проведенного лечения представлены в таблице 3.5. Из таблицы 3.5 видно, что в результате применения активированной аутоплазмы в 1(1,5%) глазу с НПДР отмечено улучшение зрения с сотых до 0,1. У 2 (3%) глаза острота зрения с 0,2-0,5 повысилась до 0,6-0,9, у 2 (3%) больных зрение улучшилось до 1,0. Применение АПА у больных с ПреПДР дало улучшение зрения с сотых до 0,1 у 3 (9%) глаза, с 0,2-0,6 до 1,0 также у 3 (9%) глаза пациентов. Несмотря на то, что в литературных источниках рекомендаций по медикаментозному лечению больных в стадии

пролиферативной диабетической ретинопатии нами обнаружено не было, мы рискнули провести лечение с помощью АПА у данной категории больных. Нами получены следующие результаты: в 1(5,2%) случае с исходной остротой зрения 1/pr.incertae было достигнуто 0,01 эксцентрично.

Таблица 3.5

Динамика остроты зрения у больных с различными стадиями ДР на фоне регионарной терапии АПА

Острота зрения	АПА n=118											
	НПДР n=66				ПреПДР n=33				ПДР n=19			
	До лечения		Через 10 дней		До лечения		Через 10 дней		До лечения		Через 10 дней	
		%		%		%		%		%		%
1/pr.incerta	-	-	-	-	-	-	-	-	2	10,5	1	5,2
1/pr.certa	-	-	-	-	1	3	1	3	3	15,7	3	15,7
0,01-0,05	1	1,5	-	-	3	9	1	3	3	15,7	2	10,5
0,06-0,1	5	7,5	6	9	4	12,1	7	21,2	9	47,3	8	42
0,2-0,5	16	24,2	14	21,1	12	45,4	10	30,3	1	5,2	1	5,2
0,6-0,9	35	53	35	53	11	33	9	27,2	1	5,2	3	15,7
1,0	9	13,6	11	16	2	9	5	15,1	-	-	1	5,2

У 2(10,5%) глаза с 0,01-0,06 острота зрения улучшилась до 0,2-0,6, а у 1 (5,2%) глаза с 0,6 улучшилось до 1,0.

Изменения среднестатистической остроты зрения у больных II группы получавших активированную аутоплазму в ходе лечения и в течение последующих 6 месяцев представлена в таблице 3.6.

Из таблицы 3.6 видно, что у больных с непролиферативной стадией ДР в подгруппе А исходная острота зрения с $0,735 \pm 0,06^*$ улучшилась в ходе лечения до $0,900 \pm 0,05^{***}$. Еще в течение 1 месяца больные отмечали улучшение зрительных функций до $1,02 \pm 0,07^{**}$, однако уже к 3 месяцу появилась тенденция к снижению ($1,01 \pm 0,09^{**}$) и уже к 6 месяцу больные стали отмечать снижение зрения, хотя средняя острота зрения оставалась выше, достигнутой в ходе лечения ($0,921 \pm 0,04^{**}$). Достигнутые результаты, связанные с изменениями реологических свойств крови мы объясняем в главе IV.

Таблица 3.6.

Динамика остроты зрения у больных с различными стадиями ДР на фоне регионарной терапии АПА.

Стадии ДР	До лечения	После лечения			
		Через 10 дней	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
П(А)гр. НПДР n=66	0,735±0,06*	0,900±0,05***	1,02±0,07**	1,01±0,09**	0,921±0,04**
П(Б)гр. ПреПДР n=33	0,333±0,06	0,591±0,07**	0,722±0,08	0,818±0,06	0,623±0,03
П(В)гр. ПДР n=19	0,140±0,05	0,263±0,08***	0,418±0,06**	0,627±0,05**	0,533±0,07**

Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным традиционного лечения

** - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным до лечения.

*** - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным после лечения.

У больных с ПреПДР при применении АПА зрение улучшилось с $0,333 \pm 0,06$ до $0,591 \pm 0,07^{**}$, больные данной подгруппы отмечали улучшение зрения и через 1 месяц и через 3 месяца ($0,722 \pm 0,08$ и $0,818 \pm 0,06$ соответственно). К 6 месяцу также больные отмечали ухудшение зрения, хотя зрение оставалось достоверно выше достигнутого в ходе лечения ($0,623 \pm 0,03$).

Наиболее ощутимые результаты были достигнуты у больных ПДР несмотря на пессимистичный прогноз по литературным данным. Исходная острота зрения с $0,140 \pm 0,05$ улучшилось в ходе лечения до $0,263 \pm 0,08^{***}$ и продолжала стабильно улучшаться до 3 месяцев. К 6 месяцу она имела тенденцию к снижению, но в 2,02 раза была выше достигнутой в ходе лечения.

Таким образом, терапия АПА наиболее существенный результат дает не только при лечении на стадии НПДР, ПреПДР, но и при пролиферативной стадии ДР.

Поле зрения

Изменения показателей суммарного поля зрения и площади центральных и парацентральных скотом в ходе лечения были идентичны показателям остроты зрения и представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7.

Динамика изменений периферического и центрального поля зрения у больных с различными стадиями ДР на фоне регионарной терапии АПА.

Стадии диабетической ретинопатии (количество глаз)		Функциональные параметры		
		Суммарное поле зрения (в градусах) при n=530	Площадь центр. и парацентр. скотом (в у.е.)	
			относительные	абсолютные
НПДР II-A (n=66)	до лечения	526±27,7	15,1±1,14*	3,51±0,41*
	после лечения	530,2±26,6	7,03±0,88***	3,51±0,41*
	через 1 мес.	530,2±26,6	7,03±0,88***	3,51±0,41*
	через 3 мес.	530,2±26,6	7,03±0,88***	3,51±0,41*
	через 6 мес.	522±23,4	10,2±0,77	3,51±0,41*
ПреПДР II-B (n=33)	до лечения	524,2±24,6	35,2±2,34	11,1±1,19
	после лечения	526,3±28,5	18,9±1,76**.	11,1±1,19
	через 1 мес.	526,3±28,5	20,5±2,34	11,1±1,19
	через 3 мес.	520±26,8	20,5±2,34	11,1±1,19
	через 6 мес.	512±20,1	28,9±1,76**	11,1±1,19
ПДР II-B (n=19)	до лечения	516,7±19,8	30,9±3,87	29,57±1,34
	после лечения	517,3±27,5	19,2±3,85***	29,57±1,34
	через 1 мес.	520±25,9	20,1±2,94	29,57±1,34
	через 3 мес.	517,3±27,5	20,1±2,73	29,57±1,34
	через 6 мес.	517,3±27,5	26,7±2,39	29,57±1,34

Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным традиционного лечения

** - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным до лечения.

*** - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным после лечения.

Из таблицы № 3.7. видно, у больных с НПДР при применении АПА отмечается расширение границ поля зрения. Суммарное поле зрения увеличилось с $526 \pm 27,7$ до $530,2 \pm 26,6$ и продолжало стабильно сохраняться до 3 месяцев. К 6 месяцу поле зрения несколько сузилось и достигло исходного уровня. Площадь относительных скотом ($15,1 \pm 1,14$ у.е.) в ходе лечения уменьшилось в 2,1 раза, также продолжала сохраняться до 3 месяцев после лечения, к 6 месяцам достигла $10,2 \pm 0,77$ у.е.

У больных с ПреПДР изменения суммарного поля зрения ($524,2 \pm 24,6$) в ходе лечения были менее выражены ($526,3 \pm 28,5$) и имели тенденцию к снижению уже к 3 месяцу после лечения ($520 \pm 26,8$). Площадь относительных скотом у больных с ПреПДР ($35,2 \pm 2,34$ у.е.) в ходе лечения уменьшились в 1,8 раза и достигла $18,9 \pm 1,76$ у.е. Но уже к концу 1 – 3 месяца появилась

тенденция к увеличению их площади ($20,5 \pm 2,34$ у.е.) и к 6 месяцу достигла $28,9 \pm 1,76^{**}$ у.е.

У больных с ПДР статистически достоверного изменения суммарного поля зрения отмечено не было. Площадь относительных скотом в ходе лечения уменьшилась в 1,6 раза. К 6 месяцу достигла исходного уровня.

Изменения площади абсолютных скотом в ходе лечения ни в одной из подгрупп отмечено не было и, что мы объясняем, может быть связано с необратимыми изменениями в ткани сетчатки.

Офтальмоскопическая картина у больных II группы, представленная в таблице 3.8, в результате лечения АПА изменилась следующим образом. Частичный или полный отек зрительного нерва, выражавшийся в виде нечеткости его границ от 1 до 4 квадрантов, до лечения при НПДР встречался в 50 (75,7%) случаях, при ПреПДР в 19 (57,5%) и ПДР - 18 (94,7%). В результате проведенного лечения у больных с НПДР отек зрительного нерва сохранился в 42 (63,6%) случаях, у больных с ПреПДР в 10 (30,3%) глазах, у больных с ПДР в 14 (73,6%) глазах. К концу 3 мес., у больных с НПДР и ПреПДР достигнутые результаты сохранялись, у 1 (5,2%) больного с ПДР появился отек зрительного нерва на лучше видящем глазу. К концу 6 мес., количество больных с рецидивом отека зрительного нерва увеличилось во всех 3 подгруппах (56%, 33,4% и 57,8% соответственно), что связано с временным улучшением реологических свойств крови и нарастанием оксидативного стресса.

Относительно гиперемии ДЗН, отмеченной нами в 15 (37,8%) случаях у больных с НПДР и в 2 (6%) глазах с ПреПДР, на наш взгляд произошли неожиданные изменения. После лечения гиперемия полностью исчезла в 5 (12,3%) случаях у больных с НПДР и в 2 (6%) случаях у больных с ПреПДР. Достигнутый эффект сохранялся в течение трех месяцев, однако через 6 месяцев гиперемия была обнаружена нами в 13 (19,6%) глазах с НПДР и 4 (12,1%) глазах с ПреПДР. У больных с ПДР гиперемия ДЗН была обнаружена только в 1 (5,2%) случае и в ходе лечения изменениям не подверглась.

Согласно литературным данным [95,97,106], при ПДР глиоз ДЗН и новообразованные сосуды не претерпевают каких-либо изменений, поскольку улучшение реологических свойств крови и нормализация окислительно-восстановительных процессов не способны вызывать регресс, как новообразованных сосудов, так и фиброзной ткани. Однако, в одном случае (5,2%), после лечения АПА, мы наблюдали регресс васкулярного компонента и прогрессию глиального компонента пролиферации.

Разнообразие изменений в макулярной области было представлено: отсутствием макулярного рефлекса у 17(25,7%) больных с НПДР, у 1 (3%) больного с ПреПДР и у 3 (15,7%) больных с ПДР. Это говорит о том, что несмотря на минимальные клинические проявления у больных с НПДР, острота зрения нередко резко снижена у данной категории больных, что связано с макулярным отеком, чаще всего возникающего на данной стадии заболевания. Макулярный отек оказался достаточно устойчивым к терапии АПА, только в 3 (4,4%) глазах в непролиферативной стадии подвергся резорбции к 3 месяцу после лечения и в 7 (10,2%) глазах к 6 месяцу после лечения.

Ретинальные геморрагии, наблюдавшиеся в 7(10,6%) глазах с НПДР, в 14 (42,4%) глазах с ПреПДР и в 4 (21%) глазах с ПДР подверглись полному или частичному рассасыванию в 2(3%) глазах с НПДР, в 4(12,1%) глазах с ПреПДР и в 1(5,2%) глазу с ПДР. К 6 месяцу после проведенного лечения свежие геморрагии появились только в 1(1,5%) глазу с НПДР. Субретинальные геморрагии у больных НПДР, наблюдавшиеся в 1 случае (1,5%), к концу лечения полностью рассосались.

У 23 (34,8%) больных с НПДР, в парамакулярном отделе, до лечения были обнаружены точечные и штрихообразные кровоизлияния, на стадии ПреПДР, идентичные кровоизлияния были обнаружены у 14 (42,4%) больных, на стадии ПДР – у 5 (26,4%) больных.

Таблица 3.8.

Сравнительная оценка офтальмоскопической картины больных с различными стадиями диабетической ретинопатии на фоне местной терапии (Группа II).

	НПДР n=66	ПреПДР n=33	ПДР n=19	НПДР n=66	ПреПДР n=33	ПДР n=19	НПДР n=66	ПреПДР n=33	ПДР n=19	НПДР n=66	ПреПДР n=33	ПДР n=19
Подгруппы	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В
	До лечения			Через 10 дней			Через 3 месяца			Через 6 месяцев		
ДЗН:												
границы четкие	16 24,2±5,27	9 27,2±7,8	1 5,2±5,12	24 36,3±5,92	14 42,4±8,6	3 15,7±8,4	24 36,3±5,92	14 42,4±8,6	2 10,5±7,03	21 31,8±5,73	11 33,4±8,2	2 10,5±7,03
границы нечеткие	2 3±2,1	5 15,1±6,24	9 47,3±11,5	1 1,5±1,5	4 12,1±5,7	8 42,1±11,3	1 1,5±1,5	4 12,1±5,7	8 42,1±11,3	1 1,5±1,5	4 12,1±5,7	9 47,3±11,5
1/3 гиперемирован	48 72,7±5,48	19 57,5±8,6	9 47,3±11,5	41 62,1±5,9	15 45,4±8,66	8 42,1±11,3	41 62,1±5,9	15 45,4±8,66	9 42,3±11,3	44 66,7±5,8	18 54,5±4,7	8 42,1±11,3
Цвет:												
блед/роз.	34 51,5±6,15	14 42,4±8,6	1 5,2±5,12	37 56,1±6,1	17 51,5±8,7	2 10,5±7,03	39 59,1±6,1	18 54,5±8,7	2 10,5±7,03	42 63,6±5,92	15 45,4±8,7	1 5,2±5,1
белый	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
частич. бледный	17 25,7±5,38	17 51,5±8,7	17 89,4±7,04	19 28,7±5,57	16 48,4±8,7	16 84,2±8,36	17 25,7±7,04	15 45,4±8,7	16 84,2±8,36	11 16,6±4,6	14 42,4±8,6	16 84,2±8,36
гиперемир.	15 37,8±5,15	2 6±4,15	1 5,2±5,12	10 15,2±4,41	-	1 5,26±5,1	10 15,2±4,41	-	1 5,26±5,1	13 19,6±4,89	4 12,1±5,7	2 10,5±7,03
Экскавация:												
физиологич.	14 21,2±7,8	3 9,1±5,0	1 5,2±5,12	17 25,7±5,4	5 15,1±6,24	3 15,7±8,36	19 28,7±5,57	5 15,1±6,24	3 15,7±8,36	18 27,2±5,48	4 12,1±5,7	2 10,5±7,03
глаукоматозн.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ф/э сглаж.	52 78,8±5,03	30 90,9±5,0	18 94,7±5,12	49 74,2±5,4	28 84,8±6,24	16 84,2±8,36	47 71,2±5,57	28 84,8±6,24	16 84,2±8,36	48 72,7±5,48	29 87,8±5,68	17 89,4±7,04
Сдвиг сосуд. пучка	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Отечен	50 75,7±5,3	19 57,6±8,6	18 94,7±5,12	42 63,6±5,9	10 30,3±7,99*	14 73,6±10,1	39 59,1±8,1*	11 33,4±8,2*	11 57,8±11,3*	37 56,1±6,1*	11 33,4±8,2*	11 57,8±11,3*
Новообраз. сосуды	-	-	5 26,3±10,1	-	-	4 21,1±9,4	-	-	4 21±9,4	-	-	4 21,1±9,35
Глиоз	-	-	2 10,5±7,03	-	-	2 10,5±7,03	-	-	2 10,5±7,03	-	-	2 10,5±7,03
Макулярная обл.:												

не изменена	40 60,6±6,01	7 21,2±7,11	4 21,1±9,35	43 65,1±5,86	13 39,3±8,5	6 31,5±10,7	47 71,2±5,6	16 48,4±8,69*	10 52,6±11,5*	47 71,2±5,57	14 42,4±8,6*	10 52,6±11,5*
отсутствие рефлекса	17 25,8±5,4	1 3,03±2,9	3 15,8±8,36	17 25,7±5,38	-	3 15,8±8,36	14 21,2±5,03	1 3,03±2,9	2 10,5±7,03	10 15,1±4,41	1 3,03±2,9	2 10,5±7,03
преретин. геморрагии	-	6 18,2±6,71	-	-	5 15,2±6,24	-	-	2 6,06±4,15	-	-	4 12,1±5,68	1 5,26±5,1
ретин. геморрагии	7 10,6±3,78	14 42,4±8,6	4 21,1±7,03	5 7,57±3,25	10 30,3±7,99	3 15,8±8,36	5 7,5±3,25	10 30,3±7,99	2 10,5±7,03	6 9,09±3,53	10 30,3±7,99	2 10,5±7,03
субрет. геморрагии	1 1,51±1,5	1 3,03±2,9	4 21,1±7,03	-	1 3,03±2,9	4 21,1±9,4	-	2 6,06±4,15	2 10,5±7,03	1 1,51±1,5	2 6,06±4,15	1 5,26±7,03
дистр. очаги	-	-	1 5,26±5,1	-	-	1 5,26±5,1	-	-	1 5,26±5,1	-	-	1 5,26±5,1
экссудаты твердые	1 1,51±1,5	2 6,06±4,15	2 10,5±7,63	1 1,51±1,5	2 6,06±4,15	1 5,26±7,03	-	1 3,03±2,9	1 5,26±7,03	2 3,03±2,1	1 3,03±2,9	1 5,26±5,1
экссудаты мягкие	-	2 6,06±4,15	1 5,26±5,1	-	2 6,06±4,15	1 5,26±5,1	-	1 3,03±2,9	1 5,26±5,1	-	1 3,03±2,9	1 5,26±5,1
Парамакулярный отдел:												
неизменен	17 25,7±5,4	4 12,1±5,7	2 10,5±7,03	27 40,9±6,05	7 21,2±7,11	5 26,3±10,1	35 55±6,14*	12 36,3±8,4*	5 26,3±10,1	33 50±6,15*	8 24,2±7,45	3 15,7±8,36
кровоизлияния	23 34,8±5,9	14 42,4±8,6	5 26,3±10,1	17 25,8±5,4	13 39,3±8,5	3 15,8±8,4	14 21,2±5,03	10 30,3±7,99	3 15,7±8,36	17 25,7±5,38	10 30,3±7,9	5 26,3±10,1
твердые экссудаты	14 21,2±5,03	5 15,1±6,24	5 26,3±10,1	12 18,1±4,74	5 15,1±6,24	4 21,1±9,35	10 15,1±4,41	3 9,1±5,0	4 21,1±9,35	10 15,1±4,41	4 12,1±5,7	5 26,3±10,1
мягкие экссудаты	12 18,1±4,7	10 30,3±7,99	5 26,3±10,1	10 15,1±4,41	8 24,2±7,45	5 26,3±10,1	7 10,6±3,76	8 24,2±7,45	5 26,3±10,1	6 9,1±3,5	11 33,4±8,2	4 21,1±9,35
очаги пролиферац.	-	-	2 10,5±7,03	-	-	2 10,5±7,03	-	-	2 10,5±7,03	-	-	2 10,5±7,03
Периферия сетчатки:												
неизменена	33 50±6,15	-	-	41 62,1±5,97	6 18,2±6,71	5 26,3±10,1	47 71,2±5,57	4 12,1±5,7	2 10,5±7,03	39 59,1±6,1	3 9,08±5,0	2 10,5±7,03
кровоизлияния	6 9,09±3,53	19 57,5±8,6	7 36,8±11,1	4 6,1±2,9	16 48,4±8,7	5 26,3±10,1	2 3,03±2,1	19 57,5±8,6	6 31,5±10,7	4 6,1±2,9	19 57,5±8,6	6 31,5±10,7
отек	16 24,2±5,3	10 30,3±7,8	6 31,5±10,6	13 19,6±4,89	8 24,2±7,45	4 21,1±9,4	10 15,1±4,41	7 21,2±7,11	5 26,3±10,1	15 22,7±5,15	7 21,2±7,11	5 26,3±10,1
тверд. и мягк. эксс.	11 16,6±4,6	4 12,1±5,7	4 21,1±9,4	8 12,1±4,1	3 9,1±5,0	3 15,7±8,9	7 10,6±3,8	3 9,1±5,0	4 21,1±9,4	8 12,1±4,0	4 12,1±5,7	4 21,1±9,4
очаги пролиферац.	-	-	2 10,5±7,03	-	-	2 10,5±7,03	-	-	2 10,5±7,03	-	-	2 10,5±7,03
Вены												
неизменены	18 27,2±5,5	-	-	20 30,3±5,65	4 12,1±5,68	1 5,26±5,1	25 37,8±5,97	4 12,1±5,68	1 5,26±5,1	22 33,4±5,8	1 3,03±2,9	-

расширены	42 63,6±5,9	5 15,1±6,2	3 15,7±8,4	40 60,6±6,01	3 9,1±5,0	2 10,5±7,03	36 54,5±6,12	3 9,1±5,0	2 10,5±7,03	39 59,1±6,1	5 15,1±6,24	3 15,7±8,4
извитые	6 9,09±3,5	28 84,8±6,24	16 84,2±8,36	6 9,1±3,53	26 78,8±7,11	16 84,2±8,36	5 7,5±3,2	26 78,7±7,11	16 84,2±8,36	5 7,57±3,3	27 81,8±6,71	16 84,2±8,4
Артерии												
неизменены	9 13,6±4,22	-	-	13 19,6±4,9	1 3,09±2,9	1 5,26±5,1	17 25,7±5,38	1 3,09±2,9	1 5,26±5,1	15 22,7±5,15	-	1 5,26±5,12
склерозированы	10 15,1±4,41	7 21,2±7,11	5 26,3±10,1	10 15,1±4,41	7 21,2±7,11	5 26,3±10,1	9 13,6±4,22	7 21,2±7,11	5 26,3±10,1	10 15,1±4,41	8 24,2±7,45	5 26,3±10,1
сужены	47 71,2±5,57	26 78,7±7,11	14 73,6±10,1	43 65,1±5,86	25 75,7±7,46	13 68,4±10,7	40 60,6±6,01	25 75,7±7,46	13 68,4±10,7	41 62,1±5,9	25 75,7±7,46	13 68,4±10,7
Микроаневризмы												
имеются	49 74,2±5,38	28 84,8±6,24	16 84,2±8,36	47 71,2±5,57	25 75,7±7,46	16 84,2±8,36	44 66,7±5,8	24 72,7±7,75	15 78,9±9,35	47 71,2±5,6	24 72,7±5,6	15 78,9±9,35
отсутствуют	17 25,7±5,38	5 15,1±6,24	3 15,7±8,4	19 28,7±5,7	8 24,2±7,45	3 15,7±8,4	22 33,4±5,8	9 27,2±7,8	4 21,1±9,4	19 28,7±5,6	9 27,2±7,8	4 21,1±9,4

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным традиционного лечения

В ходе лечения и в течение последующих 6 месяцев у 6 (9%) больных на стадии НПДР кровоизлияния полностью рассосались, на стадии ПреПДР, кровоизлияния рассосались у 4 (12%), а в стадии ПДР полный регресс кровоизлияний был лишь в двух (10,5%) случаях. Однако у больных с ПДР к концу 6 месяца снова появились свежие ретинальные кровоизлияния в парамакулярной области (26,4%), что мы объясняем, нарастающими метаболическими изменениями через 6 месяцев после лечения.

