

Патогенетические подходы к профилактике и лечению диабетической ретинопатии

О.В.Кольчик¹, С.В.Немирова^{✉2}, К.С.Петрова²

¹ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко». 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190;

²ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

✉nemirova.info@gmail.com

В связи с ростом распространенности сахарного диабета во всем мире растет и число пациентов с осложнениями. Диабетическая ретинопатия (ДР) имеется у 25–33% пациентов и, являясь ведущей причиной слепоты и слабовидения у лиц трудоспособного возраста, представляет собой острую проблему. Стандартные методы лечения ДР проводятся в основном уже на поздних стадиях и не всегда являются безопасными и успешными. Это заставляет искать новые подходы к решению данной проблемы и обратить внимание на профилактику поздних осложнений сахарного диабета. В статье обсуждаются патогенетические механизмы развития ДР и возможности снижения риска ее прогрессирования. Особое внимание уделяется применению препарата кальция добезилата, имеющего широкий спектр воздействия на звенья патогенеза ДР.

Ключевые слова: кальция добезилат, диабетическая ретинопатия.

Для цитирования: Кольчик О.В., Немирова С.В., Петрова К.С. Патогенетические подходы к профилактике и лечению диабетической ретинопатии. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 43–49.

Review

Pathogenetic approaches to prevention and treatment of diabetic retinopathy

O.V.Kolchik¹, S.V.Nemirova^{✉2}, K.S.Petrova²

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Psychiatric Hospital №1. 603126, Russian Federation, Nizhny Novgorod, ul. Rodionova, d. 190;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina i Pozharskogo, d. 10/1

✉nemirova.info@gmail.com

Abstract

The number of patients with complications is growing with the increase of diabetes mellitus (DM) prevalence worldwide. 25–33% of patients have diabetic retinopathy (DR). DR is a leading cause of blindness and low vision among people of working age and it is a serious problem. Standard treatment methods for DR are mainly used in patients with advanced-stage of disease and are not always safe and successful. This makes us search new approaches to solve this problem and pay attention to prevent late DR complications. This article discusses the pathogenetic mechanisms of DR development and the possibility of reducing the risk of its progression. Special attention is paid to the application of drug calcium dobesilate possessing a wide range of effects on DR pathogenesis.

Key words: calcium dobesilate, diabetic retinopathy.

For citation: Kolchik O.V., Nemirova S.V., Petrova K.S. Pathogenetic approaches to prevention and treatment of diabetic retinopathy. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 43–49.

Актуальность проблемы, связанной с сахарным диабетом (СД) и его осложнениями, со временем не только не уменьшается, но и вызывает все более острый и трепетный интерес как в научном сообществе, так и среди практических врачей разных специальностей. За последние 10 лет число пациентов с СД во всем мире увеличилось более чем в 2 раза. К концу 2015 г. их численность составляла 415 млн человек, а в соответствии с прогнозами Международной диабетической федерации к 2040 г. вырастет почти в 1,5 раза. Темпы роста заболеваемости СД во всем мире послужили основанием для принятия ряда глобальных документов для усиления контроля и улучшения качества борьбы с СД и его осложнениями. Такими документами являются Резолюция Организации Объединенных Наций (ООН) 61/225 от 20.12.2006 о СД и принятая в 2011 г. Политическая декларация ООН, обращенная к национальным системам здравоохранения с призывом создавать многопрофильные стратегии в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними для привлечения особого внимания к проблеме СД как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения [1, 4].

По данным регистра СД, в Российской Федерации к окончанию 2016 г. было зарегистрировано 4,35 млн человек, больных СД, что составляет 3% населения. Однако более 1/2 случаев заболеваемости СД остаются невыявлен-

ными, поэтому реальное число больных СД составляет не менее 6% от общего числа населения [4]. Именно эта группа пациентов, не знающая о своем заболевании и не получающая лечения, имеет высокий риск развития сосудистых осложнений.

Таким образом, распространенность СД носит характер эпидемии. При этом продолжительность жизни пациентов остается высокой, а выявляемость СД по-прежнему составляет около 1/2 от реального числа заболевших. Поэтому на первый план выходят сосудистые осложнения, существенно ухудшающие качество жизни пациента и являющиеся причиной инвалидизации и смертности. Именно на борьбу с этими осложнениями направлено внимание и эндокринологов, и врачей других специальностей, в поле зрения которых попадают пациенты с СД.

Одним из наиболее значимых для пациентов осложнений СД является диабетическая ретинопатия (ДР), которая зачастую приводит к утрате способности читать, различать мелкие предметы, существенно ухудшаются способность к самообслуживанию, мобильность и самостоятельность. В терминальных стадиях ДР может приводить к слепоте и полной зависимости от окружающих, а также к увеличению травматизма.

ДР – осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов, приводящее к

значительному снижению зрения вплоть до его полной потери. ДР является основным, наиболее частым сосудистым осложнением СД типа 2 (СД 2), а также ведущей причиной слепоты либо снижения остроты зрения у лиц трудоспособного возраста, поэтому является важнейшей медико-социальной проблемой нашего времени [1, 4, 12].

По данным различных исследований, ДР имеется у 25–33% больных СД 2 на любом этапе заболевания [1, 5–10, 13]. Учитывая стремительный рост заболеваемости СД и то, что эта тенденция неизменна, в будущем проблема ДР будет привлекать все более пристальное внимание.

