

глаз– простая атрофия зрительного нерва. Visus OU=0,03н/к, сохраняется абсолютная центральная скотома. В течение 5 лет наблюдения снижение зрения и дефекты полей зрения сохраняются на прежнем уровне. Ни у одного из заболевших членов семьи не отмечалось улучшения (восстановления) зрения. И, наконец, в правой части родословной было отмечено 5 бесплодных браков, которые можно объяснить тем, что клетки репродуктивной системы в значительной степени зависят от энергетической функции митохондрий. Наши данные совпадают с литературными: мутация мтДНК в нуклеотидной позиции 11778 вызывает наиболее тяжелое течение атрофии зрительного нерва Лебера и дает минимальный процент улучшения зрения (менее 4%).

Выводы

1. У пациентов с одно– или двухсторонней атрофией зрительного нерва необходимо тщательно собирать семейный анамнез и при наличии материнского типа наследования проводить молекулярно-генетическое исследование на наличие мутаций митохондриальной ДНК.

2. Учитывая высокую скорость мутирования мтДНК, молекулярно-генетическое исследование нужно проводить и при обнаружении спорадических случаев атрофии (нейропатии) зрительного нерва с характерной клинической картиной даже при отрицательном семейном анамнезе (т.е. без наследования по материнской линии), если исключены все другие возможные причины атрофии зрительного нерва.

3. Составление родословной и точная постановка диагноза с помощью молекулярно-генетического исследования мтДНК позволяют оптимизировать лечение пациентов (т. е. применять препараты, улучшающие функцию дыхательной цепи митохондрий).

Волкова Э.Г., Богачева А.А.,
Маркина И.М., Экгардт В.Ф., Ковалев В.Ю.,
Алехина Т.В., Орлова Н.С.

АССОЦИАЦИЯ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И УРОВНЕЙ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА ПЛАЗМЫ И СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА, ИБС И АГ

Доказан высокий уровень биохимических и биологических маркеров у больных сахарным диабетом II типа, ИБС и гипертонической болезнью, что предполагает высокий риск неблагоприятного прогноза у этой группы больных.

В последние годы появились работы, подтверждающие положение о том, что генерализованное (хроническое) воспаление является одним из патогенетических механизмов атеросклероза (Mehta I.L., Saldeen T.I. et.al, 1998; Насонов Е.Л., 1999; Nilsson I., Ares M. P. et.al, 2001), а появление маркеров системного воспаления предшествует развитию сердечно – сосудистых осложнений (Ross R., 1999; Ridker D.M., 2000). Маркеры воспаления играют прогностическую роль в развитии осложнений атеросклероза (Насонов Е.Л., 2004). Эти процессы особенно значимы при сочетании сахарного диабета и атеросклероза. В доступной литературе мы не нашли данных о комплексном исследовании маркеров воспаления у данной категории больных, имея в виду наличие этих маркеров как в плазме, так и в слезной жидкости, которая отражает в большей степени локальное поражение атеросклерозом.

Целью исследования явилось изучить взаимосвязь маркеров воспаления и уровня общего холестерина (в плазме и слезной жидкости) у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ИБС и АГ, а так же оценить диагностическую значимость исследования холестерина слезы.

Материалы и методы

Обследовано 58 больных с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, проходивших лечение и обследование в офтальмо – эндокринологическом центре г. Челябинска. Из них 22 (37,9%) мужчины и 36 (62,1%) женщин. Возраст обследуемых от 44 до 71 года, средний возраст пациентов составил $60,9 \pm 0,8$

лет. Состояние компенсации сахарного диабета оценивалось по уровню HbA1c, гликемии постпрандиальной и натощак. Большинство участников исследования, 42 человека (72,4%), находилось в состоянии удовлетворительной компенсации диабета (уровень гликированного гемоглобина <7,5%), у 16 пациентов (27,6%) диабет был в состоянии неадекватной компенсации (уровень HbA1c >7,5%). Из анамнестических данных известно, что 56 человек страдают ишемической болезнью сердца (96,6%), у 100% – выявлена гипертоническая болезнь.

Определение уровней HbA1c, общего холестерина плазмы крови (ОХСП) и слезы (ОХСС) проводилось с использованием стандартным наборов фирмы «HUMAN», СРБ и фибриногена – методом турбометрии протеиновым анализатором «ТУРБОКС» производства «Орион-диагностика», Финляндия; иммунологических показателей плазмы крови и слезы – методом иммунофенотипирования в модификации Сибирияка С.В. с соавт. иммунофлюоресцентным микроскопом И-1. Забор слезы осуществлялся в кувезу для микропроб в количестве 0,5-1,0 мл без дополнительной стимуляции (Сомов Е.Е., Бржеский Б.В., 1994); в лабораторию материал доставлялся в день сбора. Анализ данных производился в биохимической и иммунологической лабораториях ЦНИЛ УГМАДО. Всем пациентам проводилось полное офтальмологическое обследование, а при необходимости уточнения стадии диабетической ретинопатии – флюоресцентная ангиография глазного дна.