Периферия сетчатки, не затронутая диабетическими изменениями, была выявлена только при НПДР в 33 (50%) глазах. К 6 месяцу после лечения в результате рассасывания геморрагий количество глаз с отсутствием изменений составило 39 (59%) случаев. Ретинальные кровоизлияния различных форм и размеров в стадии НПДР были обнаружены в 6 (9%) глазах, в стадии ПреПДР в 19(57,5%) глазах, в стадии ПДР в 7 (36,8%) глазах. Уже к 3 месяцу после лечения у больных с НПДР отмечается улучшение процесса почти втрое (3%), однако положительный результат непосредственно после лечения при ПреПДР 16 глаз (48,4%), к третьему и шестому месяцам достигает исходных величин 19(57,5%). Ретинальные же кровоизлияния при ПДР после лечения подверглись полной резорбции в 2 глазах (10,5%), но к 3 и 6 месяцу вновь обнаружены уже в 6 глазах (31,5%).

Твердые эксудаты лишь в непролиферативной стадии подверглись статистически значимым изменениям (до лечения 11(16,6%) и после лечения, а также через 3 и 6 мес. – 8(12%)), однако как до, так и через 3 и 6 мес. после проведенного лечения АПА в ПреПДР и ПДР существенных изменений мы не выявили, что по-видимому связано с уменьшением проницаемости ретинальной капиллярной сети.

Артериально-венозная сеть сетчатки при НПДР, отличалась положительной динамикой изменений: нормализация калибра вен была в 22 (33,4%) глазах к 6 месяцу после лечения, у 7,5% уменьшение патологической извитости. Артериальная сеть больных НПДР сопровождалась сужением их

просвета в 47 (71,2%), после лечения, через 3 и 6 мес. – 43(65,1%), 40(60,6%), 41(62,1%) соответственно.

Однако в ПреПДР и ПДР вышеуказанных артериовенозных изменений в динамике нами не обнаружено. Так же как и статистически достоверных изменений количества микроаневризм сосудов сетчатки в ходе лечения зарегистрировано не было.

Таким образом, применение АПА у больных с различными стадиями ДР дает, как значительное улучшение функциональных показателей органа зрения, так и состояния глазного дна. Однако, достигнутый эффект сохраняется не более 3 -4 месяцев.

***Группа, получающая инъекции активированной аутоплазмы
и солкосерила.***

В III группу, вошли 58 больных (116 глаз), которые в зависимости от стадии диабетического процесса были распределены по подгруппам, следующим образом:

- непролиферативная диабетическая ретинопатия (III-A) – 59 глаз (50,8%);
- препролиферативная стадия (III -Б) – 29 глаз (25%);
- пролиферативная стадия (III -В) – 28 глаз (24,1%).

Артериальная гипертензия, явилась основной сопутствующей патологией и составила 23 (39%) случая, ИБС мы зафиксировали у 14 (23,7%) больных, ожирением страдали 4 (6,7%) пациента, атеросклероз у 1 (1,6%) больного. У 16 (27,1%) больных сопутствующей патологии выявлено не было.

Показатели исходной **остроты зрения** у больных данной группы отличались широким разбросом. Распределение больных в зависимости от исходной остроты зрения представлено в таблице 3.9.

Комплексное применение АПА и солкосерила способствует улучшению остроты зрения, а вместе с тем и улучшения качества жизни больных сахарным диабетом. Острота зрения у больных с НПДР улучшилась с 0,01-0,05 до 0,06-0,1 в 11(18,6%) глазах; показатель этого же интервала у больных с ПреПДР составил 2 (6,8%) случая, а ПДР в 12 (42,8%) глазах. Однако, в

пролиферативной стадии в 1 (3,5%) случае мы регистрировали правильное светоощущение, которое сохранялось вплоть до конца лечения, но к 3 месяцу после лечения больной отмечал уменьшение интенсивности помутнения, а в дальнейшем зрение улучшилось до счета пальцев у лица.

Таблица 3.9.

Динамика остроты зрения у больных с различными стадиями ДР на фоне регионарной терапии АПА и солкосерила.

Острота зрения	АПА с солкосерилом n=116											
	НПДР n=59				ПреПДР n=29				ПДР n=28			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	к-во глаз	%	к-во глаз	%	к-во глаз	%	к-во глаз	%	к-во глаз	%	к-во глаз	%
1/pr.incerta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1/pr.certa	1	1,6	1	1,6	-	-	-	-	1	3,5	1	3,5
0,01-0,05	2	3,3	4	6,7	-	-	1	3,4	6	21,4	1	3,5
0,06-0,1	4	6,7	7	11,8	11	38	1	3,4	11	39,2	11	39,2
0,2-0,5	18	30,5	13	22	10	34,4	10	34,4	9	32,1	4	14,2
0,6-0,9	24	35,5	20	33,8	5	17,2	10	34,4	1	3,5	7	25
1,0	10	22	14	23,7	3	10,3	7	24,1	-	-	4	14,2

Улучшение зрения до максимальных значений 0,6-1,0 в непролиферативной стадии было достигнуто в 34 (51,5%) глазах, подобных результатов в препролиферативной стадии достигнуто в 17 (51,5%) глазах, а в пролиферативной стадии – в 11 (57,8%) глазах.

Таблица 3.10.

Динамика остроты зрения у больных с различными стадиями ДР на фоне регионарной терапии АПА и солкосерила.

	Исходная	После лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
III(A)гр. НПДР	0,531±0,08	0,840±0,06**	1,01±0,06**	1,02±0,05**	1,02±0,05**
III(B)гр. ПреПДР	0,345±0,05	0,711±0,04**	0,921±0,03*	1,07±0,09*	0,932±0,07

Ш(В)гр. ПДР	0,144±0,07	0,390±0,05***	0,713±0,04**	0,622±0,06**	0,601±0,07**.
------------------------	------------	---------------	--------------	--------------	---------------

Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным традиционного лечения

** - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным до лечения.

*** - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным после лечения.

Из таблицы № 3.10 видно, что у больных с непролиферативной стадией ДР повышение остроты зрения достигнутое в период лечения с $0,531 \pm 0,08$ до $0,840 \pm 0,06^{**}$, не только не снизилось, но и продолжало нарастать вплоть до 3 месяца ($1,02 \pm 0,05^{**}$) и не ухудшалось до 6 месяцев. У больных с ПреПДР исходная острота зрения была $0,345 \pm 0,05$, после лечения она улучшилась до $0,711 \pm 0,04^{**}$, а к 3 месяцу - до $1,0 \pm 0,09$, к 6 месяцу хоть и отмечалось снижение зрения, показатели были статистически недостоверны. Повышение зрения при лечении больных ПДР, сопровождалось менее быстрым проявлением эффекта, так до лечения средний показатель остроты зрения был $0,144 \pm 0,07$, который после лечения составил $0,390 \pm 0,05^{***}$, достиг максимальной величины к 3 месяцу $0,622 \pm 0,06^{**}$, однако к 6 месяцу несколько снизился, но оставался выше, чем до лечения $0,601 \pm 0,07^{**}$.

Поле зрения. Положительная динамика изменений границ поля зрения, сопровождающаяся уменьшением количества относительных скотом, находилась в прямой зависимости от повышения уровня остроты зрения. Из таблицы видно, что эффективность комплексного применения АПА и солкосерила проявляется в более короткие сроки. У пациентов в подгруппе А - расширение границ поля зрения наблюдалось с $528,3 \pm 24,8$ до $530,1 \pm 30,3$, а в дальнейшем мы наблюдали сохранение этого показателя в течение 6 месяцев ($530,1 \pm 30,3$) представленные в таблице 3.11 данные, по нашему мнению являются важным критерием медленного прогрессирования ДР.

Таблица 3.11

**Динамика изменений периферического и центрального поля зрения
у больных с различными стадиями ДР на фоне
регионарной терапии АПА и солкосерила.**

Стадии диабетической ретинопатии (количество глаз)		Функциональные параметры		
		Суммарное поле зрения (в градусах) при n=530	Площадь центр. и парацентр. скотом (в у.е.)	
			относительные	абсолютные
НПДР Ш-А (n=59)	до лечения	528,3±24,8	13,5±2,25*	3,6±0,64*
	после лечения	530,1±30,3	5,0±0,91***	3,6±0,64*
	через 1 мес.	530,1±30,3	5,0±0,91***	3,6±0,64*
	через 3 мес.	530,1±30,3	5,0±0,91***	3,6±0,64*
	через 6 мес.	530,1±30,3	7,7±0,68	3,6±0,64*
ПреПДР Ш-Б (n=29)	до лечения	520,3±31,8	29,9±2,63*	9,18±0,91
	после лечения	528,7±30,3	14,6±1,98**	9,18±0,91
	через 1 мес.	528,7±30,3	14,6±1,98**	9,18±0,91
	через 3 мес.	528,7±30,3	14,6±1,98**	9,18±0,91
	через 6 мес.	524,7±30,3	14,6±1,98**	9,18±0,91
ПДР Ш-В (n=28)	до лечения	510,7±28,7	32,1±3,29	21,7±0,9
	после лечения	517,3±23,8	23,8±2,1***	21,7±0,9
	через 1 мес.	518,7±28,7	23,8±2,1***	21,7±0,9
	через 3 мес.	518,7±28,8	23,8±2,1***	21,7±0,9
	через 6 мес.	515,7±26,3	27,1±2,24	21,7±0,9

Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным традиционного лечения

** - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным до лечения.

*** - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным после лечения.

Кроме того, из таблицы видно, что у больных с ПреПДР поле зрения улучшилось с $520,3 \pm 31,8$ до $528,7 \pm 30,3$ и сохранялось в течение 3 месяцев, к 6 месяцу суммарные границы поля зрения несколько сузились и достигли $524,7 \pm 30,3$, хотя оставались выше исходных. У больных с ПДР суммарная граница поля зрения в результате комплексного применения АПА и солкосерила так же несколько улучшилась с $510,7 \pm 28,7$ до $517,3 \pm 23,8$. Еще в течение одного месяца поле зрения продолжало несколько расширяться, хотя показатели статистически недостоверны. Достигнутые результаты сохранялись в течение 3 месяцев, а к 6 месяцу появилась тенденция к их сужению до $515,7 \pm 28,7$.

В ходе лечения у больных всех стадий ДР отмечалось уменьшение площади относительных скотом. При НПДР до лечения площадь относительных скотом составила $13,5 \pm 2,25$ у.е., а после лечения $5,0 \pm 0,91$ *** у.е., подобный результат стабильно сохранялся в течение 3 месяцев, к 6 месяцу количество относительных скотом несколько увеличилось $7,7 \pm 0,68$ у.е. . У больных с ПреПДР площадь относительных скотом была

значительно больше, и даже в этом случае в результате лечения их площадь уменьшилась в 2,04 раза и достигнув $14,6 \pm 1,98^{**}$ у.е. сохранялась в течение 6 месяцев. У больных с ПДР результаты были более скромными, в результате проведенного лечения площадь относительных скотом уменьшилась с $32,1 \pm 3,29$ у.е. до $23,8 \pm 2,1^{***}$ у.е. и сохранялась в течение 3 месяцев, к 6 месяцу также появилась тенденция к ее увеличению. Ни в одной из подгрупп в результате лечения не было отмечено изменения площади абсолютных скотом. Таким образом, в результате лечения АПА и солкосерила у больных на всех стадиях ДР отмечается достоверное расширение границ поля зрения и уменьшение площади относительных скотом, более того, достигнутый эффект при НПДР и ПреПДР сохраняется до 6 месяцев, а при ПДР до 1 месяца, но все же остается выше исходного уровня.

Особенность патологических изменений на сетчатке (таблица 3.12) больных III группы сопровождается действием патологического фактора, который является неспецифическим. Иными словами, на самые разнообразные внешние и внутренние воздействия сетчатка отвечает весьма разнообразным набором реакций. Так, отечность ДЗН сопровождающаяся нечеткостью его границ при НПДР составила 41 случай (69,4%), которая в динамике после лечения составила 35 (59,3%), а к 3 мес. - нечеткость границ ДЗН была полностью устранена в 11 (18,5%) глазах, достигнутый эффект сохранялся до 6 месяцев. Вышеуказанные параметры патологических изменений при ПреПДР и ПДР отличались наименьшей вариабельностью и многообразием: в препролиферативную стадию нечеткость границ была отмечена в 7 (24,1%) случаях, а после лечения обнаружена только в 4 (13,7%) глазах, однако, достигнув уровня 3 (10,3%) случаев данное изменение сохранялось в последующие три месяца наблюдения. Такая же динамика прослеживалась и в пролиферативной стадии: до лечения отек и нечеткость границ, отмечавшаяся в 9 (32,1%) глазах, после лечения была обнаружена лишь в 7 (25%), а далее был достигнут более постоянный показатель - 4 (14,2%) глаза, сохранявшийся в течение 6 месяцев.

Новообразованные сосуды на начальных стадиях пролиферативного процесса в 7 (25%) глазах, выглядели как тонкая петлистая сеть над ДЗН, отличались тем, что не распространялись более чем на 3 квадранта ДЗН.

Макулярный отек, сопровождался исчезновением, а иной раз деформацией фовеолярного рефлекса в 18 случаях (30,5%) при НПДР, в 3 случае (10,3%) – при ПреПДР, а также в 6 случаях (21,4%) при ПДР, которые претерпели обратное развитие и достигли следующих величин (10 (17%); 1 (3,4%); 3(10,7%) соответственно), что в свою очередь подтверждалось отсутствием прогрессирования дегенеративных изменений в макуле. В соответствии с этими признаками определялась стабилизация остроты зрения в этой группе больных.

Преретинальные геморрагии, ассоциирующиеся с наличием новообразованных сосудов или поражением крупных стволов, которые вызывают значительное снижение остроты зрения и увеличение площади относительных и абсолютных скотом, при ПреПДР обнаружены в 4 (13,7%) глазах, а при ПДР - в 2(7,1%). В ходе лечения преретинальные геморрагии подверглись рассасыванию к 3 месяцу после лечения и при ПреПДР составили 1(3,4%) случай, однако при ПДР этот вид геморрагий оказался более стойким к комплексному воздействию препаратов.

Субретинальные кровоизлияния, носящие наиболее стойкий характер отмечены при ПреПДР в 3 (10,3%) глазах, подверглись резорбции ближе к 6 месяцу после лечения и составили 1 случай (3,4%). Однако этот вид кровоизлияния в пролиферативной стадии оказался наиболее податливым к лизису и от первоначального уровня 4 (14,2%) глаза, к 3 и 6 месяцу обнаруживался лишь в 2 (7,1%) глазах.

Твердые эксудаты, как показатель давности процесса и нарушения липидного обмена, чаще обнаруживались в макулярной области, имели вид желтых или желто-белых бляшек, которые под воздействием терапии подверглись рассасыванию при НПДР через 3 месяца после лечения и обнаруживались в 1 (1,6%) глазу. Однако, при ПреПДР и ПДР, они сохраняли

свой первоначальный уровень (6,8% и 7,1% соответственно), не подвергаясь лизису. Характерным явилось то, что, имея при этих стадиях экстрафовеолярное расположение, твердые эксудаты не оказывали отрицательного влияния на остроту зрения.

Мягкие эксудаты, представляющие собой некротические изменения в слое нервных волокон сетчатки были отмечены в 3 (10,3%) случаях при ПреПДР и в 2 (7,1%) случаях при ПДР, в ходе лечения несколько уменьшились в размерах, и нами не было отмечено новых очагов в динамике за 6 месяцев наблюдения, что по - нашему мнению, отражает степень компенсации основного заболевания.

Периферия сетчатки при непролиферативной стадии в 29 (49,1%) случаях не была вовлечена в патологический процесс. После лечения в стадии НПДР, нами обнаружено улучшение состояния периферии сетчатки в 43 (72%) глазах, через 3 мес. этот показатель достиг 51 (86,4%) случая, а к 6 мес. - в 50 глазах (84,7%). На фоне проведенного лечения произошли следующие положительные сдвиги при ПреПДР и ПДР. Именно улучшение состояния периферии сетчатки выявлены непосредственно после лечения (в 10(34,4%) и 6(21,4%) случаях соответственно), а также на 3 мес. наблюдения в 19 (65,5%) и 10(35,7%) глазах соответственно, однако показатели эффективности к 6 месяцу несколько снизились (10(34,4%), 8 (28,5% соответственно), но были выше исходных величин. Ретинальные артерио - венозные аномалии, выразившиеся склерозом и одновременным сужением артерий, а также расширением и извитостью вен претерпевали выраженные изменения в НПДР и ПреПДР, однако изменения касающиеся ПДР были более скудны, хотя регрессии эффекта лечения в течение 6 месяцев мы не наблюдали. Таким образом, из вышесказанного следует, комплексное применение АПА и солкосерила дает улучшение функциональных показателей и подтверждается изменением состояния сетчатки. Более того, достигнутый эффект отличается стабильностью и сохраняется вплоть до 6 месяца после лечения.

**Сравнительная оценка офтальмоскопической картины больных с различными стадиями
диабетической ретинопатии на фоне местной терапии (Группа III).**

	НПДР n=59	ПреПДР n=29	ПДР n=28	НПДР n=59	ПреПДР n=29	ПДР n=28	НПДР n=59	ПреПДР n=29	ПДР n=28	НПДР n=59	ПреПДР n=29	ПДР n=28
Подгруппы	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В
	До лечения			После лечения			Через 3 месяца			Через 6 месяцев		
ДЗН:												
границы четкие	17 28,8±5,89	11 37,9±9,01	3 10,7±5,84	21 35,6±6,23	15 51,7±9,3	6 21,4±7,75	29 49,1±6,5*	18 62,1±9,01*	11 39±9,42*	32 54,2±6,48*	18 62,1±9,01*	11 39,3±9,22*
границы нечеткие	3 5,1±2,9	7 24,1±7,94	9 32,1±8,59	2 3,38±2,35	4 13,7±6,4	7 25±8,12	-	3 10,3±5,65	4 14,2±6,62	-	3 10,3±5,65	4 14,2±6,61
1/3 гиперемирован	39 66,1±6,2	11 37,9±9,01	17 60,7±9,14	36 61±6,34	10 34,4±8,82	15 53,5±9,42	30 50,8±6,5	8 27,5±8,29	13 46,4±9,42	27 45,7±6,48*	8 27,5±8,29	13 46,4±9,42
Цвет:												
блед/роз.	41 69,4±5,99	11 37,9±9,01	4 14,2±6,61	48 81,3±5,1	16 55,1±9,23	7 25±8,18	50 84,7±4,68*	17 58,6±9,14	7 25±8,14	47 79,6±5,24	13 44,8±9,23	6 21,4±7,75
белый	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
частич. бледный	7 11,8±4,2	7 24,1±7,94	2 7,14±4,9	5 8,47±3,62	6 20,6±7,52	2 7,1±4,8	5 8,47±3,62	6 20,6±7,52	2 7,14±4,9	7 11,8±4,2	6 20,6±7,52	2 7,14±4,9
гиперемир.	11 18,6±5,1	11 38±9,01	22 78,5±77,5	6 10,1±3,93	7 24,1±7,04	19 67,8±8,8	4 6,7±3,27	6 20,6±7,52	19 67,8±8,82	5 8,47±3,6	10 34,4±8,82	20 71,4±8,53
Экскавация:												
физиологич.	12 20,3±5,23	4 13,7±6,4	1 3,57±3,5	15 25,4±5,66	7 24,1±7,04	3 10,7±5,84	17 28,8±5,89	10 34,4±8,82*	6 21,4±7,75	17 28,8±5,89	9 31±8,59	6 21,4±7,75
глаукоматозн.	-	-	1 3,57±3,5	-	-	1 3,57±3,5	-	-	1 3,57±3,5	-	-	1 3,57±3,5
ф/э сглаж.	47 79,6±5,24	25 86,2±6,4	26 92,8±4,86	44 74,5±5,66	22 75,8±7,94	24 85,7±6,61	42 71,1±5,89	19 65,5±8,82	21 75±8,18	42 71,1±5,89	20 68,9±8,59	21 7,5±8,18
Сдвиг сосуд. пучка	-	-	3 10,7±5,84	-	-	3 10,7±5,84	-	-	3 10,7±5,84	-	-	3 10,7±5,84
Отечен	41 69,4±5,99	10 34,4±8,82	13 46,4±9,42	35 59,3±6,39	7 24,1±7,94	11 39,2±9,22	30 50,8±6,5	4 13,8±6,4	6 21,4±7,75	32 54,2±6,48	6 20,6±7,52	6 21,4±7,75
Новообраз. сосуды	-	-	7 25±8,18	-	-	5 17,8±7,23	-	-	5 17,8±7,23	-	-	5 17,8±7,23
Глиоз	-	-	3 10,7±5,84	-	-	3 10,7±5,84	-	-	3 10,7±5,84	-	-	3 10,7±5,84