Патогенез ДР

Определяющую роль в развитии сосудистых изменений при СД играет гипергликемия. В результате повышенного уровня глюкозы крови возникает ряд патологических биохимических реакций, обуславливающих в дальнейшем течение морфофункциональных изменений, приводящих к клиническим проявлениям. Хроническая гипергликемия способствует активизации альдозоредуктазной активности, повышению неферментативного гликирования белков, изменению миоинозитол фосфатидилинозитолового механизма, повышению активности протеинкиназы С, снижению гепарин-сульфат протеогликана, усилению самоокисления глюкозы, изменению активности и уровней вазоактивных субстанций (эндотелин, простаноиды, оксид азота – NO, гистамин), разрушению тканей свободными радикалами и выделению ростовых факторов. Все эти процессы приводят к утолщению базальной мембраны капилляров, реологическим изменениям, что способствует нарушению гемодинамики. Ишемия сетчатки провоцирует избыточную продукцию ростовых факторов, что, в свою очередь, приводит к усилению сосудистой проницаемости, возникновению отека и развитию неоваскуляризации на глазном дне [1, 15–24, 55].

По классификации, предложенной E.Kohner и M.Porta (1991 г.) и рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, различают следующие стадии ДР: непролиферативная, препролиферативная, пролиферативная и терминальная (или стадия конечных изменений в сетчатке). Отдельно выделяется диабетический макулярный отек, который встречается на любой стадии ДР. Он может быть ишемическим, тракционным и без тракционного синдрома [4].

Непролиферативная стадия характеризуется наличием микроаневризм, мелких интравитреальных кровоизлияний, отеком сетчатки, твердых и мягких экссудативных очагов.

В препролиферативной стадии к перечисленным изменениям присоединяются венозные аномалии (четкообразность, извитость, «петли»), множество мягких и твердых экссудатов, интравитреальные микрососудистые аномалии, крупные ретинальные геморрагии.

При пролиферативной стадии наблюдаются неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации.

Для терминальной стадии характерно появление необратимых процессов, приводящих к тяжелым морфофункциональным изменениям. Возможны возникновение неоваскуляризации угла передней камеры глаза, ведущей к возникновению вторичной рубцовой глаукомы, а также образование витреоретинальных шварт с тракционным синдромом, приводящее к отслойке сетчатки.

Все эти события – стадии одного процесса, который протекает достаточно длительный период времени. Как правило, от появления первых микроаневризм до начала роста новообразованных сосудов должны пройти годы, иногда десятки лет. Скорость и тяжесть течения ДР обуслов-

лены генетически [1]. Однако данный процесс имеет векторную направленность и ведет в сторону более тяжелых осложнений.

Стандартными методами лечения тяжелых стадий ДР являются: интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза и пролонгированного гормона, лазерная коагуляция сетчатки и витрэктомия [4]. Каждый из них эффективен в различных ситуациях, однако все они имеют свои побочные эффекты и представляют собой достаточно грубое вмешательство. Таким образом, не существует абсолютно безопасного и стопроцентно эффективного метода лечения тяжелой ДР.

Так как течение сосудистых изменений имеет определенную этапность и не носит молниеносный характер, можно рассматривать профилактику тяжелых осложнений как надежный способ сохранения и улучшения качества жизни пациентов с СД [14].

Учитывая неизменный и неизбежный рост заболеваемости СД, а следовательно, и увеличение числа пациентов, имеющих те или иные сосудистые осложнения и их сочетания, необходимо искать возможности для профилактики возникновения и прогрессирования этих осложнений, так как лечение при наличии выраженных проявлений ДР оказывается не всегда эффективно. Для этого необходимо применение препаратов системного действия, воздействующих на различные звенья патогенеза.

Сосудистые изменения затрагивают весь организм больных СД и нельзя говорить о том, что у конкретного пациента присутствуют только явления какого-либо одного осложнения. Кроме того, наличие СД усугубляет течение другой сосудистой патологии. В качестве примера можно привести частое сочетание СД и хронических заболеваний вен (ХЗВ). Распространенность этих заболеваний способствует большой частоте их сочетания [82]. Известно взаимно отягочающее течение этих заболеваний, в частности, диабетическая полинейропатия приводит к дисрегуляции тонуса венозной стенки, а замедление венозного кровотока и флебогенный отек способствуют прогрессированию микроциркуляторных нарушений, значимо влияющих на трофику тканей нижних конечностей, особенно – стоп [83]. Наличие хронического воспаления при ХЗВ запускает и поддерживает ряд патологических изменений, развивающихся в том числе на уровне дистальных сосудов. Под действием гистамина, серотонина и брадикинина изменяется проницаемость капилляров с выходом компонентов плазмы в перивазальные ткани, повышается агрегация эритроцитов и тромбоцитов, что в сочетании с дисфункцией эндотелия способствует росту риска тромбообразования. Именно состояние и функция эндотелиоцитов лежат в основе патогенеза ХЗВ и диабетических ангиопатий, влияя на вазоконстрикцию и вазодилатацию, состояние сосудистой стенки, согласованность работы систем фибриногенеза и фибринолиза [84–86]. По мнению Ю.М.Стойко и соавт. (2012 г.), динамика показателей уровня эндотелиальной дисфункции отчетливо демонстрирует эффективность различных методов лечения варикозной трансформации вен с горизонтальным и вертикальным рефлюксом и наличием отека синдрома [87]. Применение в комплексе терапии этих двух заболеваний кальция добезилата (КД), оказывающего эндотелиопротективное действие, способствует регуляции активности кининов плазмы крови, повышению ее фибринолитической активности, снижению уровня фибриногена, уменьшению агрегации тромбоцитов, что снижает риск тромбообразования. Также доказано, что терапевтическая дозировка препарата приводит к значимому уменьшению объема отеков, возникающих при ХЗВ, за счет выраженного лимфодренажного эффекта [56].