Макулярная обл.:												
не изменена	35 59,3±6,4	7 24,1±7,94	4 14,3±6,61	43 72,8±5,78	15 51,7±9,27*	11 39,2±9,22*	48 81,3±5,07*	15 51,7±9,3*	13 46,4±9,42*	43 72,8±5,78	14 48,2±9,27*	11 39,2±9,22*
отсутствие рефлекса	18 30,5±5,94	3 10,3±5,65	6 21,4±7,75	13 22±5,39	1 3,4±3,38	3 10,7±5,84	10 17±4,88	1 3,44±3,4	3 10,7±5,84	10 16,9±4,88	1 3,44±3,4	3 10,7±5,84
преретин. геморрагии	-	4 13,8±6,4	2 7,14±4,86	-	1 3,44±3,4	2 7,14±4,9	-	1 3,44±3,4	2 7,14±4,9	-	4 13,8±6,4	2 7,14±4,9
ретин. геморрагии	3 5,08±2,9	5 17,2±7,01	5 17,8±7,23	-	2 6,89±4,7	2 7,14±4,9	-	2 6,89±4,7	2 7,14±4,9	4 6,77±3,3	3 10,3±5,65	3 10,7±5,84
субрет. геморрагии	-	3 10,3±5,65	4 14,2±6,61	-	3 10,3±5,65	3 10,7±5,84	-	3 10,3±5,65	2 7,14±4,9	-	1 3,44±3,4	2 7,14±4,9
дистр. очаги	-	2 6,8±4,7	3 10,7±5,84	-	2 6,8±4,7	3 10,7±5,84	-	2 6,8±4,7	3 10,7±5,84	-	2 6,8±4,7	2 7,14±4,9
экссудаты твердые	3 5,08±2,9	2 6,8±4,7	2 7,14±4,9	3 5,08±2,85	2 6,89±4,9	2 7,14±4,9	1 1,69±1,6	2 6,89±4,9	2 7,14±4,9	2 3,38±2,35	2 6,89±4,9	3 10,7±5,84
экссудаты мягкие	-	3 10,3±5,65	2 7,14±4,9	-	3 10,3±5,65	2 7,14±4,9	-	3 10,3±5,65	1 3,57±3,5	-	2 6,89±4,9	2 7,14±4,9
Парамакулярный отдел:												
неизменен	37 62,7±6,3	5 17,2±7,01	1 3,57±3,5	42 71,1±5,89	7 24,1±7,91	7 25±8,2*	42 71,2±5,9	7 24,1±7,9	7 25±8,2*	44 74,5±5,66	12 41,3±9,14*	8 28,6±8,5*
Кровоизлияния	22 37,2±6,3	19 65,5±8,82	11 39,2±9,2	17 28,8±5,89	17 58,6±9,14	8 28,5±8,3	17 28,8±5,9	17 58,6±9,14	8 28,5±8,3	15 25,4±5,66	15 51,7±9,3	7 25±8,2
твердые экссудаты	-	2 6,89±4,7	9 32,1±8,82	-	2 6,89±4,7	7 25±8,2	-	2 6,89±4,7	7 25±8,2	-	1 3,44±3,4	7 25±8,2
мягкие экссудаты	-	3 10,3±5,6	4 14,3±6,6	-	3 10,3±5,6	3 10,7±5,84	-	3 10,3±5,6	3 10,7±5,84	-	1 3,44±3,4	3 10,7±5,84
очаги пролиферац.	-	-	3 10,7±5,84	-	-	3 10,7±5,84	-	-	3 10,7±5,84	-	-	3 10,7±5,84
Периферия сетчатки:												
неизменена	29 49,1±6,5	-	-	43 72,9±5,8	10 34,4±8,82	6 21,4±7,8	51 86,4±4,45*	19 65,5±8,82	10 35,7±9,1	50 84,7±4,68*	10 34,4±8,82	8 28,5±8,3
кровоизлияния	7 11,8±4,2	9 31,03±8,6	14 50±9,44	1 1,69±1,6*	6 20,6±7,5	10 35,7±9,1	-	3 10,3±5,6	8 28,5±8,53*	1 1,69±1,7*	6 20,6±7,52	10 35,7±9,1
отек	13 22±5,4	12 41,3±9,14	9 32,1±8,82	7 11,8±4,2	7 24,1±7,94	7 25±8,2	4 6,77±3,3*	3 10,3±5,6*	5 17,8±7,2	4 6,77±3,3*	5 17,2±7,01*	5 17,8±7,2
тверд. и мягк. эксс.	10 16,9±4,9	5 17,2±7,01	3 10,7±5,84	8 13,6±4,5	4 13,8±6,4	3 10,7±5,84	4 6,77±3,3	2 6,89±4,7	3 10,7±5,84	4 6,77±3,3	4 13,8±6,4	3 10,7±5,84

очаги пролиферац.	-	3 10,3±5,6	2 7,14±4,9	-	2 6,89±4,7	2 7,14±4,9	-	2 6,89±4,74	2 7,14±4,9	-	3 10,3±5,6	2 7,14±4,9
Вены												
неизменены	13 22±5,4	-	-	20 33,8±6,16	7 24,1±7,94	5 17,8±7,2	27 45,8±6,5*	8 27,6±8,3	5 17,8±7,2	31 52,5±6,5*	8 27,5±8,3	4 14,2±6,61
расширены	4067,7	931	932	35 59,3	6 20,6	6 21,4	29 49,1	6 20,6	6 21,4	24 40,6	6 20,6	6 21,4
извитые	6 10,2±3,9	20 68,9±8,59	19 67,8±8,82	4 6,77±3,3	16 55,2±9,2	17 60,7±9,22	3 5,08±2,9	15 51,7±9,27	17 60,7±9,22	4 6,77±3,3	15 51,7±9,3	18 64,3±9,05
Артерии												
неизменены	19 32,2±6,1	-	-	26 44,1±6,5	7 24,1±7,94	4 14,2±8,61	32 54,2±6,48	12 41,3±9,14	4 14,2±6,61	30 50,8±6,5	6 20,6±7,52	2 7,14±4,86
склерозированы	10 16,9±4,9	8 27,5±8,3	10 35,7±9,05	9 15,2±4,68	5 17,2±7,01	9 32,1±8,82	7 11,8±4,2	5 17,2±7,01	9 32,1±8,8	7 11,8±4,2	7 24,1±7,9	9 32,1±8,82
сужены	30 50,8±6,5	21 72,4±8,29	18 64,2±9,05	24 40,6±6,39	17 58,6±9,14	15 53,5±9,42	20 33,8±6,16	12 41,3±9,14*	15 53,5±9,42	22 37,2±6,3	16 55,1±9,23	17 60,7±9,22
Микроаневризмы												
имеются	38 64,4±6,23	22 75,8±7,94	25 89,2±5,84	35 59,3±6,39	21 72,4±8,3	25 89,2±5,84	30 50,8±6,5*	18 62±9,01	24 85,7±6,61	32 54,2±6,48	21 72,4±8,9	24 85,7±6,6
отсутствуют	21 35,5±6,23	7 24,1±7,9	3 10,7±5,8	24 40,6±6,39	8 28,5±8,3	3 10,7±5,8	29 49,1±6,5	11 38±9,01	4 14,2±6,61	27 45,7±6,48	8 27,5±8,9	4 14,2±6,6

Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным традиционного лечения

§ 3.2. Сравнительный анализ показателей гемодинамики у больных с различными стадиями ДР на фоне общепринятого медикаментозного лечения и модифицированной регионарной терапии

В последние годы в офтальмологии возникла потребность в новом неинвазивном методе количественной оценки кровоснабжения глаза, а именно орбиты, хориоидеи и сетчатки, что позволило бы точнее определить особенность поражения ткани сетчатки при сахарном диабете, а так же определить эффективность проведенного консервативного лечения. С этой целью, для более углубленного анализа процессов в ткани сетчатки, происходящих в результате проведенного лечения, и визуализации кровотока даже в сосудах малого калибра при наложении цвета на их двумерное изображение нами применялось цветное доплеровское картирование.

Как показывают результаты исследований гемодинамики ЦАС (таблица 3.13), проведенные в различные сроки после традиционного лечения, у больных с НПДР отмечалось достоверно значимое увеличение скоростных параметров в течение всего периода наблюдения. Кроме того, снижался индекс RI, что позволяет прийти к заключению об улучшении циркуляции и снижении сосудистого тонуса. Указанные параметры коррелируют с улучшением остроты зрения у данного контингента обследуемых. Положительная динамика сохранялась у этой когорты только после лечения, в дальнейшем наблюдался регресс, указывающий на дальнейшее прогрессирование заболевания.

В подгруппе с ПреПДР до лечения отмечается повышение периферического сопротивления, хотя скорость кровотока находится в пределах допустимых величин. Эффект от традиционной терапии был менее стойким, достигал максимума непосредственно после окончания медикаментозного курса. К 3 месяцу показатели гемодинамики практически возвращались на исходный уровень, а к 6 месяцу наблюдения отмечалась отрицательная динамика.

Таблица 3.13

**Гемодинамические параметры по центральной артерии сетчатки у больных с различными стадиями
диабетической ретинопатии на фоне общепринятой медикаментозной терапии (группа I).**

Пара метр	НПДР	ПреПДР	ПДР	НПДР	ПреПДР	ПДР	НПДР	ПреПДР	ПДР	НПДР	ПреПДР	ПДР
	До лечения			После лечения			Через 3 месяца			Через 6 месяцев		
Max V	14,2±0,17	13,8±0,009	11,0±0,19	14,7±0,1	14,3±0,08	12,4±0,08	14,4±0,07	13,9±0,008	12,2±0,06	14±0,11	13,4±0,12	9,7±0,09
RI	0,69±0,1	0,72±0,09	0,77±0,11	0,65±0,07	0,68±0,09	0,73±0,09	0,64±0,08	0,73±0,06	0,75±0,008	0,68±0,05	0,74±0,07	0,77±0,08

Таблица 3.14

**Гемодинамические параметры по центральной артерии сетчатки у больных с различными стадиями
диабетической ретинопатии на фоне терапии АПА**

Пара метр	НПДР	ПреПДР	ПДР	НПДР	ПреПДР	ПДР	НПДР	ПреПДР	ПДР	НПДР	ПреПДР	ПДР
	До лечения			После лечения			Через 3 месяца			Через 6 месяцев		
Max V	14,2±0,17	13,8±0,009	11,0±0,19	14,7±0,1	14,7±0,08	13,7±0,08	14,4±0,07	13,9±0,008	13,8±0,06	14±0,11	14,4±0,12	12,6±0,09
RI	0,69±0,1	0,72±0,09	0,77±0,11	0,71±0,07	0,66±0,09	0,73±0,09	0,73±0,08	0,73±0,06	0,75±0,008	0,71±0,05	0,74±0,07	0,77±0,08

У больных с ПДР исходно регистрировалось снижение скорости кровотока по ЦАС, а также увеличение периферического сопротивления, что соотносится при офтальмоскопии с такими параметрами как глиоз, сужение артерий сетчатки, а при визиометрии характеризуется статистически значимым снижением зрения в этой группе, по сравнению с больными НПДР и ПреПДР. Следует отметить, что у больных с ПДР при проведении дуплексного сканирования с использованием энергетического доплеровского режима, в 50% наблюдений были визуализированы мелкие новообразованные сосуды, характеризующиеся низкой скоростью кровотока и низким периферическим сопротивлением. Эти данные были подтверждены при офтальмоскопии.

Из таблицы 3.14. видно, что у больных, пролеченных АПА, наилучшие результаты достигнуты как в подгруппах НПДР так и в ПреПДР и ПДР. Значимое улучшение достигало апогея к 3 месяцу лечения, а к 6 месяцу отмечалась тенденция к снижению скоростных показателей, но они были достоверно выше, чем в ходе лечения.

У 10% больных с ПДР при офтальмоскопии был обнаружен глиоз. У этих пациентов отмечалось более высокое периферическое сопротивление по ЦАС, что, по всей видимости, связано с ригидностью сосудистой стенки. У остальных больных этой группы в ходе проведенного лечения отмечена тенденция к увеличению кровотока, что свидетельствует об улучшении реологических свойств крови и, в частности, со снижением вязкости. В тех случаях, когда при дуплексном сканировании определялись новообразованные сосуды, гемодинамический эффект от проведенного лечения был минимальным. У пациентов с НПДР в ряде случаев усиление кровотока сопровождалось повышением периферического сопротивления, что в совокупности приводило к отеку сетчатки. При офтальмоскопии это проявлялось краевым отёком диска зрительного нерва и сужением артерий сетчатки.

Таблица 3.15

**Гемодинамические параметры по центральной артерии сетчатки у больных с различными стадиями
диабетической ретинопатии на фоне комплексной терапии АПА с солкосерилом.**

Пара метр	НПДР	ПреПДР	ПДР	НПДР	ПреПДР	ПДР	НПДР	ПреПДР	ПДР	НПДР	ПреПДР	ПДР
	До лечения			После лечения			Через 3 месяца			Через 6 месяцев		
Max V	14,2±0,17	13,8±0,009	11,0±0,19	14,6±0,1	14,2±0,08	13,7±0,08	15,1±0,07	14,8±0,008	13,8±0,06	14,9±0,11	14,7±0,12	12,6±0,09
RI	0,69±0,1	0,72±0,09	0,77±0,11	0,66±0,07	0,69±0,09	0,75±0,09	0,64±0,08	0,65±0,009	0,71±0,008	0,67±0,05	0,68±0,009	0,70±0,08

ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА И КОАГУЛЯЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ СЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ НА ФОНЕ ТРАДИЦИОННОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ И РЕГИОНАРНОЙ ТЕРАПИИ АКТИВИРОВАННОЙ АУТОПЛАЗМОЙ

§4.1. Характеристика сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных ДР

В настоящее время общепризнано, что в патогенезе осложнений диабетической ретинопатии (ДР) важную роль играют внутриглазные кровоизлияния различной локализации. Частоту осложнений многие авторы связывают с появлением новообразованных сосудов при препролиферативной и пролиферативной стадиях диабетической ретинопатии. Пропролиферативная стадия диабетической ретинопатии характеризуется ростом фиброзной, глиальной и неоваскулярной тканей в ответ на ишемию. Снижение перфузии капилляров вызывает ангиогенез. Ведущим фактором в ангиогенезе являются фибробластические факторы роста (фактор ангиогенеза), количество которых при гипоксии и ишемии возрастает. Начальным этапом тканевой гипоксии является изменение утилизации кислорода, в дальнейшем присоединяется циркуляторная гипоксия. Установлена зависимость кислородного гомеостаза от выраженности изменений капилляров.

Установлено, что уровень ангиогенеза определяется степенью ишемии сетчатки, которая в свою очередь приводит к неоваскуляризации радужки, деструкции базальной мембраны окружающих эндотелиальные клетки микрососудов.

Нарушение гемато-ретиального барьера сопровождается поступлением в полость стекловидного тела компонентов сыворотки крови, что приводит к разрушению последнего. Это является одной из причин кровоизлияния,

развитию неоваскуляризации, повышению перекисного окисления липидов (ПОЛ), вторичным изменениям гемостаза и фибринолиза.

Пролиферативная стадия ДР часто осложняется геморрагическим синдромом, что требует разработки эффективных методов профилактики на основе изучения характерных особенностей показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Таблица 4.1

Показатели системы гемостаза у больных ДР

Показатели	Здоровые лица n=11	Стадии диабетической ретинопатии		
		Непролиферативная (НПДР) n=174	Препролиферативная (ПреПДР) n=107	Пролиферативная (ПДР) n=60
Активированное время рекальцификации (АВР) сек.	61,2±2,1	50,1±2,3*	66,3±1,7	70,9±1,9*
Активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ) сек.	43,6±2,2	30,9±0,71*	29,1±0,63 *	36,8±1,9 *
Фибриноген г/л	3,1±0,04	3,83±0,22 *	5,08±0,31 *	6,41±0,6 *
Фибринолитическая активность сек.	0,9±0,08	1,21±0,05*	1,38±0,09*	0,81±0,03
Толерантность плазмы к гепарину (мин)	9,1±0,72	10,6±0,92	13,6±0,8*	19,4±0,71*
ГАТ (Iразведение) сек	14,7±0,71	11,6±0,72*	16,1±0,51*	18,2±0,54*
ГАТ (IIIразведение) сек	34,8±1,3	28,3±0,67*	38,6±0,71*	40,2±1,12*
Эндотелиоциты $1 \times 10^4/\text{л}$	8,23±0,29	16,9±0,53*	9,8±0,41 *	6,1±0,13*
Фактор Виллебранда %	101,6±7,3	119,6±7,5*	103,3±6,7*	90,8±6,4*

Примечание: достоверность $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

При обследовании больных с ДР различной стадии обнаружено достоверное изменение в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза. Так, у больных с НПДР значение АВР было равно 50,1±2,3* сек., что на 18% ниже исходных величин. У больных с ПреПДР значения АВР в среднем сократилось на 34%, указывая тем самым на активацию данного звена системы гемостаза. Напротив, у больных с ПДР значения АВР удлинялось на 70,9±1,9* сек., что на 16% превышает исходное значение и свидетельствует о хронометрической гипокоагуляции. Как видно из полученных результатов исследования (таблица 4.1) у больных 2 групп при поступлении в клинику

показатели гемолизатагрегационного теста в двух разведениях сократилось соответственно на 12- 19% - у больных с НПДР, на 31-33% у больных с ПреПДР, у больных с ПДР, значения гемолизат-агрегационного теста (ГАТ), напротив удлинялись, в среднем на 24-15% соответственно разведению ($p<0,05$). Наблюдаемая гиперагрегация тромбоцитов индуцированная различными разведениями АДФ у больных с НПДР и ПреПДР, переходила на состоянии гипофункции тромбоцитов у больных ПДР. Неисключено, что гипер- и гипофункциональное состояние тромбоцитов тесно взаимосвязано с функциональным состоянием эндотелиоцитов. Исходя из этого, нами изучено содержание десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови больных ДР. Как известно из представленных результатов исследования содержание эндотелиоцитов достоверно повышалось у больных НПДР в 2 раза, у больных с ПреПДР на 26%, тогда как у больных с ПДР, значения эндотелиоцитов снизилось на 26% ($p<0,05$). Естественно, повреждение эндотелия стенок сосудов у обследованных больных первых II групп, приводит к нарушению целостности эндотелиальной выстилки микрососудов, обнажению субэндотелиальных структур, что в свою очередь усиливает синтез и высвобождение фактора Виллебранда и инициирует адгезию и агрегацию тромбоцитов и процесс тромбогенеза, куда вовлекается фибриноген, о чем свидетельствует усиленное потребление последнего и повышению её содержания в плазме крови. Повреждение сосудистой стенки и выраженное повышение гемостатической активности тромбоцитов у больных с ДР первых II групп, лежащие в основе клеточной гипоксии, способствуют запуску коагуляционного каскада и увеличению количества микроагрегатов в сосудистом русле. Последнее выражалось в достоверном снижении суммарной активности АЧВТ. Состояние структурной гиперкоагуляции способствует возрастанию нагрузки на естественные антикоагулянты, которые связывают и инактивируют прокоагулянтные факторы. Однако, на фоне чрезмерной активации свертывания резервы эндогенных антикоагулянтов быстро истощаются. Следствием чего является ускоренное потребление тромбоцитов

и плазменных факторов свертывания, что приводит к снижению их содержания в крови, что выражается у больных ПДР. Снижению гемостатического потенциала у данной группы больных является одной из причин появления геморрагических симптомов.

Таким образом, у больных ДР двух первых стадий (НПДР и ПреПДР), отмечено на фоне СД и эндогенной интоксикации повреждение эндотелия сосудов, активация тромбоцитов и коагуляционного звена системы гемостаза, что приводит к нарушению ликвоциркуляции и нарастанию тромбогенного потенциала. Эндогенная и цитокиновая атака на эндотелиоциты у больных ПДР сочетается с активацией кининовой системы коагуляции, способствует повышенной проницаемости капилляров на фоне низкого гемостатического потенциала.

Следовательно, у больных с различной стадией ДР наблюдается комплекс сложных и взаимовлияющих друг на друга изменений в системе гемостаза, что требует разработки эффективных мер профилактики и терапии осложнений ДР.

§4.2. Влияние комплексной терапии ДР на показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза

В настоящее время общепризнано, что в патогенезе осложнений диабетической ретинопатии (ДР) важную роль играют кровоизлияния различной локализации: интра, суб-, преретинальные, в стекловидное тело (витреальные) и переднюю камеру глаза. Они могут возникать на любой стадии ДР, но особенно часто связаны с появлением новообразованных сосудов при препролиферативной и пролиферативной стадиях ДР. Поэтому разработка комплексной системы обеспечения эффективных мер профилактики и лечения кровоизлияний в витреальную полость у пациентов с различной стадией ДР является одной из актуальных и значимых в офтальмологии.

В арсенал общепринятой терапии больных ДР входило: викасол, хлористый кальций, аскорутин и дицинон.

Выявленная нами функциональная неполноценность фибринолиза у больных с ДР требовало включения в схему лечения этих пациентов активаторов пламиногена. Весьма перспективна в этом плане явилась активированная аутоплазма (АПА) и солкосерил.

Показатели системы гемостаза у больных с различными стадиями ДР представлены в таблице № 4.2. В группе с непролиферативной ДР по сравнению с контрольной отмечается укорочение величины активированного времени рекальцификации на 19% ($p < 0,05$). Использование общепринятой терапии в данной группе пациентов незначительно повысило время рекальцификации до значений $55,3 \pm 3,1$ сек., что на 10% больше группы до проводимой терапии. Напротив, использование активированной аутоплазмы привело к увеличению во времени активированного времени рекальцификации до величин равной $56,4 \pm 2,1$ сек., что на 12,5% выше исходных величин. Включение в арсенал комплексной терапии АПА и солкосерила увеличило исходные показатели на 21% и в среднем составило $60,8 \pm 2,2$ сек. Против $50,1 \pm 2,3$ в группе до терапии т.е. приближалось к показателям здоровых лиц. При препролиферативной ДР отмечается удлинение активированного времени рекальцификации до значений $66,3 \pm 1,7$ сек., тогда как у здоровых лиц эта величина была равна $61,2 \pm 2,1$ сек. После традиционной терапии больных с ПреПДР наблюдалось снижение изучаемого показателя по сравнению с группой до лечения на 18% и с контрольной группой на 11%. Отрадно отметить, что терапия с использованием АПА больных с ПреПДР незначительно повысилось по сравнению с группой получающих традиционное лечение и снизилось по сравнению с исходными значениями на 9%. При этом значения АВР после комплексной терапии с использованием АПА и солкосерила приблизилось к данным контрольной группы и в среднем была равна $60,4 \pm 2,4$ сек.

При ПДР показатели АВР в среднем были равны $70,9 \pm 1,9$ сек., что на 16% выше контрольных величин. Проводимая традиционная терапия способствовала снижению исходных данных на 4%, тогда как при терапии с использованием АПА, значения АВР уменьшилось на 5% и в среднем была равна $64,6 \pm 4,7$ сек. ($p < 0,05$). Использование солкосерила приблизило исходные величины к контрольным показателям и составило $59,9 \pm 1,73$ сек.

Таким образом, при лечении ДР различной стадии с использованием АПА и солкосерила наблюдалось приближение значений АВР к контрольным значениям, т.е. купировались изменения в показателях хронометрической коагуляции, обусловленной состоянием сосудисто-тромбоцитарного звена.

Для подтверждения данной версии мы изучили функциональное состояние тромбоцитов к индуктору АДФ, которая оценивалась по показателям гемолизатагрегационного теста.

Как видно из представленных результатов исследования в таблице № 4.2, у больных НПДР отмечена гиперактивность тромбоцитов на различные разведения АДФ. Использование в лечении НПДР активированной аутоплазмы и саолкосерила сопровождалось увеличением во времени показателя гемолизат-агрегационного теста (ГАТ) в двух разведениях, соответственно на 40% и 26% ($p < 0,05$), тогда как при традиционной терапии значения последних повысились незначительно.

При ПреПДР отмечена иная динамика в отношении показателей ГАТ, т.е. наблюдалось повышение последнего на 11,6% и 11,0% ($p < 0,05$). Гипофункция тромбоцитов в отношении индуктора АДФ видимо привело к хронометрической гипокоагуляции у больных ПреПДР, выражающиеся в увеличении показателя активированного времени рекальцификации. Использование в арсенале традиционной терапии дезагреганта привело к уменьшению показателей ГАТ соответственно на 4% и 23%. Включение АПА и солкосерила в арсенал терапии больных ПреПДР приблизило показателей ГАТ к исходным значениям и, соответственно, было равно $15,0 \pm 0,72$ сек и $31,2 \pm 0,91$ сек.

При ПДР наблюдалась более выраженная гипофункция тромбоцитов к индуктору АДФ в двух разведениях, где его значения превысили исходные показатели соответственно на 24% и 16% ($p < 0,05$). Состояние гипофункции сохранялось и после традиционной терапии больных ПДР.

Напротив, использование АПА совместно с солкосерилом привело к приближению показателей ГАТ в двух разведениях к исходным значениям и соответственно была равна $13,4 \pm 0,51$ сек и $30,4 \pm 0,92$ сек ($p < 0,05$).

Наблюдаемая динамика в отношении функционального состояния тромбоцитов к индуктору АДФ, на наш взгляд, была обусловлена состоянием эндотелиоцитов, так как сосудистое звено часто является первичным звеном в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе.

Одним из гликопротеинов синтезируемых эндотелиоцитами при воздействии на них эндогенных факторов является фактор Виллебранда. У больных ДР отмечено достоверное повышение изучаемого показателя во всех исследуемых группах больных, при этом динамика различна. При НПДР, данный показатель превысил исходный уровень на 19% ($p < 0,05$), тогда как при ПДР он находился в достоверно низких значениях и в среднем был равен $90,8 \pm 6,4\%$ против $101,6 \pm 7,3\%$ в контрольной группе.

Включение в комплекс терапии АПА совместно с солкосерилом способствовало приближению показателей фактора Виллебранда к исходному уровню во всех исследуемых группах.

Дисфункция эндотелиоцитов и активация тромбоцитарного звена системы гемостаза привело к коагулопатии потребления фибриногена, где его значения во всех стадиях ДР находилась на достоверно высоких значениях, указывая на усиленное потребление последнего, что естественно приводит к активации фибринолитической системы. Если значения фибриногена у больных НПДР превысили исходные значения на 24%, то при ПреПДР – на 62% и при ПДР в 2 раза против исходных значений в контрольной группе.

Таблица 4.2.

Динамика показателей различных систем гемостаза у больных диабетической ретинопатией до и после терапии

Группа обследованных		Активир. время рекальцификации АВР (сек)	Активир. частично тромбопластин. время АЧВТ(сек)	Фибриноген (г/л)	Фибринолит. чек. активность (сек)	Тлерант. плазмы к гепарину (мин)	ГАТ II разв. (сек)	ГАТ IV разв. (сек)	Эндотелиоциты $1 \cdot 10^9$ /л	Фактор Виллебранда (%)
Здоровые лица (контроль) n=11		61,2±2,1	43,6±2,2	3,1±0,04	0,9±0,08	9,1±0,72	14,7±0,71	34,8±1,3	8,23±0,29	101,6±7,3
НПДР n=174	До лечения	50,1±2,3*	30,9±0,71*	3,83±0,22*	1,21±0,05*	10,6±0,92	11,6±0,72	28,3±0,67	16,9±0,53*	119,6±7,5*
	После традиц. леч.	55,3±3,1	33,2±0,63*	3,62±0,14*	1,18±0,05*	10,1±0,87	12,1±0,44	30,0±0,81	14,6±0,44*	107,9±9,1+
	После терапии АПА	56,4±2,1+	35,4±1,7*+	3,58±0,13*	1,05±0,09	9,8±0,7	13,2±0,72	31,2±1,8	14,0±0,56*	106,3±9,8+
	После терапии АПА и солкосерила	60,8±2,2+	42,4±1,9+	3,2±0,33	0,93±0,08+	9,4±0,71	15,3±0,51+	35,7±1,2+	10,2±0,8+	102,4±7,9+
ПреПДР n=107	До лечения	66,3±1,7	29,1±0,63*	5,08±0,31*	1,38±0,09*	13,6±0,8*	16,1±0,51	38,6±0,71	9,8±0,41	103,3±6,7
	После традиц. леч.	54,6±1,8*+	31,2±1,12*	4,83±0,41*	1,31±0,05*	12,4±0,72*	15,8±0,44	29,8±0,81	9,2±0,36	103,8±8,1
	После тер. с использ АПА	55,3±2,1*+	32,6±1,4*	4,61±0,21*	1,27±0,08*	11,0±0,71	15,6±0,82	30,3±2,1+	9,0±0,82	104,0±9,3

	После тер.АПА и солк.	60,4±2,4 ⁺	40,6±1,31 ⁺	3,4±0,12 ⁺	0,87±0,01 ⁺	8,7±0,53 ⁺	15,0±0,72	31,2±0,91 ⁺	9,0±0,22	104,2±8,4
ПДР n=60	До лечения	70,9±1,9	36,8±1,9*	6,41±0,6*	0,81±0,03	19,4±0,71*	18,2±0,54	40,2±1,12*	6,1±0,13*	90,8±6,4
	После традиц. леч.	68,1±2,1	40,8±1,12	5,7±0,09*	0,84±0,01	17,2±0,41*	16,9±0,61	38,3±1,12	7,2±0,21*	94,3±5,1
	После терапии АПА	64,6±4,7	41,0±3,3	5,2±0,47*	0,81±0,71	16,3±0,93*	14,9±0,72	36,1±3,0	7,3±0,6*	95,6±8,8
	После терапии АПА и солкосе рила	59,9±1,73 ⁺	41,2±1,14	4,01±0,17 ⁺	0,74±0,08*	10,3±0,31 ⁺	13,4±0,52*	30,4±0,92 ⁺	9,4±0,51* ⁺	107,1±8,3 ⁺

Примечание: * - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным контроля

+ - $P \leq 0,05$ достоверность результатов по отношению к данным до лечения.

Использование традиционной терапии во всех исследуемых группах не привело к нормализации уровня фибриногена в исследуемых группах больных ДР. Напротив, использование в арсенале терапии АПА и солкосерила, способствовало приближению показателей фибриногена во всех исследуемых группах с исходным показателем и в среднем она была равна у больных НПДР $3,2 \pm 0,33$ г/л, ПреПДР – $3,4 \pm 0,1$ г/л и у больных ПДР – $4,01 \pm 0,17$ г/л. Исходная динамика отмечена относительно фибринолитической активности крови у обследуемых больных ДР. Так наблюдаемое понижение фибринолитической активности крови у обследуемых больных с различной стадией ДР, после проводимой традиционной терапии привело к незначительному понижению во времени изучаемого показателя, т.е. её активацию.

Лечение активированной аутоплазмой совместно с солкосерилом больных с НПДР способствовало повышению активности изучаемого показателя на 23% ($p < 0,05$), у больных с ПреПДР - повысилась на 37% и в среднем была равна $0,87 \pm 0,01$ сек против $1,38 \pm 0,09$ сек до лечения. Данный показатель у больных ПДР снизился на 9% и составил $0,74 \pm 0,08$ сек.

Таким образом, использование АПА совместно с солкосерилом в арсенале комплексной терапии больных ДР в стадии НПДР и ПреПДР привело к повышению фибринолитической активности крови на фоне нормализации активности показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, при сравнении с исходными показателями, иная динамика отмечена у больных ПДР.

Одним из естественных антикоагулянтов является сериновый антипротеаз-антитромбин – III (АТ-III). Косвенным показателем активности антитромбина III является показатель толерантность плазмы к гепарину. В наших исследованиях отмечено повышение данного показателя у больных ПреПДР и ПДР в среднем на 49,5% и в 2 раза соответственно, что указывает на снижение содержания антитромбина - III в крови у больных ДР.

Естественно низкий уровень антитромбина - III и его кофактора гепарина сопровождается высокой протеазной активностью крови за счет тромбина, что выражается в укорочении показателя АЧТВ.

Использование в арсенале терапии АПА и солкосерила способствовало повышению антитромбина – III и приближению её к исходным величинам, что указывает на высокую активность естественного эндогенного антикоагулянта.

В целом, включение аутоплазмы и солкосерила в арсенал терапии ДР нормализовало показатели сосудисто-тромбоцитарного и фибринолитического звеньев системы гемостаза, увеличивая при этом содержание естественного антикоагулянта и купируя ангиогенез и геморрагий.

§4.3. Состояние коагуляционной активности слезы и фибринолитической системы крови у больных диабетической ретинопатией

Одним из неблагоприятных проявлений СД в настоящее время остается ДР, нередко приводящая к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности.

Следует отметить, что больные ДР на ранних стадиях развития заболевания не предъявляют жалоб на снижение зрения, и в то же время, выявление ранних стадий ДР представляет определенные трудности. В связи с этим поиск ранних диагностических критериев ДР остается актуальной задачей.

Целью настоящего исследования явилось оценить степень информативности изучения коагуляционной активности слезной жидкости (СЖ) для оценки характера изменений при различной стадии заболевания.

При анализе полученных результатов исследования, представленных в таблице № 4.3 установлено, что показатели коагуляционной активности СЖ во всех исследуемых группах отличаются от нормы и между собой.

По результатам коагуляционной активности СЖ у большинства (91%) больных ДР с различной стадией заболевания отмечалось удлинение во времени изучаемого показателя по сравнению с исходными данными. Так у больных непролиферативной стадии ДР изучаемый показатель превысил исходный уровень в 1,8 раза, препролиферативной стадии ДР в 2,4 раза и в пролиферативной стадии ДР в 2,7 раза ($p < 0,05$).

Таблица 4.3.

Показатели коагуляционной активности слезной жидкости и фибринолитической системы у больных ДР

Показатели	Здоровые лица n=11	Стадии диабетической ретинопатии		
		Непролиферативная (НПДР) n=13	Препролиферативная (ПреПДР) n=9	Пропролиферативная (ПДР) n=14
Коагуляционная активность слезной жидкости сек	32,4±0,74	61,2±2,2*	78,3±3,2*	86,9±4,2*
Время свертывания крови	120,0±9,8	100,2±8,7	91,2±7,9*	78,4±6,8*
Активность АТ-III %	95,2±2,3	89,2±0,82*	74,3±2,22*	69,4±3,04*
Концентрация АТ-III г/л	0,31±0,02	0,22±0,01*	0,19±0,01*	0,16±0,01*
ПДФ ($1 \cdot 10^{-9}$ г/л) высокомолекулярные	1,11±0,09	1,32±0,14*	1,64±0,21*	3,89±0,13*
ПДФ ($1 \cdot 10^{-9}$ г/л) низкомолекулярные	2,7±0,17	2,81±0,16	3,01±0,15	5,27±0,18*
Ингибитор активатора плазминогена (ЕД/мл)	0,49±0,07	2,31±0,06*	2,83±0,09*	1,21±0,32*
Активность плазмина мм ²	13,0±0,81	10,9±0,43*	8,3±0,71*	16,9±0,51*
Активность активатора плазминогена мм ²	27,0±0,74	21,8±0,81*	19,1±0,67*	34,3±0,54*

Примечание : * - достоверность $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми лицами.

Отмеченное нами увеличение коагуляционной активности СЖ у больных ДР свидетельствует о повышении локального гемостатического потенциала в сосудистых системах глаза. Известно, что реология и коагуляция крови составляют единую систему, взаимно влияя и потенцируя эффект друг друга. При переходе заболевания в более тяжелую стадию, отмечено более

выраженное нарушение микрореологических свойств крови, коррелирующее с гиперкоагуляцией, что в совокупности приводит к выраженным нарушениям микроциркуляции.

Снижение величины времени коагуляции (свертывания) свидетельствовало о гиперкоагуляции, причиной чего на наш взгляд, является, как было указано выше, повышение содержания фибриногена, т.е. потребление фибриногена. В группе НПДР по сравнению с контрольной группой отмечается укорочение времени свертывания на 16,5%, в группе пациентов с ПреПДР изучаемый показатель был равен $91,2 \pm 7,9$ сек., что на 24% ниже исходных величин. При пролиферативной ДР отмечено дальнейшее снижение показателя время свертывания крови на 35% ($p < 0,05$), что указывает на повышение активности факторов I и II этапов свертывания крови.

При анализе активности естественного антикоагулянта-антитромбина III у больных ДР выявлено достоверное снижение активности последнего во всех стадиях ДР и соответственно была на 7%, 22% и на 27% ниже исходных величин ($p < 0,05$). При этом наблюдалось достоверное снижение концентрации АТ-III в крови больных ДР.

Достоверное повышение высокомолекулярных ПДФ, в среднем в 3,5 раза у больных ПДР, свидетельствовало о повышенном обороте фибриногена. Эти тенденции подтверждаются, как было указано выше, увеличением содержания фибриногена в крови у больных ПДР. Между тем, высокие показатели ПДФ у больных ПДР можно истолковать как нарастание внутрисосудистой коагуляции и активности фибринолиза. Как видно из представленных результатов исследования у больных ПДР отмечено повышение активности активатора плазминогена на 27% ($p < 0,05$) и активности плазмина на 30%. Активация плазминогена до плазмина у данной группы обследованных лиц, видимо обусловлено дисфункцией эндотелиоцитов и высвобождением тканевого активатора. Антиплазминовым действием в данной ситуации обладают антитромбины -III, которые образуют обратимые комплексы с плазмином. В нашем случае, концентрация АТ-III у

больных ПДР снижается в среднем в 2 раза, что может усиливать риск на геморрагии.

§4.4. Особенности коагуляционной активности слезной жидкости и фибринолитической системы у больных ДР на фоне терапии

Диабетическая ретинопатия нередко приводит к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности, несмотря на наличие современных методов лечения. Это обусловлено тем, что выявление ранних стадий заболевания представляет определенные трудности. В связи с этим поиск надежных диагностических критериев ДР и разработка патогенетически обоснованных методов терапии остается актуальной задачей.

Выявленная нами высокая коагуляционная активность слезной жидкости в данном случае является одним из прогностических критериев развития ДР. Кроме того, для объективной оценки состояния системы гемостаза при таком многофакторном патологическом процессе, как ДР, целесообразно исследование состояния фибринолитического звена при различной стадии заболевания на фоне проводимой терапии.

Как было указано выше, у больных ДР выявлены генерализованная гиперкоагуляция, обусловленная снижением активности системы антитромбина III – гепарин, повышение потребления фибриногена, активация фибринолиза в случаях развития пролиферации, ускоренная агрегация тромбоцитов и дисфункция эндотелиоцитов.

В связи с вышеуказанным, следующей задачей нашего исследования явилось - оценить характерные особенности коагуляционной активности слезной жидкости и состояние системы фибринолиза у больных ДР на фоне общепринятой терапии и включение в арсенал лечения АПА и солкосерила.

При анализе полученных результатов исследования представленной в таблице 4.4, установлено, что показатели коагуляционной активности слезной жидкости на фоне традиционной терапии у больных НПДР снижается на 6,3%, при ПреПДР – на 11,5% и при ПДР – на 14%.

Таблица 4.4

Динамика показателей коагуляционной активности слезной жидкости и фибринолитической системы у больных ДР до и после терапии.

Группа обследованных		Коагулакт-ть СЖ	Время свертыв-я крови	Активность АТ-III %	Концентр-я АТ-III г/л	ПДФ 1-10 высокомолек г/л	ПДФ 1-10 низкомолек г/л	Ингибитор активатора плазминогена ЕД/мл	Активность плазминогена мм	Акт-ть актив. плазми ногена
Здоровые лица (контроль) n=11		32,4±0,74	120,0±9,8	95,2±2,3	0,31±0,02	1,11±0,02	2,7±0,07	0,49±0,87	13,0±0,81	27,0±0,74
Н П Д Р n=30	До леч. n=30	61,2±2,2*	100,2±8,7	89,1±0,82*	0,22±0,01*	1,32±0,14*	2,81±0,06*	2,31±0,06*	10,9±0,43*	21,8±0,81*
	После трад. леч. n=12	57,4±2,3	106,2±9,2	90,3±0,72	0,24±0,02	1,21±0,11	2,71±0,07**	2,04±0,05**	11,0±0,51	22,1±0,64
	После тер. АПА n=10	50,3±3,1	108,9±9,1	91,0±7,2	0,26±0,02	1,17±0,04	2,69±0,11	2,0±0,09	11,4±0,81	22,9±0,93
	После терапии АПА и солк n=8	34,2±2,4**	118,7±8,9	94,0±6,3	0,30±0,01**	1,12±0,05**	2,5±0,12**	0,47±0,03**	12,6±0,73	25,2±0,92**
Пре П Д Р n=18	До лече ния n=18	78,3±3,3*	91,2±7,9*	74,3±2,22*	0,19±0,01*	1,64±0,21*	3,01±0,05*	2,83±0,19*	8,3±0,71*	19,1±0,69*
	После трад. леч. n=9	69,3±3,4	94,8±5,9	78,0±2,31	0,21±0,01	1,56±0,3**	2,84±0,21**	1,91±0,17	7,67±0,51	18,8±0,72
	После терапии АПА n=6	56,8±4,2	96,1±8,7	82,3±7,9	0,22±0,02	1,48±0,09	2,61±0,13	1,78±0,09	8,93±0,70	19,0±0,93
	После терапии АПА и солк n=5	36,3±1,21**	108,9±9,2	90,3±5,2**	0,28±0,02**	1,31±0,12**	2,12±0,06**	1,54±0,09**	12,0±0,81	21,4±0,93
П Д Р n=16	До лече ния n=16	86,9±4,2*	78,4±6,8*	69,4±3,04*	0,16±0,01*	3,89±0,13*	5,27±0,18*	0,21±0,32*	16,9±0,51*	34,3±0,54*
	После традиц леч. n=7	74,8±6,9	82,9±7,8	71,2±6,2	0,18±0,02	3,64±0,17**	4,56±0,21	1,07±0,33**	7,14±0,61	30,3±0,74
	После терапии АПА n=6	56,7±4,6	84,1±8,7	75,8±7,9	0,20±0,02	3,01±0,12	4,12±0,22	1,06±0,09	8,21±0,72	30,0±2,1
	После терапии АПА и солкосе рила n=5	37,1±2,4**	102,4±9,8**	88,0±7,4**	0,24±0,03**	1,67±0,08**	3,41±0,11**	1,01±0,09**	10,8±0,62*	28,0±0,91**

Примечание : * - достоверность $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой
 ** - достоверность $p < 0,05$ при сравнении до и после терапии

Напротив, при включении в арсенал терапии АПА и солкосерила, изучаемый показатель достоверно снижается при НПДР – на 44%, при ПреПДР – на 54% и при ПДР – на 57% при сравнении с исходными показателями, тогда как при использовании только АПА эти показатели снижаются на 18%, -на 27% и на 35% соответственно.