Применение препарата КД уже на протяжении нескольких десятилетий вызывает интерес во всем мире в качестве

потенциального системного метода лечения сосудистых поражений различной этиологии; зарегистрирован в России (Докси-Хем®, РУ №П N012627/01 от 28.03.2012). Препарат проявляет разнообразные фармакологические эффекты в отношении основных патофизиологических процессов при ДР [81], а также при других сосудистых изменениях у пациентов с СД. Препарат Докси-Хем® относится к группе ангиопротекторов, снижает повышенную проницаемость сосудов, увеличивает резистентность стенок капилляров, улучшает микроциркуляцию и дренажную функцию лимфатических сосудов, умеренно снижает агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, повышает эластичность мембраны эритроцитов. Действие связано в определенной мере с увеличением активности кининов плазмы. Быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6 ч после приема внутрь. Связывание с белками плазмы составляет 20–25%. Практически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Выводится почками (около 50%) и через кишечник (около 50%) в основном в неизменном виде в течение 24 ч, 10% – в виде метаболитов. Период полувыведения – 5 ч. В очень малых количествах (0,4 мкг/мл после приема 1,5 г препарата) выделяется с грудным молоком. Показаниями к применению КД являются сосудистые поражения с повышенной хрупкостью и проницаемостью капилляров (ДР и нефропатия) и другие микроангиопатии, связанные с различными сердечно-сосудистыми и обменными заболеваниями. КД применяется также при венозной недостаточности разной степени выраженности и ее последствиях (предварикозное состояние с явлениями отечности тканей, болями, парестезиями, застойным дерматозом; поверхностные флебиты, варикозное расширение вен, трофические язвы); см. рисунок.

КД проявляет различные фармакологические эффекты в отношении основных патофизиологических процессов при ДР [30–35, 38–43, 61]. Экспериментально доказано, что его длительное применение задерживает прогрессирование ДР [58].

Хорошо изучены противовоспалительные и антиоксидантные свойства КД [19, 28, 29, 60, 80]. Они связаны с его химической структурой, которая позволяет восстанавливать ртуть и серебро из их нитратов. Это свойство позволяет КД взаимодействовать со свободными радикалами, подавляя перекисное окисление липидов. В клинических и экспериментальных исследованиях доказано ангиопротективное действие КД в результате подавления апоптоза, которое происходит за счет предотвращения изменения проницаемости мембран и фрагментации ДНК. Применение КД перорально в эксперименте позволило защитить сетчатку от повреждения свободными радикалами.

Многочисленные исследования подтверждают также защитное действие КД в отношении внутреннего слоя гематоретинального барьера (ГРБ). В экспериментальных исследованиях R.Rota и соавт. было отмечено уменьшение потери альбумина сетчатки глазного дна, а E.Leal и соавт. отмечали, что КД предотвращает разрушение ГРБ, восстанавливая плотные связи белка и уменьшая адгезию лейкоцитов к стенкам сосудов [26, 38]. Это связывают со способностью КД ингибировать оксидативный стресс и влиять на факторы воспаления, что, в свою очередь, позволяет сохранять целостность ГРБ. Имеются данные о том, что КД на 70% снижает степень просачивания альбумина из сосудов. Таким образом, КД стабилизирует ГРБ, уменьшает выход альбумина, тем самым способствуя сохранению нормальной толщины сетчатки.

КД влияет на NO-зависимую вазодилатацию, ингибируя эндотелин-1 [45, 59, 67]. Уровень этого фактора возрастает при атеросклерозе и СД, что свидетельствует о его участии в этих процессах, причем его содержание в плазме крови коррелирует с тяжестью заболевания и может служить

прогностическим признаком. Доказано, что КД существенно снижает концентрацию эндотелина-1 в крови. Эндотелин, как было продемонстрировано в ряде исследований, участвует в диабетиндуцированной нейроретинальной дегенерации [44, 68, 69]. Таким образом, применение КД способствует не только оптимизации эндотелиально-зависимой вазодилатации, но и уменьшению интенсивности нейродегенерации сетчатки [18].

Еще одним важнейшим эффектом КД является его влияние на ангиогенез, который является ключевым моментом в развитии пролиферативной стадии ДР. Исследованиями доказано ингибирующее действие КД в отношении таких факторов роста, как VEGF и фактор роста фибробластов [36, 70]. Экспериментальные исследования, проводимые на хорионаллантоисной мембране, доказали мощный дозозависимый антиангиогенный эффект КД [71]. Данный эффект связан как с ингибированием фактора роста фибробластов, так и VEGF-фактора, который способствует пролиферации эндотелиальных клеток и повышению сосудистой проницаемости. Антиангиогенное действие КД может быть обусловлено также ингибированием аминокатапептидаз, в частности, N-аминопептидазы [18].

Одним из важнейших эффектов КД является улучшение реологических свойств крови. Доказано положительное воздействие КД на вязкость крови и агрегацию тромбоцитов, а также агрегацию красных кровяных телец и повышение фибринолиза [42, 72–78]. Эти установленные фармакологические эффекты обуславливают уменьшение интенсивности капиллярной перфузии и снижение воспаления. Имеются данные о том, что КД уменьшает склонность к тромбообразованию за счет уменьшения агрегации тромбоцитов и синтеза фактора активации тромбоцитов [79]. Это свойство очень важно, так как у пациентов с сосудистыми осложнениями СД реологические свойства крови изменяются еще на доклинической стадии и, продолжая прогрессировать, обуславливают повышение вязкости крови, ее стаз, изменение капиллярного кровотока, что приводит в дальнейшем к развитию более тяжелых и необратимых изменений.