Следовательно, наблюдаемая высокая коагуляционная активность слезной жидкости у больных ДР при лечении АПА совместно с солкосерилем достоверно снижается и приближается к контрольным величинам, что на наш взгляд обусловлено активацией плазмينا в слезной жидкости.

Как было указано выше, у больных ДР отмечено хронометрическая гиперкоагуляция обусловленная дисфункцией эндотелиоцитов и активацией тромбоцитов, что привело к сокращению времени образования первых фибриновых нитей. Комплексная терапия с использованием АПА и солкосерила сопровождалась удлинением времени свертывания крови у больных НПДР – на 18,5%, при ПреПДР – на 19,4% и при ПДР – на 31% ($p < 0,05$). Последнее выражалось, как было указано выше повышением, которая выражалась в уменьшении АВР и АЧВТ, а также истощение естественных антикоагулянтов, в частности снижение активности и содержания антитромбина - III. Последний компенсирует гиперактивность системы гемостаза у больных ДР, предотвращая срыв адаптивных изменений гемостаза по типу патологического внутрисосудистого свертывания крови, особенно у больных ПДР. Повышение содержания ПДФ у больных ПДР можно истолковать как нарастание внутрисосудистой коагуляции. Риск тромботических осложнений ещё более усугубляется угнетением фибринолиза (фибринолитическая активность крови $0,9 \pm 0,08$ с удлиняется у больных НПДР и ПреПДР).

На фоне комплексной терапии с использованием АПА и солкосерила достоверно возросла активность и содержание естественного антикоагулянта – антитромбина - III в среднем на 25% ($p < 0,05$). В процессе лечения выявлено уменьшение высоко и низкомолекулярных ПДФ ($p < 0,05$). Общепринятая

терапия ДР не способствовала нормализации изучаемых показателей. Сходная динамика наблюдалась и при использовании только АПА. Полученные результаты позволяют предположить, что лечение ДР с использованием АПА и солкосерила способствует снижению общего коагуляционного потенциала крови и слезной жидкости и нормализации активности естественных антикоагулянтов у больных основных 3 групп. Это можно рассматривать как восстановление динамического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови. Кроме того, введение АПА и солкосерила повышает фибринолитическую активность крови, в частности повышает уровень активатора плазминогена у больных НПДР и ПреПДР, тогда как у больных ПДР активность активатора плазминогена снижается до исходных величин, тем самым обеспечивая лизис сгустка и не вызывая фибринолиза, тогда как у больных ПДР отмечалось активация фибринолиза. Общепринятая терапия больных ДР не угнетает фибринолиз и не препятствует истощению естественного антикоагулянта – антитромбина- III.

Таким образом, можно сделать вывод, что использование АПА совместно с солкосерилом в лечении ДР трех стадий, в отличие от традиционного лечения и использования только АПА, восстанавливает баланс между свертывающим и противосвертывающим компонентами системы гемостаза и препятствует тем самым прогрессированию ДВС крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение заболеваемости сахарным диабетом в индустриально развитых странах в последние десятилетия привело к значительному росту больных диабетической ретинопатией. Частота диабетических поражений глазного дна составляет, по данным различных авторов от 16 до 90% [5,9,22,25,34,37,38,40,51,58,80,84,85,87,117,118,122,123,127,]. Все это определяет актуальность разработки и совершенствования методов борьбы с одной из тяжелейших глазных патологий, нередко ведущей к необратимой слепоте. В то же время, неясность патогенеза ДР является одной из причин, сдерживающих разработку высокоэффективных методов лечения.

Взгляд на ДР как одно из проявлений диабетической микроангиопатии – генерализованное поражение артериол, венул и капилляров – является общепризнанным. Однако имеется немало разногласий по поводу конкретных патогенетических механизмов развития сосудистых изменений на глазном дне и их клинической оценки. Поэтому возникает естественная потребность поиска и разработки современных офтальмологических критериев, с помощью которых можно приблизиться к патогенетическим механизмам формирования ДР, что позволит при адекватной терапии замедлить или остановить развитие различных стадий ДР, сохранить больному трудоспособность и профессиональную пригодность.

В настоящее время общепризнано, что в патогенезе осложнений ДР важную роль играют внутриглазные кровоизлияния различной локализации. Часто они возникают при препролиферативной и пролиферативной стадиях ДР и немалую роль при этом играют совместные действия биохимических, гемодинамических, эндокринных и цитокинетических факторов.

При формировании ДР, кроме микроциркуляторных расстройств, развивается гипоксия тканей, рост фиброзной, глиальной и неоваскулярной тканей в ответ на ишемию, ангиогенез, дисфункция эндотелиальных клеток и развитие интравитреальных кровоизлияний.

Множество существующих методов лечения геморрагических форм ДР связано с тем, что причины возникновения и закономерности развития этого процесса не установлены и эффективные патогенетические методы недостаточно полно. Поэтому поиск новых обоснованных способов лечения этого грозного осложнения ДР продолжает оставаться актуальной и значимой проблемой в офтальмологии.

Целью данного исследования явилось – оценка эффективности применения активированной аутоплазмы в комплексном лечении диабетической ретинопатии.

Анализ наблюдения 173 больных СД, проживающих в г. Ташкенте в 2002-2005 г.г. показал, что микро-и макроангиопатии встречаются у лиц среднего трудоспособного возраста, что указывает о ранней инвалидизации больных трудоспособного возраста. Важен тот факт, что наибольшее количество больных в возрасте от 40 до 60 лет приходится на препролиферативную (62(35,8%) и пролиферативную (38(30%) стадии ДР.

При анализе частоты сопутствующих заболеваний нами была отмечена высокая частота артериальной гипертензии и ИБС (43,3% и 18,5%), которая отчетливее проявлялась на стадиях ДР.

Подтверждён известный факт возрастания удельного веса ДР по мере увеличения длительности основного заболевания. В сроки до 5 лет частота НПДР обнаруживалась у 25 (56,8%) больных, а при ПДР отмечалась лишь в 4-х случаях (9,09%). В сроки до 10 лет частота НПДР и ПреПДР становятся одинаковыми, с одновременным нарастанием частоты встречаемости ПДР (14,3%). В сроки от 15-25 лет частота встречаемости всех трех стадий ДР приблизительно выравнивается (33,3%); 46% и 25,6% при сроке до 15 лет и 35,9%, 25,6% и 38,5% при сроке до 25 лет. При длительности СД II типа выше 25 лет у 100% больных наблюдается пролиферативная стадия процесса. У больных со стажем основного заболевания до 15 лет было отмечено, что процесс на обоих глазах протекал однотипно (100%). При ПреПДР поражениях обоих глаз отмечено в 63,1% - 76%. Для постановки диагноза в

данной работе была использована классификация ДР предложенная E.Kohner и M.Porta (1991г.). Согласно этой классификации НПДР выставлена на 174 (51%) глазах, ПреПДР – на 107 (31,4%) глазах, стадия ПДР – на 60 (17,6%) глазах.

В зависимости от получаемого метода лечения все больные были подразделены на 3 группы: I группа – 54 пациента (106 глаз), получавших общепринятую консервативную терапию, II группа – 60 пациентов (118 глаз) – на фоне общего консервативного лечения дополнительно активированную аутоплазму; и III группа 58 больных (116 глаз) на фоне общего лечения дополнительно АПА и солкосерил в виде парабульбарных инъекций.

Из 173 больных обследованных нами в ходе исследования 54 пациента были подвергнуты традиционному консервативному лечению и составили I группу. Схема традиционной терапии включала: препараты корригирующие гипергликемию, гиперлипидемию, нормализующие реологию и т.д.

Местно - эмоксипин 1%- 0,5 мл парабульбарно один раз в сутки в течение 10 дней. В зависимости от стадии заболевания и согласно классификации E. Kohner и M. Porta (1991), были выделены 3 подгруппы: I-A- 47 глаз (43,5%), которым был установлен диагноз непролиферативная диабетическая ретинопатия; I-Б- 45глаз (41,6%)- препролиферативная ретинопатия; I-В -14 глаз (12,9%) пролиферативная ретинопатия. У 44 пациентов (88глаз) был отмечен одинаковый по тяжести процесс на обоих глазах, у 10 больных (18 глаз) на различных глазах были установлены различные стадии процесса. У 54 больных была выявлена следующая сопутствующая патология: артериальная гипертензия 27(50%), атеросклероз 3 (5,5%), ожирение 6 (11,1%), ИБС 10 (18,5%). У 8 (14,8%) пациентов сопутствующую патологию выявить не удалось.

Результаты проведенной терапии выглядели следующим образом. Наиболее информативным методом исследования явилась визометрия. Показатели исходной остроты зрения у больных I группы, отличались

значительной вариабельностью, что свидетельствовало о различной степени вовлечения в патологический процесс сетчатки.

Отмечено, достоверное увеличение остроты зрения в подгруппе I-A у больных с НПДР в результате проведенного консервативного лечения с $0,535 \pm 0,06$ до $0,621 \pm 0,07$, однако стабильность процесса сохраняется только до 3 месяцев после лечения ($0,719 \pm 0,09$; $0,622 \pm 0,07$), а к концу 6 месяца возвращается к исходному уровню. У больных с ПреПДР получавшим традиционное консервативное лечение (подгруппа I-B) несмотря на достоверное улучшение зрения к концу лечения $0,428 \pm 0,08$, стабильность процесса была достигнута только в течение 1 месяца, а к концу 3 месяца достигла исходного уровня, а к 6 месяцам была значительно ниже исходного. У больных подгруппы I-B с пролиферативной ДР в ходе проведенного лечения не было значительного увеличения остроты зрения. Более того, к 6 месяцу острота зрения была достоверно ниже исходной. Таким образом, применение традиционной консервативной терапии статистически достоверно улучшило остроту зрения только у больных с НПДР и ПреПДР, а у больных с ПДР степень нормализации реологических свойств крови явилось не достаточной.

В ходе традиционной терапии у больных с НПДР не отмечено достоверного расширения границ поля зрения, однако отмечается уменьшение количества относительных скотом при сохранности количества абсолютных. У больных с ПреПДР и ПДР также не отмечено статистически значимого изменения суммарного поля зрения.

При биомикроофтальмоскопическом исследовании глазного дна было отмечено: у 3 (6%) больных с НПДР до лечения отек ДЗН, который был представлен нечеткостью его границ, пастозностью тканей. В ходе консервативной терапии отек резорбировался, однако в динамике наблюдения отек уже с 3 месяца после лечения вновь стал нарастать и к 6 месяцу количество глаз составило 8,5% (4 глаза). У больных в стадии ПреПДР нечеткость границ была выявлена в 7 (15,6%) случаях, а с ПДР в 4 (28,5%) случаях. В ходе общепринятой консервативной терапии отек ДЗН появился

еще на 1 глазу (что составило 5 глаз-35,7%) с ПДР, и совершенно не резорбировался у больных с ПреПДР.

У больных с НПДР некоторая бледность ДЗН до лечения была отмечена у 13(27,6%) больных. В ходе лечения и через 3 месяца после лечения бледность и пастозность исчезали лишь в двух случаях (4,1%).

В макулярной области изменения были более разнообразными. До лечения отсутствие рефлекса было отмечено у 5 (10,6%) больных с НПДР, 7 (15,6%) больных с ПреПДР и у 2 (14,2%) больных пролиферативной стадией ДР. После лечения отсутствие рефлекса сохранилось только у 4 больных (8,5%) с НПДР, однако через 3, 6 месяцев после лечения этот показатель достиг первоначального значения. В отличии от вышесказанного количество глаз в период 3, 6 месяцев после лечения, с отсутствием макулярного рефлекса в ПреПДР и ПДР увеличилось и составило 8 (17,8%) и 3 (21,4%) соответственно, что по-нашему мнению связано с повышением проницаемости гемато-ретиального барьера. При ПДР в ходе лечения, после и через 3, 6 месяцев лечения ретиальные геморрагии резорбции не подверглись, что говорит об усугублении процесса.

Исходя из того, что твердые эксудаты - по мнению Л.А.Кацнельсона и соавт.(1990 г.), являются продуктом крови, а не дегенерировавшихся ретиальных структур, в ходе лечения при НПДР и ПреПДР подвергались их незначительной резорбции НПДР, и ПреПДР [51]. Однако при ПДР данная величина оставалась неизменной на всем протяжении проведенного исследования.

Изменения, сопровождающиеся своей вариабельностью касались и **парамакулярного отдела сетчатки**. Кровоизлияния, которые встречались в 21 (44,6%) глазу при НПДР, после лечения остались лишь в 17 (36,1%) глазах, а к 3 и 6 месяцам вновь мы обнаружили только в 18 (38,2%) глазах. Уменьшение количества кровоизлияний в (после лечения, через 3, 6 месяцев) препролиферативной и пролиферативной стадиях, а также стабилизация этих показателей составила 15 (33,4%) и 6 (43%) глаза соответственно. Мягкие

экссудаты встречающиеся как при ПреПДР так и в ПДР, а также очаги пролиферации в ПДР не претерпевали существенных изменений, что согласуется с литературными данными при общепринятой консервативной терапии ДР.

Отсутствие каких-либо изменений в парамакулярной области до традиционного консервативного лечения были зарегистрированы у 26 (55,3%) больных с НПДР. После проведенного лечения в парамакулярной области у 5(35,7%) больных появились мелкоочечные и штрихообразные кровоизлияния, которые свидетельствовали о повышении сосудистой проницаемости, т.е. усугубление процесса.

На периферии сетчатки в стадии НПДР ретинальные кровоизлияния различных форм были обнаружены у 21(44,6%), больных в стадии ПреПДР у 23 (51,1%) больных, в стадии ПДР у 8 (57,1%) больных. После лечения, а также через 3 и 6 месяцев кровоизлияния полностью и частично резорбировались, а у больных с ПДР резорбция кровоизлияний, наблюдающаяся непосредственно после лечения, к 6 месяцу достигла исходного уровня.

В ходе лечения у 5 (10,6%) больных с НПДР была отмечена нормализация калибра вен. Однако, у больных в стадии ПреПДР изменение венозных показателей мы наблюдали лишь непосредственно после лечения в 11,2% и 68,9%, что сохранялось в течение трех месяцев, а к шестому месяцу наблюдался регресс и некоторое усугубление процесса. У больных в стадии ПДР статистически достоверных изменений калибра вен и их извитости в ходе лечения отмечено не было.

Таким образом, на наш взгляд, из вышеизложенного следует традиционная консервативная терапия оправдана у больных с непролиферативной диабетической ретинопатией. Однако, применение её у больных с препролиферативной и пролиферативной диабетической терапии не только оправдано, но и чревато развитием осложнений со стороны проницаемости ретинальных сосудов.

Во II группу вошли 60 больных (118 глаз), которые помимо основной общей терапии, рекомендованной эндокринологом, получали инъекции активированной аутоплазмы – 0,5 мл. парабульбарно № 10. Из 60 больных у 45 процесс на глазном дне на обоих глазах был идентичным, а у остальных 15 – различным.

Распределение больных соответственно стадии диабетического процесса по подгруппам было следующим:

- с непролиферативной диабетической ретинопатией (II-A) – 66 глаз (55,9%);
- с препролиферативной стадией диабетической ретинопатии (II-B) – 33 глаза (27,9%);
- с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии (II-B) – 19 глаз (16,1%).

Среди 60 пациентов в основном сопутствующей патологией явилась артериальная гипертензия, встречающаяся в 29 (48,3%) случаях, ИБС, мы зафиксировали у 10 (7,7%) больных, ожирением страдали 4 (6,6%), атеросклероз у 3 (5%). У 14 (23,4%) больных сопутствующей патологии выявлено не было.

В результате применения активированной аутоплазмы в 1(1,5%) глазу с НПДР отмечено улучшение зрения с сотых до 0,1. У 2 (3%) глаза острота зрения с 0,2-0,5 повысилась до 0,6-0,9, у 2 (3%) больных зрение улучшилось до 1,0. Применение АПА у больных с ПреПДР дало улучшение зрения с сотых до 0,1 у 3 (9%) глаза. Несмотря на то, что в литературных источниках рекомендаций по медикаментозному лечению больных в стадии пролиферативной диабетической ретинопатии нами обнаружено не было, мы рискнули провести лечение с помощью АПА у данной категории больных.

При исследовании с непролиферативной стадией ДР в подгруппе А исходная острота зрения с $0,735 \pm 0,06^*$ улучшилась в ходе лечения до $0,900 \pm 0,05^{***}$. Еще в течение 1 месяца больные отмечали улучшение

зрительных функций до $1,02 \pm 0,07^{**}$, однако уже к 3 месяцу появилась тенденция к снижению ($1,01 \pm 0,09^{**}$) и уже к 6 месяцу больные стали отмечать снижение зрения, хотя средняя острота зрения оставалась выше достигнутой в ходе лечения ($0,921 \pm 0,04^{**}$). На наш взгляд это связано с ухудшением с ухудшением реологических свойств крови и компенсации метаболического синдрома.

У больных с ПреПДР при применении АПА зрение улучшилось с $0,333 \pm 0,06$ до $0,591 \pm 0,07^{**}$, больные данной подгруппы отмечали улучшение зрения и через 1 месяц и через 3 месяца. К 6 месяцу также больные отмечали ухудшение зрения, хотя зрение оставалось достоверно выше достигнутого в ходе лечения.

Наиболее ощутимые результаты были достигнуты у больных ПДР несмотря на пессимистичный прогноз по литературным данным. Исходная острота зрения с $0,140 \pm 0,05$ улучшилось в ходе лечения до $0,263 \pm 0,08^{***}$ и продолжала стабильно улучшаться до 3 месяцев. К 6 месяцу она имела тенденцию к снижению, но в 2,02 раза была выше достигнутой в ходе лечения. Таким образом, терапия АПА наиболее существенный результат дает при лечении на стадии ПреПДР и ПДР, нежели НПДР, когда улучшение кровотока может спровоцировать ретинальный отек.

У больных с НПДР при применении АПА отмечается расширение границ поля зрения. Суммарное поле зрения увеличилось с $526 \pm 27,7$ до $530,2 \pm 26,6$ и продолжало стабильно сохраняться до 3 месяцев.

У больных с ПреПДР изменения суммарного поля зрения в ходе лечения были менее выражены и имели тенденцию к снижению уже к 3 месяцу после лечения.

У больных с ПДР статистически достоверного изменения суммарного поля зрения отмечено не было. Площадь относительных скотом в ходе лечения уменьшилась в 1,6 раза. К 6 месяцу достигла исходного уровня.

Изменения площади абсолютных скотом в ходе лечения ни в одной из подгрупп отмечено не было и может быть связано с необратимыми изменениями в ткани сетчатки.

Офтальмоскопическая картина у больных II группы в результате лечения АПА изменилась следующим образом. Частичный или полный отек зрительного нерва, выражавшийся в виде нечеткости его границ от 1 до 4 квадрантов, до лечения при НПДР встречался в 50 (75,7%) случаях, при ПреПДР в 19 (57,5%) и ПДР - 18 (94,7%). В результате проведенного лечения у больных с НПДР отек зрительного нерва сохранился в 42(63,6%) случаях, у больных с ПреПДР в 10 (30,3%) глазах, у больных с ПДР в 14(73,6%) глазах. К концу 6 мес. количество больных с рецидивом отека зрительного нерва увеличилось во всех 3 подгруппах, что связано с временным улучшением реологических свойств крови и нарастанием оксидативного стресса.

В литературе указано [25], что при ПДР глиоз ДЗН и новообразованные сосуды не претерпевают каких-либо изменений, поскольку улучшение реологических свойств крови и нормализация окислительно-восстановительных процессов не способны вызывать регресс, как новообразованных сосудов, так и фиброзной ткани. Однако, в одном случае (5,2%), после лечения АПА, мы наблюдали регресс васкулярного компонента и прогрессию глиального компонента пролиферации.

Ретинальные геморрагии, наблюдавшиеся при НПДР, ПреПДР и ПДР подверглись полному или частичному рассасыванию. К 6 месяцу после проведенного лечения свежие геморрагии появились только в 1(1,5%) глазу с НПДР.

В ходе лечения и в течение последующих 6 месяцев у больных в стадии НПДР кровоизлияния полностью рассосались, в стадии ПреПДР кровоизлияния рассосались у 4 (12%), а в стадии ПДР полный регресс кровоизлияний был лишь в двух (10,5%) случаях. Однако у больных с ПДР к концу 6 месяца снова появились свежие ретинальные кровоизлияния в парамакулярной области (26,4%), что связано с тем, что у больных на этой

стадии достигнутый эффект недостаточно стойкий и не может в сроки более 5-6 месяцев сдерживать нарастающие метаболические изменения.

Периферия сетчатки не затронутая диабетическими изменениями была выявлена только при НПДР в 33 (50%) глазах. К 6 месяцу после лечения в результате рассасывания геморрагий количество глаз с отсутствием изменений составило 39 (59%) случаев. Ретинальные кровоизлияния различных форм и размеров в стадии НПДР были обнаружены в 6 (9%) глазах, в стадии ПреПДР в 19(57,5%) глазах, в стадии ПДР в 7 (36,8%) глазах. Уже к 3 месяцу после лечения у больных с НПДР отмечается улучшение процесса почти втрое, однако положительный результат непосредственно после лечения при ПреПДР 16 глаз (48,4%), к третьему и шестому месяцам достигает исходных величин. Ретинальные же кровоизлияния при ПДР после лечения полностью резорбировались в 2 глазах (10,5%), но к 3 и 6 месяцу вновь обнаружены лишь уже в 6 глазах (31,5%).

Твердые экссудаты лишь в непролиферативной стадии подверглись статистически значимым изменениям.

Таким образом, применение АПА у больных с различными стадиями ДР дает как значительное улучшение функциональных параметров органа зрения, так и состояния глазного дна. Однако, достигнутый эффект сохранялся не более 3 -4 месяцев, что говорит о недостаточной коррекции гемореологических и оксидативных процессов в сетчатке.

В III группу, вошли 58 больных (116 глаз), которые помимо основной общепринятой терапии, рекомендованной эндокринологом, получали инъекции активированной аутоплазмы – 0,5 мл парабульбарно, а также инъекции солкосерила 0,5 мл парабульбарно в течение 10 дней.

Из 58(116 глаз) больных у 47(94 глаза) тяжесть патологического процесса на обоих глазах была идентичной, а у остальных 11(22 глаза) – различной. В зависимости от стадии диабетического процесса распределение больных по подгруппам было следующим:

- непролиферативная диабетическая ретинопатия (III-A) – 59 глаз (50,8%);
- препролиферативная стадия (III -Б) – 29 глаз (25%);
- пролиферативная стадия (III -В) – 28 глаз (24,1%).

Артериальная гипертензия, явилась основной сопутствующей патологией и составила 23 (39%) случая, ИБС мы зафиксировали у 14 (23,7%) больных, ожирением страдали 4 (6,7%) пациента, атеросклероз у 1 (1,6%) больного. У 16 (27,1%) больных сопутствующей патологии выявлено не было.

Показатели исходного уровня остроты зрения у больных различных стадий ДР отличались широким разбросом.

Комплексное применение АПА и солкосерила способствует улучшению остроты зрения, а вместе с тем и улучшения качества жизни больных сахарным диабетом.

Повышение зрения при лечении больных ПДР, сопровождалось менее быстрым проявлением эффекта, так до лечения средний показатель $0,144 \pm 0,07$, который после лечения составил $0,390 \pm 0,05^{***}$, достиг максимальных величин к 3 месяцу $0,622 \pm 0,06^{**}$.

Положительная динамика изменений границ поля зрения, сопровождающаяся уменьшением количества относительных скотом, находились в прямой зависимости от повышения уровня остроты зрения.

У больных с ПреПДР поле зрения улучшилось и сохранялось в течение 3 месяцев. У больных с ПДР суммарная граница поля зрения в результате комплексного применения АПА и солкосерила так же несколько улучшилась.

Таким образом, в результате лечения АПА и солкосерила у больных на всех стадиях ДР отмечается достоверное расширение границ поля зрения и уменьшение площади относительных скотом, более того достигнутый эффект при НПДР и ПреПДР сохраняется до 6 месяцев, а при ПДР до 1 месяца, но все же остается выше исходного уровня.

Особенность патологических изменений на сетчатке больных III группы сопровождается действием патологического фактора, который является неспецифическим. Иными словами, на самые разнообразные внешние и

внутренние воздействия сетчатка отвечает весьма разнообразным набором реакций. Так, отечность ДЗН сопровождающаяся нечеткостью его границ при НПДР составила 41 случай (69,4%), которая в динамике после лечения составила 35 (59,3%), а к 3 мес. - нечеткость границ ДЗН была полностью устранена в 11 (18,5%) глазах, достигнутый эффект сохранялся до 6 месяцев. Вышеуказанные параметры патологических изменений при ПреПДР и ПДР отличались наименьшей вариабельностью и многообразием.

Макулярный отек, сопровождался исчезновением, а иной раз деформацией фовеолярного рефлекса, что в свою очередь подтверждалось отсутствием прогрессирования дегенеративных изменений в макуле. В соответствии с этими признаками определялась стабилизация остроты зрения в этой группе больных.

Преретинальные геморрагии ассоциирующиеся с наличием новообразованных сосудов или поражением крупных стволов, которые вызывают значительное снижение остроты зрения и увеличение площади относительных и абсолютных скотом. В ходе лечения преретинальные геморрагии подверглись почти полному рассасыванию к 3 месяцу после лечения при ПреПДР, однако при ПДР этот вид геморрагий оказался более стойким к комплексному воздействию препаратов.

Субретинальные кровоизлияния, носящие наиболее стойкий характер относительно лечения отмечены при ПреПДР, частично резорбировались ближе к 6 месяцу после лечения. Однако этот вид кровоизлияния в пролиферативной стадии оказался наиболее податливым к лизису и от первоначального уровня 4 (14,2%) глаза, к 3 и 6 месяцу обнаруживался лишь в 2 (7,1%) глазах.

Твердые экссудаты, как показатель давности процесса и нарушения липидного обмена, чаще обнаруживались в макулярной области, имели вид желтых или желто-белых бляшек, которые под воздействием терапии подверглись рассасыванию при НПДР через 3 месяца после лечения. Однако, при ПреПДР и ПДР, они сохраняли свой первоначальный уровень, не

подвергаясь лизису. Характерным явилось то, что, имея при этих стадиях экстрафовеолярное расположение, твердые эксудаты не оказывали отрицательного влияния на остроту зрения.

Мягкие эксудаты, представляющие собой некротические изменения в слое нервных волокон сетчатки были отмечены при ПреПДР и при ПДР, в ходе лечения несколько уменьшились в размерах и не было отмечено новых очагов в динамике 6 месячного наблюдения, что по- нашему мнению, отражает степень компенсации основного заболевания, и наименее умеренное влияние на прогноз остроты зрения.

Периферия сетчатки лишь в 29 (49,1%) случаях непролиферативной стадии не была вовлечена в патологический процесс. После лечения, нами обнаружено у больных в стадии НПДР улучшение состояния периферии сетчатки. На фоне проведенного лечения произошли следующие положительные сдвиги при ПреПДР и ПДР. Именно улучшение состояния периферии сетчатки выявлены непосредственно после лечения, а также на 3 месяце, однако показатели эффективности к 6 месяцу несколько снизились, но были выше исходных величин.

Ретинальные артерио-венозные аномалии, выражавшиеся склерозом и одновременным сужением артерий, а также расширением и извитостью вен претерпевали выраженных изменений в НПДР и ПреПДР, однако изменения, касающиеся ПДР были более скудны, но регрессии эффекта лечения в течение 6 месяцев не претерпели.

Таким образом, из вышесказанного следует комплексное применение АПА и солкосерила дает улучшение функциональных показателей и подтверждается изменением состояния сетчатки. Более того, достигнутый эффект отличается стабильностью и сохраняется вплоть до 6 месяца после лечения, что говорит об адекватной компенсации биохимических и гемореологических нарушений.

С целью установления частоты встречаемости различных стадий диабетической ретинопатии от длительности основного заболевания нами

были обследованы 173 пациента. На стадии пролиферативного процесса мы обнаружили всего 30 пациентов (21,9%), в то время как непролиферативная и препролиферативная стадии встречались у 73 (42,1%) и 62 (35,8%) соответственно, что на наш взгляд это связано со своевременной и правильной компенсацией основного заболевания.

Сравнительный анализ динамики остроты зрения больных в трех группах, свидетельствует о значительной сопоставимой эффективности предложенных методов лечения, с преобладающим эффектом комплексного применения АПА с солкосерилом.

Наиболее ценными с диагностической точки зрения были офтальмоскопические признаки заболевания, где анализ данных офтальмоскопической картины глазного дна, больных всех трех групп А, Б, и В - подгрупп, а именно его основных структур ДЗН и макулярной области, обладал более варибельным течением: нечеткость границ ДЗН в непролиферативной стадии в 2-А и 3-А группах. Изменения, касающиеся препролиферативной стадии процесса, в 1-Б, 2-Б, и 3-Б групп, которые характеризовались наибольшим разнообразием патологических изменений. В результате проведенного лечения показатели изменений 1-Б и 2-Б групп не претерпели существенных изменений и сохранялись в пределах исходных величин за весь период полугодового наблюдения. В то время, как у пациентов 3-Б группы эти параметры подверглись уменьшению уже непосредственно после лечения. Пропролиферативная стадия процесса соответствующая 1-В, 2-В и 3-В группам в период наблюдения при проведении консервативного лечения, также сопровождалась стойкостью изменений границ зрительного нерва к воздействию лечебных средств, которые, претерпевая лишь незначительный регресс, к 6 месяцу после лечения возвращались к исходным показателям. Однако, в пролиферативной стадии процесса в 3-В группе больных, получающих комплексное лечение, мы отмечали постепенные, но более стойкие положительные сдвиги непосредственно после лечения.

Отек диска зрительного нерва имел более стабильную регрессию непосредственно после лечения лишь в 1-А группе пациентов. Интересен тот факт, что уменьшение отека ДЗН у больных 2-А и 3-А групп, достигнутая, в первые 3 месяца после лечения, имела стабильный положительный показатель в динамике 6 месячного наблюдения лишь у пациентов получающих комплексное лечение АПА с солкосерилом – 45,7%.

Таким образом, изменения со стороны диска зрительного нерва обнаруживаемые в большинстве своем, не только в пролиферативной стадии, но и непролиферативной и препролиферативной выражались в появлении отека центрального генеза и тем самым влияли на нечеткость его границ, что в свою очередь сопровождалось резким снижением зрения. Однако, включение в консервативную терапию активированной аутоплазмы и солкосерила (активизирующего кислородный обмен на клеточном уровне и восстанавливающий нормальный метаболизм в поврежденных (ишемизированных) тканях), не только способствовало снижению отека ткани сетчатки и восстановления его границ, но и поддержания эффекта от проводимого лечения у больных 3 группы на протяжении шести месяцев.

Округлые плохо очерченные «мягкие» ватообразные экссудаты белого цвета, проминирующие в стекловидное тело и локализующиеся на средней периферии глазного дна, под воздействием консервативной терапии у больных во всех трех группах, обратной резорбции не подверглись, что согласуется с данными литературы. [49,53,60,61,84,132,153].

Парамакулярная область в результате проведенного анализа эффективности лечения характеризовалась неожиданными, но достоверными изменениями: мелкие точечные и штрихообразные кровоизлияния в этой области глазного дна мы наблюдали во всех трех группах. Однако наибольшей резорбции подверглись кровоизлияния, рассасываемые путем комплексного применения АПА с солкосерилом.

В целом, воздействие консервативной терапии на состояние парамакулярной области по нашему мнению, наиболее эффективно у

пациентов непролиферативной, препролиферативной и пролиферативной стадии диабетической ретинопатии получающих АПА и АПА с солкосерилом.

Таким образом эффективность предложенной нами методики комплексного применения АПА с солкосерилом у больных всех трех групп А-подгрупп оказывает наиболее положительный эффект на динамику патологических изменений глазного дна, чем традиционное лечение и лечение проводимое только активированной аутоплазмой.

В последние годы в офтальмологии созрела потребность в новом неинвазивном методе количественной оценки кровоснабжения глаза, а именно орбиты, хориоидеи и сетчатки, что позволило бы точнее определить особенность поражения ткани сетчатки при сахарном диабете, а так же определить эффективность проведенного консервативного лечения. С этой целью, для более углубленного анализа процессов в ткани сетчатки, происходящих в результате проведенного лечения, и визуализации кровотока даже в сосудах малого калибра при наложении цвета на их двумерное изображение нами применялось цветное доплеровское картирование.

Как показывают результаты исследований гемодинамики ЦАС, проведенные в различные сроки после традиционного лечения, у больных с НПДР отмечалось достоверно значимое увеличение скоростных параметров в течение всего периода наблюдения. Кроме того, снижался индекс RI, что позволяет прийти к заключению об улучшении циркуляции и снижении сосудистого тонуса. Указанные параметры коррелируют с улучшением остроты зрения у данного контингента обследуемых. Положительная динамика сохранялась у этой когорты только после лечения, в дальнейшем наблюдался регресс, указывающий на дальнейшее прогрессирование заболевания.

В подгруппе с ПреПДР до лечения отмечается повышение периферического сопротивления, хотя скорость кровотока находится в пределах допустимых величин. Эффект от традиционной терапии был менее стойким, достигал максимума непосредственно после окончания

медикаментозного курса. К 3 месяцу показатели гемодинамики практически возвращались на исходный уровень, а к 6 месяцу наблюдения отмечалась отрицательная динамика.

У больных с ПДР исходно регистрировалось снижение скорости кровотока по ЦАС, а также увеличение периферического сопротивления, что соотносится при офтальмоскопии с такими параметрами как глиоз, сужение артерий сетчатки, а при визиометрии характеризуется статистически значимым снижением зрения в этой группе, по сравнению с больными НПДР и ПреПДР. Следует отметить, что у больных с ПДР при проведении дуплексного сканирования с использованием энергетического доплеровского режима, в 50% наблюдений были визуализированы мелкие новообразованные сосуды, характеризующиеся низкой скоростью кровотока и низким периферическим сопротивлением. Эти данные были подтверждены при офтальмоскопии.

У больных, пролеченных АПА, наилучшие результаты достигнуты в подгруппах ПреПДР и ПДР. Значимое улучшение достигало апогея к 3 месяцу лечения, а к 6 месяцу отмечалась тенденция к снижению скоростных показателей, но они были достоверно выше, чем в ходе лечения.

У 10% больных с ПДР при офтальмоскопии был обнаружен глиоз. У этих пациентов отмечалось более высокое периферическое сопротивление по ЦАС, что, по всей видимости, связано с ригидностью сосудистой стенки. У остальных больных этой группы в ходе проведенного лечения отмечена тенденция к увеличению кровотока, что свидетельствует об улучшении реологических свойств крови и, в частности, со снижением вязкости. В тех случаях, когда при дуплексном сканировании определялись новообразованные сосуды, гемодинамический эффект от проведенного лечения был минимальным. У пациентов с НПДР в ряде случаев усиление кровотока сопровождалось повышением периферического сопротивления, что в совокупности приводило к отеку сетчатки. При офтальмоскопии это

проявлялось краевым отёком диска зрительного нерва и сужением артерий сетчатки.

В третьей группе больных эффект от проводимого лечения был наиболее выраженным и стойким. Во всех подгруппах отмечалось прогрессивное улучшение не только скоростных параметров, но и индекса RI. Снижение индекса периферического сопротивления свидетельствовало об улучшении реологии крови и о снижении тонуса сосуда. В случаях, когда до лечения были визуализированы новообразованные сосуды, при проспективном наблюдении через 6 месяцев увеличения их при повторных исследованиях отмечено не было. Это косвенно указывает на эффективность проводимой терапии и воздействие её на комплекс патогенетических звеньев.

Таким образом, показатели гемодинамики по ЦАС в различных группах с ДР подтверждают офтальмологические данные об эффективности комплексного применения АПА с солкосерилом. Визуализация новообразованных сосудов является менее благоприятным предиктором эффективности медикаментозной терапии.

В настоящее время общепризнано, что в патогенезе осложнений ДР важную роль играют кровоизлияния различной локализации: интра-, суб-, преретинальные в стекловидное тело (витреальные) и переднюю камеру глаза. Они могут возникать на любой стадии ДР, но особенно часто связаны с появлением новообразованных сосудов при препролиферативной и пролиферативной стадиях ДР. источником рецидивирующих геморрагий у больных ДР обычно являются ветви центральных ретинальных сосудов или новообразованные сосуды. В этой связи, нами изучено состояние соскудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных ДР различной стадии.

В последнее время доказано, что гипер и гипофункциональные состояния тромбоцитов тесно взаимосвязано с функциональным состоянием эндотелиоцитов. Для оценки функционального состояния эндотелиоцитов нами изучено содержание десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови,

у больных НПДР отмечено двукратное содержание эндотелиоцитов, у больных ПреПДР на 26%, тогда как у больных ПДР изучаемый показатель снизился на 26%.

Естественно, повреждение эндотелия стенок сосудов под воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов сопровождается обнажением субэндотелиальных структур и усиленным синтезом и высвобождением фактора Виллебранда, что инициирует адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов и процесс тромбогенеза, куда вовлекается фибриноген. В наших исследованиях отмечено усиленное потребление фибриногена и естественно повышение его содержания в плазме крови.

Повреждение сосудистой стенки и выраженное повышение гемостатической активности тромбоцитов у больных ДР, лежащие в основе тканевой гипоксии способствуют активации активированного времени рекальцификации и естественно увеличению количества микроагрегатов в сосудистом русле. Напротив, у больных с ПДР значения АВР удлинялось на 16%, и тем самым свидетельствует о хронометрической гипокоагуляции.

У больных с НПДР и ПреПДР наблюдаемая гиперагрегация тромбоцитов индуцированная различными разведениями АДФ у больных с ПДР переходило на состояние гипофункции кровяных пластинок. Неисключено, что гипер- и гипофункциональные состояния тромбоцитов у больных ДР обусловлено с дисфункцией эндотелиоцитов.

Активация сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных НПДР и ПреПДР запускает каскадный цикл прокоагулянтного звена системы гемостаза, что выражается в снижении суммарной активности АЧТВ. Состояние структурной гиперкоагуляции способствует возрастанию нагрузки на естественные антикоагулянты - антитромбин – III. Чрезмерная активация свертывающей системы крови истощает резервы АТ - III.

Между тем, снижение гемостатического потенциала крови у больных ПДР, на наш взгляд является одной из причин появления геморрагических симптомов.

Таким образом, у больных с различной стадией ДР наблюдается комплекс сложных и взаимовлияющих друг на друга изменений в системе гемостаза, что требует разработки эффективных мер профилактики и терапии осложнений ДР.

При обследовании больных с диабетическим поражением глаз серьезное внимание уделяется биохимическим исследованиям ингредиентов слезной жидкости, так как нарушения в составе слезной жидкости характеризует состояние обменных процессов в тканях глаза.

По результатам коагуляционной активности СЖ у большинства (91%) больных ДР с различной стадией заболевания отмечалось удлинение во времени изучаемого показателя, что указывает на повышение локального гемостатического потенциала в сосудистой системе глаза. Сокращение во времени свертывания крови свидетельствовало о состоянии гиперкоагуляции, следствием чего является усиленное потребление фибриногена: при ПДР отмечено снижение показателя время свертывания на 35%, что указывает на повышение активности I и II этапов свертывания крови. При этом, отмечено достоверное снижение активности и содержание естественного антикоагулянта- АТ– III. Повышение активности I и II этапов свертывания крови у больных ПДФ сопровождалось усиленным потреблением фибриногена и образованием высокомолекулярных ПДФ в среднем в 3,5 раза. Последнее указывало на нарастание внутрисосудистой коагуляции и активации фибринолиза, на что указывает повышение активности активатора плазминогена. В данной ситуации, снижение концентрации АТ – III у больных ПДР в 2 раза, свидетельствовало о высоком риске на развитие геморрагий.

В целом, наблюдаемая динамика в показателях слезной жидкости и крови указывает на проведение соответствующей коррекции системы гемостаза, особенно у больных ПДР; где наблюдается риск на кровоточивость.

Для коррекции наблюдаемых нарушений в различных звеньях системы гемостаза весьма перспективным явилась активированная аутоплазма и солкосерил.

При лечении ДР различной стадии с использованием в арсенале комплексной терапии АПА и солкосерила отмечено приближение значений АВР к контрольным значениям, т.е. – купирование состояния хронометрической гипер – и гипокоагуляции, обусловленной дисфункцией сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. Для подтверждения полученных данных относительно коррекции показателей АВР, мы изучили в динамике функциональное состояние тромбоцитов к индуктору АДФ. Используемая традиционная терапии ДР не привела к снижению адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов у больных ДР. Сходная динамика наблюдалась и в отношении активированной аутоплазмы. Между тем, комплексное использование АПА и солкосерила, снизило гиперактивность тромбоцитов относительно к АДФ в группе с НПДР и ПреПДР. Напротив, в группе больных с ПДР, наблюдаемая гипофункция тромбоцитов при воздействии индуктора АДФ сохранялась при традиционной терапии. Включение в арсенал терапии АПА и солкосерила приблизила показатели ГАТ в двух разведениях к исходным значениям контрольной группы. Видимо, наблюдаемая динамика, относительно функционального состояния тромбоцитарного звена, обусловлено состоянием эндотелия стенок сосудов. Последнее подтверждается снижением уровня гликопротеина – фактора Виллебранда синтезируемого эндотелиоцитами после проведенной комплексной терапии во всех трех группах больных.

Включение в арсенал терапии АПА и солкосерила больных ДР различной стадии способствовало снижению потребления фибриногена тромбоцитами и плазменным звеном системы гемостаза, что выражалось и в повышении фибринолитической активности.

Таким образом, использование АПА и солкосерила при лечении больных ДР привело к повышению фибриногена на фоне снижения активности сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. В ответ на повышение фибринолиза, после терапии, наблюдалось увеличение

концентрации естественного антикоагулянта- антитромбина – III, что позволяет купировать состояние геморрагий и ангиогенеза.

При анализе полученных данных относительно коагуляционной активности слезной жидкости после проведенной терапии больных ДР отмечено достоверное снижение активности, что на наш взгляд, обусловлено активацией плазмينا в слезной жидкости.

Включение в арсенал терапии больных ДР АПА совместно с солкосериллом позволило удлинить время свертывания крови до контрольных величин. Следовательно, включение активированной плазмы совместно с солкосериллом позволяет компенсировать гиперактивность во всех звеньях системы гемостаза у больных ДР, предотвращая срыв адаптивных изменений в данной системе по типу патологического внутрисосудистого свертывания крови. Последнее особенно ярко выражено в группе больных ПДР, где наблюдаемое повышение ПДФ резко снижается после терапии. Увеличение антитромбина – III, снижение ПДФ, можно рассматривать как восстановление динамического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системы крови. Кроме того, АПА и солкосерила повышает активность активатора плазминогена до исходных величин и тем самым обеспечивает лизис сгустка.

Таким образом, использование АПА совместно с солкосериллом в лечении ДР, в отличие от традиционной терапии и использования только АПА, восстанавливает баланс между звеньями системы гемостаза и препятствует прогрессированию ДВС крови. Выявленная динамика в коагуляционной активности слезной жидкости и время свертывания крови у больных ДР является одним из информативных диагностических критериев стадий заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Лечение ДР предложенное методикой с использованием АПА способствует улучшению клинико-функциональных параметров органа зрения в основном при НПДР в течение 3 месяцев, тогда как сочетанное лечение АПА с солкосерилом достоверно стабилизирует и пролонгирует эффективность лечения до 6 месяцев во всех стадиях ДР, особенно при НПДР и ПреПДР.