Клинические исследования

Широкий спектр воздействия КД на звенья патогенеза позволяет говорить об эффективности его назначения на ранних стадиях развития сосудистых осложнений СД. Однако, учитывая его положительное влияние на реологические свойства крови, ГРБ, ангиогенез, следует говорить о том, что КД замедляет развитие более поздних осложнений и потенциально уменьшает потребность в проведении лазерной фотокоагуляции и других вмешательств [48, 49, 51–55, 57, 66]. Эффект препарата КД в отношении прогрессирования ДР был показан в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [46, 47].

Положительное влияние применения КД на сохранение целостности ГРБ у пациентов с начальными проявлениями ретинопатии изучалось при помощи проведения флуорометрии стекловидного тела в исследованиях E.Leite и соавт. [46] и M.Ribeiro и соавт. [47]. В вышеупомянутых исследованиях пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала 2 г КД перорально (две капсулы по 500 мг дважды в день), 2-я группа – плацебо. В исследовании E.Leite и соавт. [46] участвовал 41 пациент, наблюдение проводилось в течение 12 мес. В исследованиях M.Ribeiro и соавт. размер выборки был выше (194 пациента на момент начала исследования, 137 – при завершении) и период наблюдения составлял 2 года. В обоих исследованиях проводилась оценка коэффициента проницаемости стекловидного тела, которая показала, что применение КД способствовало предотвращению просачивания через поврежденный ГРБ. В исследовании M.Ribeiro и соавт. при анализе вторичных параметров было отмечено значитель-



ное положительное влияние при дальнейшем применении КД в отношении динамики кровоизлияний ($p=0,029$), стадии ДР ($p=0,0006$) и микроаневризм ($p=0,013$) [47]. При проведении упомянутых исследований не было отмечено никаких побочных эффектов, связанных с применением КД, что говорит в пользу его безопасности.

Исследования российских авторов также подтверждают эффективность применения КД в отношении сосудистых осложнений СД [2, 63, 65, 66]. В 2003 г. Н.С.Ходжаев и соавт. на базе ГУ МНТК «Микрохирургия глаза им. академика С.Н.Федорова» провели исследование, включавшее 285 пациентов с непролиферативной ДР. Пациенты с СД 1 ($n=58$) и пациенты с СД 2 ($n=227$) были разделены на 2 однородные группы. В основной группе проводилось лечение основного заболевания и применялся КД (Докси-Хем®) по схеме: первые 3 нед по 1 капсуле (500 мг) после еды 3 раза в день, далее 1 раз в день в течение 10 мес. В группе контроля применялась стандартная терапия основного заболевания без применения КД. Проводилась оценка состояния глазного дна (определялось количество микроаневризм, геморрагий, наличие твердых и мягких экссудатов, отека сетчатки). Статистически значимые изменения наблюдались в основной группе после 3-месячного приема препарата, более выраженная динамика наблюдалась спустя 6 мес применения КД. Авторы исследования пришли к выводу, что Докси-Хем® является эффективным средством профилактики и коррекции осложнений СД, обеспечивает длительную ремиссию течения ДР, снижает риск развития осложнений, обусловленных лазеркоагуляцией сетчатки [62]. В данном исследовании наблюдалась прямая зависимость эффективности препарата Докси-Хем® от длительности его применения.

Исследование М.Е.Стаценко и Н.В.Соболевской [64] также показало эффективность КД при комплексной терапии диабетических микроангиопатий. В исследовании принимали участие 65 пациентов с СД 2 с имеющимися микроангиопатиями (непролиферативная ДР, диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии). Пациенты были разделены на 2 группы. В основной группе ($n=35$) помимо лечения основного заболевания применялся КД по 500 мг 3 раза в сутки в течение 24 нед. В группе контроля ($n=30$) проводилась стандартная терапия, КД не применялся. Проводилась оценка различных показателей: исследовались реологические свойства крови, тканевой баланс кислорода, функции почек, состояние глазного дна, выраженность диабетической полинейропатии и качество жизни. В результате было показано, что добавление КД к базисной терапии СД 2 способствует улучшению нарушен-

ных показателей реологических свойств крови (уменьшает вязкость, снижает агрегацию эритроцитов и улучшает их деформационные свойства), нормализации повышенной агрегационной активности тромбоцитов, а также улучшению транскапиллярного обмена кислорода. На фоне приема КД были продемонстрированы улучшение состояния глазного дна у 83% больных, уменьшение числа микроаневризм (у 71,5% больных), сокращение количества и частичное рассасывание интратретинальных кровоизлияний (64,6%), улучшение состояния вен (42,9%), уменьшение отека сетчатки (38,9%), количества и величины мягких экссудатов (40,1%). Ни у одного больного из этой группы не наблюдалось ухудшения состояния глазного дна. Кроме того, улучшались показатели функции почек, торможение прогрессирования диабетической нефропатии, улучшение течения периферической нейропатии и повышение качества жизни. Помимо улучшения биохимических и клинических показателей на фоне применения КД в течение 24 мес наблюдалась положительная динамика физического и психологического компонентов шкалы оценки качества жизни. Полученные данные подтверждают высокую эффективность в отношении сосудистых осложнений и хороший профиль безопасности КД при его длительном применении. КД проявил также хорошую сочетаемость с базисными препаратами для лечения СД [64].