2. Показатели гемодинамики ЦАС – скоростные параметры индекса RI, индекса периферического сопротивления на фоне комплексного лечения АПА с солкосерилом свидетельствуют об эффективности последнего при всех стадиях ДР.

3. У больных с ДР выявлены существенные сдвиги в общей системе гемостаза: у больных с НПДР в активации АВР на 18%, АЧТВ на 29%, повышение фибринолитической активности на 34% и достоверном повышении содержания десквамированных эндотелиоцитов в 2 раза. У больных с ПДР отмечено удлинение во времени АВР на 15%, ГАТ на 23% и 16%; активация АЧТВ на 16% и повышение фибриногена в 2 раза, что указывает на риск развития геморрагического синдрома.

4. Наряду с нарушением гемостатического потенциала крови у больных ДР отмечено увеличение коагуляционной активности слезной жидкости и сокращение во времени свертывания крови на 35%, снижение АТ–III на 36%.

5. Включение в арсенал терапии АПА привело к значительному восстановлению и стабилизации показателей системы гемостаза, выражающаяся в достоверном повышении АЧТВ, АВР, снижении фибринолиза, нормализации показателей ГАТ. Комплексная терапия с включением АПА и солкосерила сопровождалась достоверным улучшением всех указанных показателей и приближением их к величинам здоровых лиц, что видимо, обусловлено улучшением оксигенации крови, функциональных свойств эндотелиоцитов, тромбоцитов и показателей плазменного звена системы гемостаза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акбаров З.С., Ахмедова Н.Д., Екель Г.Д. и др. Клиническое значение определения агрегационной активности тромбоцитов при сахарном диабете.- Ташкент,1984. С.23-27.
2. Ассад Мухамед, Бирич Т.А. Лазеркоагуляция сетчатки при диабетической ретинопатии. // X съезд офтальмологов Украины, Одесса.- 2002.-С.210.
3. Астахов Ю.С., Шадричев Ф.Е., Лисочкина А.Б. Лечение диабетической ретинопатии // Мат.1-й научн.-практ.конф. «Ведущие аспекты диагностики и лечения в условиях современной клинической больницы». - СПб.:1997. – С.15-16.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета (лекция) // Терапевт. архив. – 2000.– Т. 73, № 4. – С. 3–8.
5. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Современная тактика лечения сахарного диабета типа 2. Том 3 /N 11/ М: 2001. – С. 67-70
6. Балашевич Л.И. Глазные проявления диабета.// Спб.: 2004. – С.114
7. Балашова Л.М. Морфологические особенности и иммуногемостатические механизмы развития диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии, №5,1999. С.45-47.
8. Балашова Л.М., Теплинская Л.Е., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Образцова Е.Н. Антитела к коллагену II-IV типов, фактор некроза опухоли альфа и циркулирующие иммунные комплексы в слезе и сыворотке крови у больных с различными стадиями диабетической ангиоретинопатии. // Вестник офтальмологии, №3, 2000. - С.31-34.
9. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы.-М.,1988, С.28
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений системы гемостаза.- Москва – 1999.-С.224

11. Баркаган З.С. Новые универсальные методы гемостатической терапии// Успехи современного естествознания-2003.-№10 – С.52
12. Баркаган З.С., Мамаев А.Н. Опыт успешного применения рекомбинантного активированного фактора III в терапии острого ДВС синдрома// Омский научный вестник – 2005-Т.30 №1 –С.85-86
13. Бархатова Ю.В., Ильенков С.С., Лазаренко В.И., Логинов В.И. Возможность коррекции деформирующей способности эритроцитов у больных диабетической ретинопатией. // X съезд офтальмологов Украины, Одесса.- 2002.-С.212.
14. Бахритдинова Ф.А. Гемореологические нарушения у больных с диабетическими ретинопатиями // Вестник офтальмологии,1996, №2. - С.33-35.
15. Бахридинова Ф.А. Комплексная оценка функционального состояния сосудов глаза при некоторых сосудистых заболеваниях; Дисс. ... докт.мед.наук.-1999.- С.18.
16. Бахритдинова Ф.А., Зуфарова К.А. Клинико-патогенетическая характеристика изменения органа зрения при сахарном диабете // Патология. – 2001, №1, С.48-51.
17. Бездетко П.А., Дроздовская В.С., Рамадан А.И. К вопросу о профилактике посттромботической неоваскулярной глаукомы // Офтальмологический журнал №3, 1992, С.156-159.
18. Бунин А.Я., Давыдова Н.Г., Яковлев А.А. Капилляроскопия и капиллярография конъюнктивы при сахарном диабете и гипертонической болезни //Вестн. офтальм. -1982.- №3.- С.30-33.
19. Булатова О.С., МиленьякаяТ.М., Балаболкин М.И. Окислительный стресс: клинико-метаболические показатели и полиморфный маркер гена каталазы при развитии ретинопатии у больных сахарным диабетом II типа. /Проблемы эндокринологии.-1999.-№4.-С.3-7

20. Вербовая Н.И., Лебедева Е.А. Роль гликозилированных продуктов метаболизма в формировании сосудистых осложнений сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. - 1997. - №1. - С.43-46.

21. Гаджиев Р.В. Влияние некоторых интраокулярных факторов и перекисного окисления липидов на течение диабетической ретинопатии.– Автореф. дисс. канд. мед. наук, М., 1985, 18 с.

22. Гаджиева А.Н., Удовиченко О.В., Анфицеров М.Б., Токмакова А.Ю. Патогенетическая роль диабетической микроангиопатии в развитии синдрома диабетической стопы // Проблемы эндокринологии 2001. – Т. 47. - С.39-44.

23. Герасимов А.А. Клиническая характеристика циркулирующих иммунных комплексов и фибронектина у больных сахарным диабетом: Дис. ... канд.мед.наук.- М.,1991. С.93

24. Гемостаз: Учебное пособие/ Под ред. Н.Н.Петрищева, Л.П.Папаян – СПб.1999.

25. Глазные проявления диабета. // Под ред. Балашевича Л.И. - Санкт-Петербург: 2004, С.133-138.

26. Глинчук Я.И., Субанбаева З.К., Киселев А.В. Клинический анализ отдаленных результатов лечения отечно-гемморагических форм диабетических ретинопатий, классификация, практ. рекомендации // Офтальмол.хирургия.-1997, №2. - С. 68-75.

27. Гомазков О.А. Эндотелии в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты//Кардиология – 2001 - №2-С.50-58.

28. Гришин В.Л., Евграфов В.Ю. и др. Изменения общего гемостаза у больных диабетической ретинопатией // Вестник офтальмологии №4, 2004, С.30-33.

29. Голубятникова Г.А., Абылаев М. Микроциркуляторный гемостаз, свертывание крови, фибринолиз у больных сахарным диабетом. Нарушения

микроциркуляции у больных сахарным диабетом и пути их коррекции: Сб. науч. труд. - Ташкент. -1982. - С.101-118.

30. Гупасекер Г., Дилом М. Эндотелий сосудов и окись азота при артериальной гипертензии у детей // *Pediatr. Nephrol.* 1998 - №12 – P.676-689

31. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. - М.- Универсум Паблишинг.- 2000. - 237с.

32. Дедов И.И. Компенсация углеводного обмена у больных с диабетическими ретинопатиями. // 3-й Всеросс. съезд эндокрин.: Тез. докл. - М., 1996. - С.58-60

33. Де Сашсгис М.Т., Цезароне М.Р., Белкаро Д, и др. Пентоксифиллин при лечении тромбозов вен сетчатки - контролируемое рандомизированное исследование. // *Ангиология*, 2002, Январь - Февраль, №1. - С.35-38.

34. Дикер В.Б., Галенок В.А. Диабетическая микроангиопатия и нарушение транспорта кислорода // *Тер. архив.* - 1996.- Т.58 - №6. - С.105-110.

35. Евграфов В.Ю., Алябьева Ж.Ю. Гемореологические особенности диабетической ретинопатии. Всеросс. съезд эндокринологов, 3-й: Тез. Докл. - М., 1996. - С.51-53.

36. Евграфов В.Ю., Бишеле Н.А., Алябьева Ж.Ю. Влияние фактора ацидоза при сахарном диабете на ретинальную ткань. // 3-й Всеросс. съезд эндокринологов: Тез. докл. - М., 1996.- С.53.

37. Евграфов В.Ю. Диабетическая ретинопатия: патогенез, диагностика, лечение.– Автореф. дис. д–ра мед. наук. – М., 1996. – 47 с.

38. Евграфов В.Ю., Мамаева Г.Г., Бишеле Н.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика диабетической ретинопатии и ее взаимосвязь с диабетической нефропатией // *Вестник офтальмологии*, Т.112, №1, 1996. С. 40-43.

39. Евграфов В.Ю., Маркова О.А. Изменение общего гемостаза у больных диабетической ретинопатией // *Вестн. офтальмологии*. 2004.- №3. С. 29-31.

40. Елисеева Э.Г., Воробьева О.К. Применение солкосерила для лечения сосудистой патологии глазного дна. // Вестн. офтальмологии. 1999.- №6. С. 37-39.
41. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестник РАМН. - 2000. - №4. - С.30-34
42. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.К. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови – М.1989.
43. Ильенков С.С., Вайник Д.Е. Изменения гемореологических показателей у больных диабетической ретинопатией и медикаментозные способы их коррекции // VII съезд офтальмологов России. Тез. докл. Ч. 1. – М., 2000. –С.313–314.
44. Ильенков С.С., Вайник Д.Е., Ланин С.Н., Леонова Л.Л., Лазаренко В.И. Эффективность ксантинола никотината при диабетической ретинопатии // Вопросы офтальмоэндокринологии и сосудистой патологии глаз. Материалы науч.–практ. конф. офтальмологов и эндокринологов. – Красноярск, 1999. –С.32–38.
45. Камилов Х.М., Норматова Н.М. Касымова М.С. "Проблемы офтальмодиабета у детей" Сборник съезда педиатров Республики Узбекистан, Т.,2004,с.192
46. Камилов Х.М., Норматова Н.М. "To treatment of Diabetic Retinopathies" XII-th Iranian Congress of Ophtalmology, Tehran- Iran, 2002.- p.46
47. Катькова Е.А. Диагностический ультразвук. Офтальмология. // Практич. руководство. Москва: 2000. –С.53
48. Кацнельсон Л.А. Актуальные вопросы клиники и лечения основных форм патологии сетчатки. Акт. вопр. офтальмол. - Труды науч.-практ. конф., посвящ. памяти Германа фон Гельмгольца. М., 1995. - С.121-128.
49. Кашинцева Л.Т., Салдан И.Р.и др. Патогенетические особенности простой и пролиферативной диабетической ретинопатии. // Офтальмологический журнал. №4. 1988. - С.193-197.

50. Калинин А.П., Можеренков В.П. Офтальмоэндокринология. - Москва, Медицина. 1998. – 51с.
51. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. – М.: Медицина, 1990. – С. 72-75.
52. Кравчук Е.А. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз/ Вестник офтальмологии. - №5, 2004, С.48-51.
53. Крутенков О.А., Евграфов В.Ю. Влияние локального введения тромболитиков и эмоксипина на остроту зрения и показатели периметрии у больных диабетической ретинопатией // Материалы II Евро–Азиатской конференции по офтальмохирургии. – Ч. 2, разд. 6–12. – Екатеринбург, 2001. – С.326–327.
54. Киселева Т.Н., Полуниин Г.С., Лагутина Ю.М. Современные аспекты медикаментозной коррекции нарушения кровообращения в сосудах глаза // Вестник офтальмологии, №2, 2007, С.37-39.
55. Киселева Т.Н. Ультразвуковые методы исследования кровотока в диагностике ишемических поражений глаза. // Вестник офтальмологии №4, 2004. С. 57-59
56. Козинец Г.И, Макаров В.А. Исследование системы крови в клинической практике. И.М. Триада-х 1997. С.480
57. Кокуева О.В., Усова О.А., Новоселя Н.В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы: прошлое, настоящее и будущее. // Клиническая медицина. 2001. - №5. - С.56-58.
58. Конде Л.А., Салдан И.Р., Артемов А.В. Ранние изменения органа зрения при эндокринных заболеваниях // Офтальмологический журнал №3, 2004. С
59. Королев В.А., Головская Г.Г., Селиванова К.Ф. с соавт. Содержание гемоглобина А1с и модифицированного альбумина сыворотки крови у больных сахарным диабетом. // Вопросы медицинской химии. - 2001. - Т.37. - С.41-43.

60. Клинический опыт применения активированной аутоплазмы у больных с диабетической ретинопатией/ В.В. Нероев, В.В. Галилеева // Актуальные вопросы офтальмологии, Матер. Юбил.Всерос.научно-практич.конф.Ч.1. Москва, 2000. - С. 275.

61. Кривошеина О.И., Запускалов И.В. Проблема формирования и развития пролиферативной витреоретинопатии с позиций системного подхода. // Вестник офтальмологии.-2004.-№4.-С.44-46.

62. Крутенков О.А., Евграфов В.Ю. Влияние локального введения тромболитиков и эмоксипина на остроту зрения и показатели периметрии у больных диабетической ретинопатией // Материалы II Евро–Азиатской конференции по офтальмохирургии. – Ч. 2, разд. 6–12. – Екатеринбург, 2001. – С.326–327.

63. Лапина И.А. Физиология слезной жидкости. - Санкт-Петерб.: Медицина,1998. - 163с.

64. Лебедева Е.А. Влияние компонентов плазмы крови на гликозилирование сывороточного альбумина человека. // Проблемы эндокринологии.-1996. - №3. -С.32-34.

65. Ли Л.С. Клинико-иммунологическая характеристика диабетической ретинопатии: Дис. ...канд.мед.наук.- М.,1990. - С.35-41.

66. Лысенко В.С., Муха А.И. Тромбоцитопатии и их роль в развитии геморрагического синдрома при сосудистых заболеваниях глазного дна // Вестник офтальмологии №1, 2001, С.24-26.

67. Лычев В.Г. Диагностика и лечение ДВС крови – Н.Новгород,1998 – С.191

68. Лычев В.Г. Диагностика и лечение ДВС крови – Москва,1993 – С.185

69. Мазурина Н.К., Сдобникова С.В. Роль гипергликемии в гемодинамических нарушениях сетчатки // Вестник офтальмологии, №6, 2004, С.46-48.

70. Мареев В.Ю. Четверть века эры ингибиторов АПФ в кардиологии // Русский Медицинский Журнал. – 2000.– № 15–16.– С. 602–609.
71. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. -М.,1991 С.34-35
72. Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. -Казань,1993) С.78-81
73. Момот А.П., Бышевский К.М. Патент №20580314 Россия/ Способ определения активации свертывания плазмы крови фрагментами клеточных мембран – 1996.
74. Момот А.П., Баркаган З.С. К методике индивидуального контроля за достаточностью антикоагулянтной профилактики и терапии//Клинич.лабор.диагностика.1999 - №10 –С.13-18
75. Мошетов Л.К., Яценко О.Ю. Роль слезной жидкости в диагностике острой сосудистой патологии сетчатки и зрительного нерва // Российские медицинские вести, №4, Том IX, 2004.- С.50-53
76. Муха А.И., Давыдова Н.Г., Кондэ Л.А., Тартаковская А.И. Сравнительная оценка эффективности препаратов, влияющих на микрореологические свойства крови при лечении тромбоза вен сетчатки // Вестник офт.-ии,1998,Т 104, №3, - С.60-63.
77. Муха А.И. Изучение гемореологических нарушений и эффективности их медикаментозной коррекции при диабетической ретинопатии и тромбозах вен сетчатки: Дис. ...канд.мед.наук. - М.,1988, С.86
78. Муха А.И., Кондэ Л.А., Давыдова Н.Г. Фосфаден при диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии, №2,1988. С. 45-47
79. Муха А.И., Лысенко В.С. Влияние активированной аутоплазмы на агрегацию тромбоцитов у больных с сосудистыми заболеваниями глазного дна. Вестн.офтальмологии. 1998.- №3. С.32-34.
80. Муха А.И. Новый вид гемоконпонентной терапии при сосудистых заболеваниях глазного дна. // Вестн.офтальмологии, 1997, №3 - С.17-18.

81. Нероев В.В., Архипова М.М., Муха А.И. и др. Антиагрегационное и фибринолитическое действие новых доноров оксида азота *in vitro* у больных с сосудистыми заболеваниями глаз. // Актуал. вопросы офтальмологии, Матер. юбил. Всерос. научно-практич. конф. Москва, 2000. - Ч.1, С.273-274.

82. Нероев В.В., Рябина М.В., Охоцимская Т.Д. и др. О применении препарата «Периндоприл» в лечении больных диабетической ретинопатией // Вестник офтальмологии №4, 2006, - С.31-33.

83. Нестеров А.П. Глаукома.- М.: Медицина, 1995. - 225с.

84. Нестеров А.П. Роль местных факторов в развитии диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии.- 1994. - №4, С.7-9

85. Нестеров А.П. Диабетическая ретинопатия. // Русский медицинский журнал. - 2000. - Т.8, №1. - С.8-12.

86. Никольская В.В., Болтаева З.К. Исследование показателей свободнорадикального окисления слезы и крови при диабетической ретинопатии // Актуальные вопросы патологии глазного дна. Сб. научн. трудов. – Москва: 1997, С.4-5.

87. Норматова Н.М., Джалилов Х.Х. "К вопросу диагностики и лечения больных с диабетической ретинопатией", Казахский Научно-исследовательский институт глазных болезней Сбор.науч.труд. международной конференции "Актуальные проблемы офтальмологии" Алматы 2003, С. 108-110

88. Норматова Н.М., Ташмухамедов О.У. "Результаты медикаментозного лечения пролиферативной стадии ретинопатии", Материалы III Евроазиатской конференции офтальмологов, Екатеринбург, 2003.-с.54-55

89. Пименов И.В., Зайцева Н.С., Волколакова Р.Ю. Состояние гемостаза у больных с патологией сетчатки и сосудистого тракта глаза // Вестник офтальмологии №2,1992, С.

90. Полуниин Г.С., Макаров И.А. Эффективность антиоксидантного препарата «Гистохром» в лечении гемофтальмов при гипертонической болезни и сахарном диабете. // Вестн. офтальмологии. 2000. - №2. С.19-20.

91. Полуниин Г.С., Смиренная Е.В. Состояние микроциркуляции в бульбарной конъюнктиве при тромбозах сетчатки у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом // Вестник офтальмологии, Т.112, №1, 1996. С. 43-44

92. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Вестник РАМН.- 2000. - №4.- С.35

93. Рябцева А.А., Исакова З.Ж., Нестерюк Л.И. Влияние гипербарической оксигенации на зрительные функции при лечении диабетической ретинопатии // КОФ, Т.3, №1, 2002. –С. 112-113

94. Савина Л.В., Федотова В.Г. Слезная жидкость как индикатор обменных расстройств при сахарном диабете // Офтальмологический журнал, 1991, №2.- С.89-91.

95. Сдобникова С.В., Мазурина Н.К. Происхождение папиллярных новообразованных сосудов у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. // Вестн.офтальмологии. 2004. №4. - С.7-11.

96. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). - М., 1994.- Т.1-3. С.231-233

97. Смирнова Н.Б. Прогноз и лечебная тактика на ранних стадиях диабетической ретинопатии.– Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, - М.: 1998, 29с.

98. Смирнова О.М., Горельшева В.А., Дедов И.И. Особенности дебюта сахарного диабета типа 1-развитие ремиссии. // Проблемы эндокринологии.- 2000.-№2. - С.14-16.

99. Соболева И.А. Роль нарушения гемодинамики в патогенезе периферических витреохориоретинальных дистрофий: Автореф. дис. ...канд.мед.наук. - Одесса, 1990. С.11

100. Сомов Е.Е. Бржевский В.В. Коагуляционная и фибринолитическая активность слезной жидкости у здоровых людей и при острых нарушениях кровообращения в глазу // Вестник офтальмологии, 1992, №3, С.-38-41.

101. Сорокин Е.Л., Медведев А.А. Устройство для количественного определения флюоресцеина в стекловидном теле глаза: Рацпредложение №1650, зарегистрировано ХГМИ 15.04.96.

102. Сорокин Е.Л., Смолякова Г.П. Структурно-функциональные особенности нарушений трансапиллярного обмена сетчатки у больных диабетической ретинопатией. // Вестн. офтальмологии. - 1997. - №2. - С.16-19.

103. Сорокин Е.Л., Смолякова Г.П., Бачалдин И.Л. Клиническая эффективность применения эйконола у больных диабетической ретинопатией // Вестник офтальмологии. - Т.113, 1997. - №4, С.37-39.

104. Трофимова С.В. Применение пептидных биорегуляторов при лечении диабетической ретинопатии: Дис. ... канд.мед.наук.- М., 1999.-С.5.

105. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. М.,1984. С. – 37-41

106. Харлап С.И. Анатомо-диагностические параллели состояния сосудов глаза и орбитального пространства по результатам цветового доплеровского картирования. // Вестник офт-ии. 2000. №1 - С.45.

107. Чеснокова Н.Б., Кузнецова Т.П., Давыдова Г.А. Показатели протеиназно-ингибиторного баланса крови и гиперлипопротеидемии у больных пролиферативной диабетической ретинопатией с кровоизлиянием в стекловидное тело. // Вестник офтальмологии, №6,1999. С. 32-35

108. Чумаева Е.А., Осадчих В.Г. Влияние системного характера некоторых экстракорпоральных методов лечения в терапии больных сахарным диабетом. // Офтальмологическое отделение ЦГБ, Мед.линкс., раздел: Эндокринология. – Подольск: 2003. - С.6.