Систематический обзор и метаанализ исследований, проведенных в период с 1973 по 2013 г., и опубликованный в 2015 г., показал, что применение КД вело к уменьшению микроаневризм сетчатки, очагов кровоизлияний и экссудата, а также снижению показателей вязкости цельной крови и плазмы [50]. Сводные статистические данные показали, что применение КД приводит к уменьшению ретинальных микроаневризм ($p=0,01$), ретинальных кровоизлияний ($p=0,02$); экссудатов ($p=0,02$), снижению вязкости крови ($p<0,001$), вязкости плазмы крови ($p=0,01$), уровня холестерина в крови ($p<0,00001$). Результаты показывают, что КД проявляет эффективность при лечении ДР как на местном, так и на системном уровнях [50].

В целом, имеющиеся в настоящее время данные показывают, что КД оказывает положительное воздействие на ранних стадиях ДР и имеет хороший профиль безопасности.

Выводы

1. КД имеет широкий спектр воздействия на звенья патогенеза ДР, что доказано многочисленными экспериментальными исследованиями.
2. КД показал свою эффективность в отношении развития ДР на ранних стадиях, что подтверждается клиническими исследованиями российских и зарубежных авторов. При длительном применении КД доказано улучшение состояния сетчатки (уменьшение числа микроаневризм, уменьшение количества и частичное рассасывание интратретинальных кровоизлияний, улучшение состояния вен, уменьшение отека сетчатки, уменьшение количества и величины мягких экссудатов).
3. При длительном применении препарата КД наблюдается также улучшение ряда других показателей, характеризующих состояние пациентов с СД: нормализация показателей почечной функции, торможение прогрессирования диабетической нефропатии, улучшение течения периферической нейропатии, улучшение реологических свойств крови, нормализация микроциркуляции, повышение качества жизни.
4. Препарат имеет хороший профиль безопасности. Длительное применение препарата Докси-Хем® не имеет значимых побочных эффектов и хорошо сочетается с терапией СД. Это, безусловно, является важным фактором при выборе терапии у пациентов, зачастую имеющих тяжелую сочетанную патологию.

Заключение

Лечение микрососудистых осложнений СД – достаточно сложная задача, требующая системного и мультидисциплинарного подхода. Своевременная диагностика и лечение позволяют избежать или отсрочить наступление тяжелых необратимых осложнений, приводящих к инвалидизации и существенно ухудшающих качество жизни пациентов. Особенно эффективным в борьбе с микрососудистыми осложнениями является применение препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза и способных предотвратить или замедлить возникновение осложнений. Профилактическое применение препарата Докси-Хем® на ранних стадиях ДР патогенетически обосновано, позволяет замедлить темпы ее прогрессирования и улучшить качество жизни больных СД.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. М.: Мед. информ. агентство, 2012. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniia. M.: Med. inform. agentstvo, 2012. [in Russian]
2. Соловьева Г.А. Роль препарата Докси-хем в лечении диабетической ретинопатии. Клиническая офтальмология. 2003; 4 (1): 43–5. / Solov'eva G.A. Rol' preparata Doksi-khem v lechenii diabeticheskoi retinopatii. Klin. oftalmologiya. 2003; 4 (1): 43–5. [in Russian]
3. Stitt AW. Histological and ultrastructural investigation of retinal microaneurysm development in diabetic patients. Brit J Ophthalmol 1995; 79: 362–7.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой, А.Ю.Майорова. Выпуск 8-й. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Iu. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi, A.Iu.Maiorova. Vypusk 8-i. Sakharnyi diabet. 2017; 20 (1S): 1–112. [in Russian]
5. Липатов Д.В., Александрова В.К., Атаршиков Д.С. и др. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2014; 1: 4–7. / Lipatov D.V., Aleksandrova V.K., Atarshchikov D.S. i dr. Epidemiologiya i registr diabeticheskoi retinopatii v Rossiiskoi Federatsii. Sakharnyi diabet. 2014; 1: 4–7. [in Russian]
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). BMJ 1998; 317: 703–13.
7. Wilczynski M, Dziegielewska K. Glycaemic control and microvascular complications in a large cohort of Italian Type 1 diabetic out-patients. Klin Oczna 2005; 107 (10–12): 672–4.
8. Al-Till MI, Al-Bdour MD, Ajlouni KM. Prevalence of blindness and visual impairment among Jordanian diabetics. Eur J Ophthalmol 2005; 15 (1): 62–8.
9. Mensah E, Kohner E. Diagnosis and management of diabetic retinopathy. Topic Endocrinol 2002; 19: 14–8.
10. Olivarius N, Nielsen NV, Andreassen AH. Diabetic retinopathy in newly diagnosed middle-age dandle derly diabetic patients. Prevalence and interrelationship with microalbuminuria and triglycerides. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2001; 239 (9): 664–72.
11. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
12. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R et al. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE).
13. Study Group. Global prevalence and majority risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2012; 35: 556–64.
14. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. Экономические проблемы сахарного диабета в России. Сахарный диабет. 2000; 3: 56–8. / Dedov I.I., Sunstov Iu.I., Kudriakova S.V. Ekonomicheskie problemy sakharnogo diabeta v Rossii. Sakharnyi diabet. 2000; 3: 56–8. [in Russian]
15. Xu J, Wei WB, Yuan MX et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: the Beijing Communities Diabetes Study 6. Retina 2012; 32: 322–9.
16. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001; 414: 813–20.
17. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. Prog Retin Eye Res 2011; 30: 343–58.
18. Simo R, Ballarini S, Cunha-Vaz J et al. Non-traditional systemic treatments for diabetic retinopathy: an evidence-based review. Curr Med Chem 2015; 22: 2580–9.
19. Brunet J, Farine JC, Garay RP et al. Angioprotective action of calcium dobesilate against reactive oxygen species-induced capillary permeability in the rat. Eur J Pharmacol 1998; 358 (3): 213–20.
20. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Semin Immunopathol 2008; 30 (2): 65–84.

21. Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res* 2007; 2007: 95–103.
22. Barber AJ, Antonetti DA, Gardner TW. Altered expression of retinal occluding and glial fibrillary acidic protein in experimental diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 4 (11): 3561–8.
23. Klaassen I, Hughes JM, Vogels IM et al. Altered expression of genes related to blood-retina barrier disruption in streptozotocin-induced diabetes. *Exp Eye Res* 2009; 89 (1): 4–15.
24. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (19): 10836–41.
25. Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression. *FASEB J* 2002; 16 (3): 438–40.
26. Leal EC, Martins J, Voabil P et al. Calcium dobesilate inhibits the alterations in tight junction proteins and leukocyte adhesion to retinal endothelial cells induced by diabetes. *Diabetes* 2010; 59 (10): 2637–45.
27. Lozovskaia EL, Kaplunskii GD, Sapezhinskiy II. Superoxide dismutase activity and photosensitizing properties of 2,5-dihydroxybenzylsulfonate. *Biofizika* 1990; 35 (6): 912–16.
28. Brunet J, Farine JC, Garay RP et al. In vitro antioxidant properties of calcium dobesilate. *Fund Clin Pharmacol* 1998; 12 (2): 205–12.
29. Szabo ME, Haines D, Garay E et al. Antioxidant properties of calcium dobesilate in ischemic reperfused diabetic rat retina. *Eur J Pharmacol* 2001; 428 (2): 277–86.
30. Graber R, Farine JC, Fumagalli I et al. Calcium Dobesilate protects human peripheral blood mononuclear cells from oxidation and apoptosis. *Apoptosis* 1998; 3 (1): 41–9.
31. Nowak M, Wielkoszycki T, Marek B et al. Blood serum levels of vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1), intercellular adhesion molecule (sICAM-1) and endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) in diabetic retinopathy. *Clin Exp Med* 2008; 8 (3): 159–64.
32. Clausen P, Jacobsen P, Rossing K et al. Plasma concentrations of VCAM-1 and ICAM-1 are elevated in patients with Type 1 diabetes mellitus with microalbuminuria and overt nephropathy. *Diabet Med* 2000; 17 (9): 644–9.
33. Schram MT, Stam F, de Jongh RT et al. The effect of calcium dobesilate on vascular endothelial function, blood pressure, and markers of oxidation in obese male smokers: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Atherosclerosis* 2003; 170 (1): 59–72.
34. Aiello LM. Perspectives on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003; 136 (1): 122–135.
35. Campochiaro PA, Hackett SF. Ocular neovascularization: a valuable model system. *Oncogene* 2003; 22 (429): 6537–48.
36. Angulo J, Peir C, Romacho T et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced endothelial proliferation, arterial relaxation, vascular permeability and angiogenesis by dobesilate. *Eur J Pharmacol* 2011; 667 (1–3): 153–9.
37. Yang E, Shim JS, Woo H-J et al. Aminopeptidase N/CD13 induces angiogenesis through interaction with a pro-angiogenic protein, galectin-3. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363 (2): 336–41.
38. Rota R, Chiavari C, Garay RP et al. Reduction of retinal albumin leakage by the antioxidant calcium dobesilate in streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 495 (2–3): 217–24.
39. Michal M, Gotti C. Effect of calcium dobesilate on platelet function. *Thrombosis Res* 1988; 51 (6): 593–605.
40. Skovborg F, Nielsen AV, Schlichtkrull J et al. Blood-viscosity in diabetic patients. *Lancet* 1966; 1 (7429): 129–31.
41. McMillan D. Plasma protein changes, blood viscosity and diabetic microangiopathy. *Diabetes* 1976; 25 (2): 25–33.
42. Barras J, Graf C. Hyperviscosity in diabetic retinopathy treated with Doxium (calcium dobesilate). *Vasa* 1980; 9 (2): 161–4.
43. Ak G, Buyukberber S, Sevinc A et al. The relation between plasma endothelin-1 levels and metabolic control, risk factors, treatment modalities, and diabetic microangiopathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2001; 15 (3): 150–7.
44. Chou JC, Rollins SD, Ye M et al. Endothelin receptor-A antagonist attenuates retinal vascular and neuroretinal pathology in diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 2516–25.
45. Zhong H, Guo L. The plasma levels of endothelin in diabetic retinopathy and their changes after treatment with doxium. *Hunan Yike Daxue Xuebao* 1997; 22 (1): 56–8.
46. Leite EB, Mota MC, Faria de Abreu JR et al. Effect of calcium dobesilate on the blood-retinal barrier in early diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol* 1990; 14: 81–8.
47. Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM et al. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 1591–600.
48. Cuevas P, Outeiriño LA, Angulo J et al. Chronic cystoid macular oedema treated with intravitreal dobesilate. *BMJ Case Reports* 2012; 2012.
49. Feghni M, Farrahi F, Abbaspour M et al. Effect of adding oral calcium dobesilate to laser photocoagulation on the macular thickness in patients with diabetic macular edema: a randomized clinical trial. *Adv Pharm Bull* 2014; 4 (4): 375–8.
50. Zhang X, Liu W, Wu S et al. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *China Life Sci* 2015; 58: 101–7.
51. Ford JA, Lois N, Royle P et al. Current treatments diabetic macular edema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 3: e002269. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-002269
52. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. Effects medical therapies retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363 (3): 233–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1001288
53. Cheung NI, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376 (9735): 124–136. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62124-3
54. Мошетьова Л.К., Воробьева И.В., Алексеев И.Б., Михалева Л.Г. Результаты лечения антиоксидантными и ангиопротекторными препаратами пациентов с диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией при сахарном диабете 2-го типа. *Вестн. офтальмологии*. 2015; 3: 15–21. DOI: 0.17116/oftalma2015131315-21 / Moshetova L.K., Vorob'eva I.V., Alekseev I.B., Mikhaleva L.G. Rezul'taty lecheniia antioksidantnymi i angioprotekturnymi preparatami patsientov s diabeticheskoi retinopatiei i vozrastnoi makuliarnoi degeneratsiei pri sakharnom diabete 2-go tipa. *Vestn. oftal'mologii*. 2015; 3: 15–21. DOI: 0.17116/oftalma2015131315-21 [in Russian]
55. Мошетьова Л.К., Кочергин С.А., Воробьева И.В. и др. Активность ангиотензин-превращающего фермента в слезной жидкости и результаты влияния антигемической и метаболитической терапии на клинко-функциональное и морфологическое состояние сетчатки при сахарном диабете 2 типа у больных с диабетической ретинопатией и сопутствующей гипертонической болезнью. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2013; 3 (13): 31–7. / Moshetova L.K., Kochergin S.A., Vorob'eva I.V. i dr. Aktivnost' angiotenzin-prevrashchaiushchego fermenta v slезnoi zhidkosti i rezul'taty vliianiia antiishemicheskoi i metabolicheskoi terapii na kliniko-funktsional'noe i morfologicheskoe sostoiianie setchatki pri sakharnom diabete 2 tipa u bol'nykh s diabeticheskoi retinopatiei i soputstvuiushchei gipertonicheskoi bolezniu. *Kataraktal'naia i refraktsionnaia khirurgiia*. 2013; 3 (13): 31–7. [in Russian]
56. Flota-Cervera F et al. Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial Evaluate the Lymphagogue Effect and Clinical Efficacy of Calcium Dobesilate in Chronic Venous Disease. *Angiology* 2008; 10 (10): 1–5.
57. Garay RP, Hannaert P, Chiavari C. Calcium Dobesilate in the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Treatments in Endocrinology* [Internet]. Springer Science + Business Media 2005; 4 (4): 221–32.
58. Padilla E, Ganado P, Sanz M et al. Calcium dobesilate attenuates vascular injury and the progression of diabetic retinopathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. Wiley-Blackwell 2004; 21 (2): 132–42. DOI: 10.1002/dmrr.487
59. Suschek C, Kolb H, Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvascular endothelial cells. *Br J Pharmacol* [Internet]. Wiley-Blackwell 1997; 122 (7): 1502–8. DOI: 10.1038/sj.bjp.0701512
60. Javadzadeh A, Ghorbanihaghjo A, Adl I et al. Calcium dobesilate reduces endothelin-1 and highsensitivity C-reactive protein serum levels in patients with diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2013; 19: 62–8.
61. Berthet P, Farine JC, Barras JP. Calcium dobesilate: Pharmacological profile related to its use in diabetic retinopathy. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 631–6.
62. Ходжаев Н.С., Прошина Е.Я., Пожарницкий М.А. Клинический опыт применения ангиопротектора Докси-хем при диабетической ретинопатии. *РМЖ. Клин. офтальмология*. 2003; 4 (3): 129–31. / Khodzhaev N.S., Proshina E.Ja., Pozharitskii M.A. Klinicheskii opyt primeneniia angioprotektora Doksi-khem pri diabeticheskoi retinopatii. *RMZh. Klin. oftal'mologiya*. 2003; 4 (3): 129–31. [in Russian]
63. Оганезова Ж.Г., Егоров Е.А. Применение ангиопротекторов при лечении диабетической ангиопатии: фокус на добезилат кальция. *РМЖ. Клин. офтальмология*. 2015; 4: 201–4. / Oganezova Zh.G., Egorov E.A. Primenenie angioprotektorov pri lechenii diabeticheskoi angiopatii: fokus na dobezilat kal'tsiia. *RMZh. Klin. oftal'mologiya*. 2015; 4: 201–4. [in Russian]
64. Стаценко М.Е., Соболевская Н.В. Эффективность добезилата кальция в комплексной терапии диабетических микроангиопатий. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 70–5. / Statsenko M.E., Sobolevskaya N.V. Effektivnost' dobezilata kal'tsiia v kompleksnoi terapii diabeticheskikh mikroangiopatii. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 70–5. [in Russian]
65. Пономарева А.И., Каменева Е.С., Компаниец О.Г. и др. Добезилат кальция в фармакотерапии микроангиопатий. *Consilium Medicum*. 2012; 10: 126–7. / Ponomareva A.I., Kameneva E.S., Kompaniets O.G. i dr. Dobezilata kal'tsiia v farmakoterapii mikroangiopatii. *Consilium Medicum*. 2012; 10: 126–7. [in Russian]
66. Воробьева И.В., Парфенова Е.В., Меркушенкова Д.А., Макаревич П.И. Результаты анализа патогенетического воздействия лазерного лечения при диабетическом макулярном отеке у больных сахарным диабетом второго типа. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2013; 2 (13): 47–51. / Vorob'eva I.V., Parfenova E.V., Merkushechkova D.A., Makarevich P.I. Rezul'taty analiza patogeneticheskogo vozdeistviia lazernogo lecheniia pri diabeticheskom makuliarnom oteke u bol'nykh sakharnym diabedom vtorogo tipa. *Kataraktal'naia i refraktsionnaia khirurgiia*. 2013; 2 (13): 47–51. [in Russian]