109. Шершевская С.Ф., Еременко А., Абрамова И. Флюоресцентное изучение генезисных периферических и смешанных тапеторетинальных дистрофий. // Сосуд. патология органа зрения – Томск, 1997.-С.61-65.

110. Шестаков М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома/ РМЖ, 2001, Т.9,№2 – С.88

111. Шкворченко Д.О., Левина Л.В. Проллиферативная диабетическая ретинопатия: современные проблемы и результаты лечения. Лечение пролиферативной диабетической ретинопатии. // Новое в офтальмологии №4, 2006, С.53-59.

112. Эггардт В.Ф., Тарасова Л.Н., Теплова С.Н., Алехина Т.В. Системный и местный иммунитет у больных с диабетической ретинопатией. // Вестник офтальмологии, №1, 1998, С.46-48.

113. Юлдашева Н.М. Фотокоагуляция сетчатки диодным лазером при тромбозах центральной вены сетчатки и ее ветвей.- Дис. ... канд.мед.наук.- Т., 2004. - С.5.

114. Юнусова Г.Д. Результаты лечения тромбоза сосудов сетчатки в амбулаторных условиях // Вестник офт.-ии, 2002., Т 118, №3, - С.46-47.

115. Янгиева Н.Р. Клинико-эпидемиологические аспекты поражения органа зрения при сахарном диабете - Дисс....канд.мед.наук.-1997. С.32

116. Янгиева. Н.Р. О параллелизме изменений в различных структурах глаза при инсулиннезависимом сахарном диабете // Актуальные вопросы офтальмологии, Матер. юбил. Всерос. научно-практич. конф. Ч.1.- Москва, 2000. - С.313-314.

117. Adamiec J., Oficjalska-Mlynczak J. The role of cellular adhesion molecule in the development of proliferative diabetic retinopathy // Klin. oczna. 2005; 107(4-6) P.330-333.

118. Aiello L.P. The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema // Surv. Ophthalmol. – 2002. – № 47, suppl 2. – P. S263– S269.

119. Apushkin M.A., Fishman G.A., Janowicz M.J. Correlation of optical coherence tomography findings with visual acuity and macular lesions in patients with X-linked retinoschisis. // *Ophthalmology*. 2005 Mar; 112(3) P.495-501.
120. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions // *Circ. Res*. 2005. Sep 16, 97(6). P.512-523.
121. Arvas S., Osacoglu O., Ozkan S. The capillary blood flow in ischaemic type central retinal vein occlusion: the effect of laser photocoagulation // *Acta. ophthalmol.-Scand.* - 2002. - Vol.80, №5.- P.490-494.
122. Babra B., Pan Y., Planck S.R., Rosenbaum J.T. Differential E-selectin expression by iris versus retina microvascular endothelial cells cultured from the same individuals. // *Microvasc Res*. 2005 Aug 5. P.1235-1242.
123. Barile G.R., Pachydaki S.I., Tari S.R., Lee S.E., Donmoyer C.M., Ma W., Rong L.L., Buciarelli L.G., Wendt T., Horig H., Hudson B.I., Qu W., Weinberg A.D., Yan S.F., Schmidt A.M. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005 Aug; 46(8). P.2916-2924.
124. Bast A., Wolf G., Oberbdumer I., Walter R. Oxidative and nitrosative stress induces peroxiredoxins in pancreatic beta cells. // *Diabetologia*. - 2002.- V.45. P.867-876.
125. Beneyto P., Alonso I., Peres T.M. Study of lesion autofluorescence by fluorophotometry in pregnant patients with diabetes // *Ophthalmology*, 1996; May: 103(5). P. 322-326.
126. Bergman P.B., Moravski C.J., Edmondson S.R., Russo V.C., Bach L.A., Wilkinson-Berka J.L., Werther G.A. Expression of the IGF system in normal and diabetic transgenic (mRen-2) 27 rat eye. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2005 Aug; 46(8). P.2708-2715.
127. Blum M, Eichhorn M, Vilser W. Haemodynamics and diabetic retinopathy // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*. 2005 Jun; 222(6). P.463-470.
128. Browning D.J., Fraser C.M. Regional patterns of sight-threatening diabetic macular edema. // *Am J Ophthalmol*. 2005 Jul; 140(1). P.117-124.

129. Brubaker R.F., Roger L., Goakes use o a xenon-flash tube as the excitation source in a new silt-lamp fluorophotometer // Amer. J. of Ophthalmol. – 1978. – V. 86, N 4, P. 474-484.
130. Cacicedo J.M., Benjachareowong S., Chou E., Ruderman N.B., Ido Y. Palmitate-induced apoptosis in cultured bovine retinal pericytes: roles of NAD(P)H oxidase, oxidant stress, and ceramide. // Diabetes. 2006. May 54(6), P.1838-1845.
131. Cai W., Pallares R.M, Ma J., Li C., Yang Z., Yang X., Liu W., Liu Z., Li M., Gao G. Enhanced anti-angiogenic effect of a deletion mutant of plasminogen kringle 5 on neovascularization. // J. Cell. Biochem. 2005. Sep 15. - P..
132. Caldwell R.B., Bartoli M., Behzadian M.A., El-Remessy A.E., Al-Shabrawey M., Platt D.H., Liou G.I., Caldwell R.W. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress // Curr Drug Targets. 2005 Jun; 6(4). P.511-524.
133. Capeans Tome C, De Rojas Silva MV, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Sanchez-Salorio M. Levels of pentosidine in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy and retinal detachment. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2005. Jun 10, P..
134. Cavallerano J., Aiello L.M. Emerging trends in ocular telemedicine: the diabetic retinopathy model. // J. Telemed. Telecare. 2005; 11(4). P.163-166.
135. Cavallerano J.D., Aiello L.P., Cavallerano A.A., Katalinic P., Hock K., Kirby R., Aiello L.M. Nonmydriatic Digital Imaging Alternative for Annual Retinal Examination in Persons With Previously Documented No or Mild Diabetic Retinopathy. // Am. J. Ophthalmol. 2005 Aug 3. P.
136. Chaturvedi N., Sjolie A.–K., Stephenson J.M. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type I diabetes // Lancet.–1998.–Vol.351.– P.28–31.
137. Chan C.K., Pham L.N., Zhou J., Spee C., Ryan S.J., Hinton D.R. Differential expression of pro- and antiangiogenic factors in mouse strain-

dependent hypoxia-induced retinal neovascularization // *Lab. Invest.* 2003, Jun; 83(6) P. 121-133.

138. Chan N.N., Vallance P., Colhoun H.M. Nitric oxide and vascular responses in Type I diabetes. // *Diabetologia.* - 2000. - Vol.43. - P.137-147.

139. Chaturvedi N., Sjolie A.-K., Stephenson J.M. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type I diabetes // *Lancet.*–1998.–Vol.351.– P.28–31.

140. Chung S.S., Chung S.K. Aldose reductase in diabetic microvascular complications. // *Curr Drug Targets.* 2005 Jun; 6(4), P. 475-86.

141. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(18): 2311-30. Des. 2005;11(18).«Novel approaches in the treatment of angiogenic eye disease.» Wegewitz U, Gohring I, Spranger J.Department, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal.

142. Datta S., Biswas N.R., Saxena R., Deepak K.K., Menon V., Garg S.P., Tandon R. Ocular and cardiovascular autonomic function in diabetic patients with varying severity of retinopathy. // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2004 Apr; 49(2). P.171-178.

143. Davis M.D. et al., 1991; L Esperanse F.A et al., 1993.; *Nurs Times.* 2005 Sep 6-12;101(36):32- 4.Related Articles, LinksA nurse-led approach to diabetic retinal screening.Watkinson S, Chetram N

144. Ferguson JE 3rd, Kelley RW, Patterson C. Mechanisms of Endothelial Differentiation in Embryonic Vasculogenesis. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 Aug 25, P. 567-572.

145. Ferrari R., Bachetti T. Endothelial function and dysfunction in heart failure// *Eur.Heart J.*- 1998-u.19-p.41-47.

146. Franks W.A., Limb G.A., Stanford M.R. et al. // *Curr. Eye Res.* – 1992.- Vol. 11. P. 187-191.

147. Garay R.P., Hannaert P., Chiavaroli C. . Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. // *Treat Endocrinol.* 2005; 4(4). P.221-232.

148. Gardner T.W., Eller A.W., Friberg T.R. et al. Antihistamines reduce blood–retinal barrier permeability in type I (insulin–dependent) diabetic patients with nonproliferative diabetic retinopathy: A pilot study // *Retina*. – 1995. – Vol. 15. – P. 134–140.
149. Gaucher D., Tadayoni R., Erginay A., Haouchine B., Gaudric A., Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. // *Am. J. Ophthalmol.* 2005 May; 139(5). P. 807-813.
150. Grant M.B., Caballero S. The potential role of octreotide in the treatment of diabetic retinopathy. // *Treat Endocrinol.* 2005; 4(4). P.199-203.
151. Greven C.V., Hackel R.E., Slusher M.M. Capillary nonperfusion of the retina in diabetes mellitus // *Arch. ophthalmol.* -1998. - Vol.116. - P.1260-1261.
152. Gupta M.M., Chari S. Lipid peroxidation and antioxidantstatus in patients with diabetic retinopathy // *Indian J Physiol Pharmacol.* 2005 Apr. 49(2). – P. 187-192.
153. Hayreh S.S., Klugman M.R., Podhajsky P. et al. Argon laser panretinal photocoagulation in ischemic central retinal vein occlusion: A 10-year prospective study // *Graefes arch. clin. exp. ophthalmol.* - 1994.- Vol.117, №2. - P.211-213.
154. Holl R.W., Lang G.E., Helnze E. Diabetic retinopathy in pediatric patients with type-I diabetes; of diabetes, and metabolic control // *J. Fedlatr*, 1998. - May: 132 (5): 790-4.
155. *Indian J Physiol Pharmacol.* Lipid peroxidation and antioxidantstatus in patients with diabetic retinopathy. Gupta MM, Chari S.; *Int J Biochem Cell Biol.* 2007 Sep 12 P187-192 ;
156. Imamura Y., Kamei M., Minami M., Ueki M., Ikeda T. Heparin-assisted removal of clotting preretinal hemorrhage during vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. // *Retina.* 2004 Sep; 25(6) P.793-795.
157. Ioachim E., Stefaniotou M., Gorezis S., Tsanou E., Psilas K., Agnantis N.J. Immunohistochemical study of extracellular matrix components in epiretinal

membranes of vitreoproliferative retinopathy and proliferative diabetic retinopathy. *Eur. J. Ophthalmol.* 2005 May-Jun; 15(3). P.384-391.

158. Jose R.M., Bender L.E., Boyce J.F., Heatley C.J. Correlation between the measurement of posterior capsule opacification severity and visual function testing. // *Cataract Refract. Surg.* 2005, Mar; 31(3). P.534-542.

159. Katayama Sh., Inaba M. Importance of blood pressure control in patients with diabetes mellitus. // *J. of diabetes and its complications.* - 2002. - V.16, № 1. - P.87-91.

160. Katsura Y., Okano T., Matsuno K., Osako M., Kure M., Watanabe T., Iwaki Y., Noritake M., Kosano H., Nishigori H., Matsuoka T. Erythropoietin is highly elevated in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. // *Diabetes Care.* 2005, Sep; 28(9). P.2252-2254.

161. Kinose F, Roscilli G, Lamartina S, Anderson KD, Bonelli F, Spence SG, Ciliberto G, Vogt TF, Holder DJ, Toniatti C, Thut CJ. Inhibition of retinal and choroidal neovascularization by a novel KDR kinase inhibitor. // *Mol. Vis.* 2005, May 27; 11 P.366-373.

162. Klemp K., Sander B., Brockhoff P.B., Vaag A., Lund-Andersen H., Larsen M. The multifocal ERG in diabetic patients without retinopathy during euglycemic clamping. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005 Jul; 46(7). P.2620-2626.

163. Krady J.K., Basu A., Allen C.M., Xu Y., LaNoue K.F., Gardner T.W., Levison S.W. Minocycline reduces proinflammatory cytokine expression, microglial activation, and caspase-3 activation in a rodent model of diabetic retinopathy. // *Diabetes.* 2005, May; 54(5). P.1559-1565.

164. Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of ocular histoplasmosis // *Arch. ophthalmol.*-1987. - Vol.105, №311. - P.1499-1507.

165. Kurtul N., Bakan E., Aksoy H., Baykal O. Leukocyte lipid peroxidation, superoxide dismutase and catalase activities of type 2 diabetic patients with retinopathy // *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2005; 48(1). P.35-38.

166. Lanuzzi L., Rabb M., Schatz U., Burton T. Interpretation of fundus fluorescein angiography. – St. Louis: Mosby, 2000.- P. 761.
167. Leal E.C., Santiago A.R., Ambrosio A.F. Old and new drug targets in diabetic retinopathy: from biochemical changes to inflammation and neurodegeneration. // *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2005 Aug. 4 (4) P.421-434.
168. Lee I.G., Chae S.L., Kim J.C. Involvement of circulating endothelial progenitor cells and vasculogenic factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. // *Eye*. 2006 Jun; 20, P.
169. Lee E.T., Lee V.S., Lu M., Russel D. Development of proliferative retinopathy in NIDDM. A follow-up study of American Indians in Oklahoma // *Diabetes*. – 1992. – Vol. 41, №3. – P.359–367.
170. Leitao C.B., Canani L.H., Polson P.B., Molon M.P., Pinotti A.F., Gross JL. Urinary albumin excretion rate is associated with increased ambulatory blood pressure in normoalbuminuric type 2 diabetic patients. // *Diabetes Care*. 2005 Jul; 28(7). P.1724-1729.
171. Loukovaara S., Immonen I.J., Koistinen R., Rutanen E.M., Hiilesmaa V., Loukovaara M., Kaaja R.J. The insulin-like growth factor system and Type 1 diabetic retinopathy during pregnancy. // *J. Diabetes Complications*. 2005. Sep-Oct; 19(5). P.297-304.
172. Lewis H., Schachat A.R., Haimann M.H. et al. Choroidal neovascularisation after laser photocoagulation for diabetic macular edema // *Ophthalmology*. - 1990.-Vol.97, №4. - P.503-511.
173. Li L.X. Correlation of diabetic retinopathy with systemic factors // *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih*. – 1992. – Vol. 28, . - P.229–230.
174. Martin S.L., Hoffman W.H., Marcus D.M., Passmore G.G., Dalton R.R. Retinal vascular integrity following correction of diabetic ketoacidosis in children and adolescents // *J Diabetes Complications*. - 2005 Jul-Aug. 19(4): P.233-237.

175. Matsunaga N., Ozeki H., Hirabayashi Y., Shimada S., Ogura Y. Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy. // *Retina*. 2007 Apr-May; 25(3). P.311-316.
176. Matsutomo R., Takebayashi K., Aso Y.J. Assessment of peripheral neuropathy using measurement of the current perception threshold with the neurometer in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Int. med. res.* 2005 Jul-Aug;33(4). P.442-453.
177. Mayer–Davis E.J., Bell R.A., Reboussin B.A., Rushing J., Marshall J.A., Hamman R.F. Antioxydant nutrient intake and diabetic retinopathy. The San Luis Valley Diabetes Study // *Ophthalmology*. – 1998. – Vol. 105. – P. 2264–2270.
178. Mozaffarieh M., Benesch T., Sacu S., Krepler K., Biowski R., Wedrich A. Photocoagulation for diabetic retinopathy: determinants of patient satisfaction and the patient-provider relationship. // *Acta Ophthalmol Scand*. 2005. Jun; 83(3). P.316-321.
179. Ngo B.T., Hayes K.D., DiMiao D.J., Srinivasan S.K., Huerter C.J., Rendell M.S. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. // *Am. J. Clin. Dermatol*. 2005; 6(4), P.225-237.
180. Norgaz T., Hobikoglu G., Aksu H., Guveli A., Aksoy S., Ozer O., Bolca O., Narin A. Retinopathy is related to the angiographically detected severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Int. Heart. J*. 2005 Jul; 46(4), P.639-646.
181. Ogawa O., Hayashi C., Nakaniwa T., Tanaka Y., Kawamori R. Arterial stiffness is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005 May; 68(2) P.162-166.
182. Ohrloff G., Schalnus R. The blood-ocular barrier in type I diabetes without diabetic retinopathy: Permeability measurements using fluorophometry // *Ophthalmic Res.*, 1999; 27 Suppi 1, P. 116-123.

183. Philip S., Cowie L.M. Olson J.A. The impact of the Health Technology Board for Scotland's grading model on referrals to ophthalmology services. // *Br. J. Ophthalmol.* 2005 Jul; 89(7). P.891-896.
184. Polak M, Zagorski Z. Lipid peroxidation in diabetic retinopathy. // *Ann Univ. Mariae Curie Sklodowska [Med].* - 2004; 59(1). P.434-437.
185. Rema M., Sujatha P., Pradeepa R. Visual outcomes of pan-retinal photocoagulation in diabetic retinopathy at one-year follow-up and associated risk factors. // *Indian J Ophthalmol.* 2005 Jun; 53(2). P.93-99.
186. Ritter MR, Aguilar E, Banin E, Scheppke L, Uusitalo-Jarvinen H, Friedlander M. Three- Dimensional In Vivo Imaging of the Mouse Intraocular Vasculature during Development and Disease // *Invest. ophthalmol. vis. sci.* 2005 Sep; 46(9). P. 3021-3026.
187. Rossing K., Mischak H., Parving H.H., Christensen P.K., Walden M., Hillmann M., Kaiser T. Impact of diabetic nephropathy and angiotensin II receptor blockade on urinary polypeptide patterns. // *Kidney Int.* 2005 Jul; 68(1). P.193-205.
188. Rossing P. The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes // *Diabetologia*, 2005, Aug; 48(8). P.1439-1444.
189. Ruamviboonsuk P, Wongcumchang N, Surawongsin P, Panyawatananukul E, Tiensuwan M. Screening for diabetic retinopathy in rural area using single-field, digital fundus images. // *J. Med. Assoc. Thai.* 2005 Feb; 88(2). P.176-180.
190. Salesi N., Bossone G., Veltri E., Di Cocco B., Marolla P., Pacetti U., Larosa G., Muni R., Vecchione A. Clinical experience with bevacizumab in colorectal cancer. *Anticancer res.* 2005 Sep - Oct; 25(5). P.3619-3623.
191. Shimura M., Yasuda K., Nakazawa T., Tamai M. Visual dysfunction after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. // *Am. J. Ophthalmol.* 2005 Jul; 140(1). P.8-15.
192. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T., Kato K., Yamamoto K., Kawashima A., Kanda T., Suzuki M., Imano E., Matsuhisa M., Hori M., Yamasaki

Y. Post - prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients // *Biochem. biophys. res commun.* - 2005 Oct. - 14; 336(1). P.339-345.

193. Sullu Y., Hamidova R., Beden U., Yakupov K., Canbaz S., Danaci M. Effects of pars plana vitrectomy on retrobulbar haemodynamics in diabetic retinopathy. // *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005. Jun; 33(3). P.246-51.

194. Tarkkanen A. *Principles of Ophthalmology.* Vaasa, 1995.

195. The DAMAD Study Group. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic reinopathy. A multicentre randomized controlled clinical trial // *Diabetes.* – 1989. – Vol. 38. – P. 491–498.

196. van Hecke M.V., Dekker J.M., Stehouwer C.D., Polak B.C., Fuller J.H., Sjolie A.K., Kofinis A., Rottiers R., Porta M., Chaturvedi N. Diabetic retinopathy is associated with mortality and cardiovascular disease incidence: the EURODIAB prospective complications study. // *Diabetes Care.* 2005 Jun; 28(6), P.1383-1389.

197. Watanabe D., Suzuma K., Matsui S., Kurimoto M., Kiryu J., Kita M., Suzuma I., Ohashi H., Ojima T., Murakami T., Kobayashi T., Masuda S., Nagao M., Yoshimura N., Takagi H. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. // *N Engl J Med.* 2005 Aug 25; 353(8). P. 782-792.

198. Yamagishi S., Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. // *Curr. Pharm Des.* 2005; 11(18). P.2277-2299.

199. Yu P.K., Yu D.Y., Cringle S.J., Su E.N. Endothelial F-actin cytoskeleton in the retinal vasculature of normal and diabetic rats. // *Curr Eye Res.* 2005 Apr; 30(4). P.279-290.

200. Zambarakji H.J., Ghazi-Nouri S., Schadt M., Bunce C., Hykin P.G., Charteris D.G. Vitrectomy and radial optic neurotomy for central retinal vein occlusion: effects on visual acuity and macular anatomy // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005 May; 243(5). P.397-405.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

АДФ – аденозин-дифосфатдинатриевая соль

АТ-III- антитромбин - III

АПА – активированная аутоплазма

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГА - глазничная артерия

ГАТ – гемолизат-агрегационный тест

ГОБ - гематоофтальмический барьер

ДР - диабетическая ретинопатия

иАПФ - ингибиторы АПФ

ИНСД – инсулиннезависимый сахарный диабет

ИРМА - интравитреальные микрососудистые аномалии

НПДР - непролиферативная диабетическая ретинопатия

ПДР - пролиферативная диабетическая ретинопатия

ПДФ – *продукт деградации фибрина*

ПреПДР – препролиферативная диабетическая ретинопатия

СД – сахарный диабет

СР - свободные радикалы

СРО - свободнорадикальное окисление

ТОС - тракционная отслойка сетчатки

ТЭГ – тромбоэластограмма

ФАГ – флюоресцентная ангиография

ЦАС – центральная артерия сетчатки

ЦДК - Цветовое доплеровское картирование

DCCRG - группа по исследованию компенсации диабета и его осложнений (США)

TIMAD – группа по изучению эффекта тиклопидина на микроангиопатию (США)