67. Ruiz E, Lorente R, Tejerina T. Effects of calcium dobesilate on the synthesis of endothelium-dependent relaxing factors in rabbit isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 711–6.
68. Minton AZ, Phatak NR, Stankowska DL et al. Endothelin B receptors contribute to retinal ganglion cell loss in a rat model of glaucoma. *PLoS One* 2012; 7: e43199.
69. Mi XS, Zhang X, Feng Q et al. Progressive retinal degeneration in transgenic mice with overexpression of endothelin-1 in vascular endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 4842–51.
70. Yang W, Yu X, Zhang Q et al. Attenuation of streptozotocin-induced diabetic retinopathy with low molecular weight fucoidan via inhibition of vascular endothelium growth factor. *Exp Eye Res* 2013; 115: 96–105.
71. Lameynardie S, Chiavaroli C, Travo P et al. Inhibition of choroidal angiogenesis by calcium dobesilate in normal Wistar and diabetic GK rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 510: 149–56.
72. Vojnikovic B. Hyperviscosity in whole blood, plasma, and aqueous humor decreased by doxium (calcium dobesilate) in diabetics with retinopathy and glaucoma: a double-blind controlled study. *Ophthalmic Res* 1984; 16: 150–62.
73. Guerrini M, Acciavatti A, Pieragalli D et al. A controlled open trial of CD in the treatment of rheological alterations in diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharm Sci* 1985; 7: 1–19.
74. Benarroch IS, Brodsky M, Rubinstein A et al. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 1985; 17: 131–8.
75. Vinazzer H, Hachen HJ. Influence of calcium dobesilate (Doxium) on blood viscosity and coagulation parameters in diabetic retinopathy. *Vasa* 1987; 16: 190–2.
76. Vojnikovic B. Doxium (calcium dobesilate) reduces blood hyperviscosity and lowers elevated intraocular pressure in patients with diabetic retinopathy and glaucoma. *Ophthalmic Res* 1991; 23: 12–20.
77. Guerrini M, Pieragalli D, Acciavatti A et al. Calcium dobesilate, hemorheology, fibrinolysis and endothelium. New perspectives on the prevention of diabetic microangiopathy. *Clinical pharmacological study. Clin Ter* 1989; 129: 271–85.
78. Allain H, Ramelet AA, Polard E, Bentue-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug Safety* 2004; 27: 649–60.
79. Bussolino F, Biffignandi P, Arese P. Platelet-activating factor a powerful lipid autacoid possibly involved in microangiopathy. *Acta Haematol* 1986; 75: 129–40.
80. Hannaert P, Brunnet J, Farine JC, Garay RP. Antioxidant angioprotective actions of calcium dobesilate in diabetic rats. *Int J Angiol* 1999; 8: S2–S4.
81. Ribeiro ML, Seres AI, Carneiro AM et al. Effect of calcium dobesilate on progression of early diabetic retinopathy: a randomised double-blind study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* [Internet]. Springer Science + Business Media 2006; 244 (12): 1591–600. DOI:10.1007/s00417-006-0318-2
82. Lionis C et al. CVI Research Group. Chronic venous insufficiency. A common health problem in general practice in Greece. *Int Angiol* 2002; 21: 86–92.
83. Шлякова А.А. и др. Особенности течения хронической венозной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Новости хирургии*. 2013; 21 (4): 57–61. / Shliakova A.A. i dr. Osobennosti techeniya khronicheskoi venoznoi nedostatochnosti u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa. *Novosti khirurgii*. 2013; 21 (4): 57–61. [in Russian]
84. Dormandy JA. Influence des cellules sanguines et du flux sanguin sur endothelium veineux. *Phlebologie* 1995; 48: 137–40.
85. Farad EM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Reviews* 1998; 78 (1): 53–97.
86. Peschen M et al. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, LFA-1 and VLA-4 in the skin is modulated in progressing stages of chronic venous insufficiency. *Acta Derm Venereol* 1999; 79 (1): 27–32.
87. Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Никитина А.М. Эндотелиальная дисфункция с позиции современной оценки патогенеза варикозной трансформации вен нижних конечностей и возможности ее коррекции. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 10–3. / Stoiko Yu.M., Gudymovich V.G., Nikitina A.M. Endotelial'naia disfunktsiia s pozitsii sovremennoi otsenki patogeneza varikoznoi transformatsii ven nizhnikh konechnostei i vozmozhnosti ee korrektsii. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 10–3. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кольчик Ольга Владимировна – врач-офтальмолог ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А.Семашко»

Немирова Светлана Владимировна – канд. мед. наук, доц. ФГБОУ ВО НижГМА. E-mail: nemirova.info@gmail.com

Петрова Ксения Сергеевна – канд. мед. наук, доц. ФГБОУ ВО НижГМА