Статистический анализ проводился с использованием параметрического критерия Стьюдента и непараметрических критериев Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Критерии включения:

- сахарный диабет 2 типа (средняя длительность 13,2 года) в состоянии адекватной и неадекватной компенсации
- ИБС (стенокардия напряжения II – IV ф.кл.)
- артериальная гипертензия II стадии

Условия приема медикаментов:

- ингибиторы АТФ
- В-адреноблокаторы
- антагонисты кальция
- нитраты

- прием статинов исключен за 1 месяц до исследования

Критерии исключения:

- клинически декомпенсированный сахарный диабет (глюкоза крови натощак $\geq 13,0$ ммоль/л, HbA1c $\geq 12,5\%$)
- постинфарктный кардиосклероз, острый инфаркт миокарда
- менее 6 месяцев после транзиторной ишемической атаки мозга или инсульта
- острые воспалительные заболевания
- ИМТ ≥ 35
- пролиферативная форма диабетической ретинопатии с явлениями фиброза
- диабетическая нефропатия с суточной протеинурией $\geq 1,65$ г/л; креатинин плазмы более 200 мкмоль/л
- ХСН более II «А» стадии и более 3 функционального класса

Результаты

На рис. 1 представлена корреляционная и регрессионная взаимосвязь между содержанием общего холестерина в плазме крови и слезной жидкости. Как показано на рисунке, она имеет линейный характер и восходящую направленность, т. е. при повышении уровня общего холестерина плазмы увеличивается и содержание общего холестерина в слезе. Чувствительность метода определения общего холестерина в слезной жидкости – 83%, специфичность – 98%; прогностическая ценность положительного результата составила 97%, прогностическая ценность отрицательного результата – 10%.

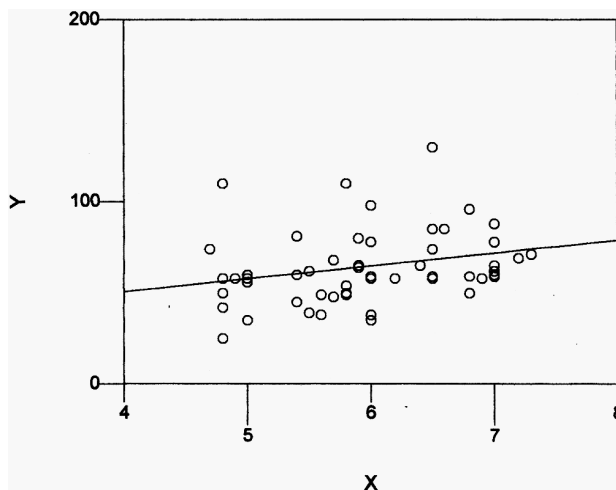


Рисунок 1. Корреляционная и регрессионная зависимость между содержанием ОХСП и ОХСС

В таблице 1 представлен средний (n=58) уровень содержания маркеров воспаления и общего холестерина в плазме крови и слезной жидкости.

Таблица 1. Средний уровень маркеров воспаления и общего холестерина плазмы и слезной жидкости

<u>СРБ</u>	<u>Фибриноген</u>	<u>ЦИК</u>	<u>ОХСП</u>	<u>ОХСС</u>
М ± м	М ± м	М ± м	М ± м	М ± м
13,3±1,4*	5,02±0,8*	133,1±2,5*	6,03 ±0,1*	0,09 ±0,01*
<u>Ig A</u>	<u>Ig M</u>	<u>Ig G</u>		
М ± м	М ± м	М ± м		
5,72 ±0,3*	1,92 ±0,4	12,7 ±0,3*		

Превышающими среднюю физиологическую норму в популяции показателями были: С-реактивный белок, фибриноген, общий холестерин плазмы и слезной жидкости, уровень содержания циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов класса А и G (отмечены знаком «*»).

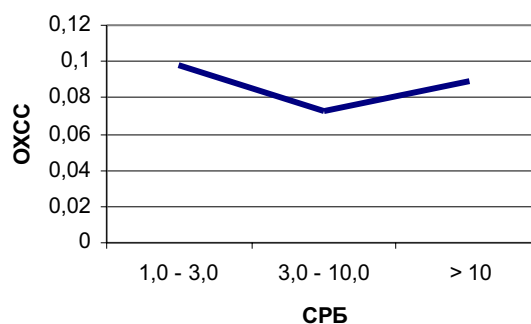
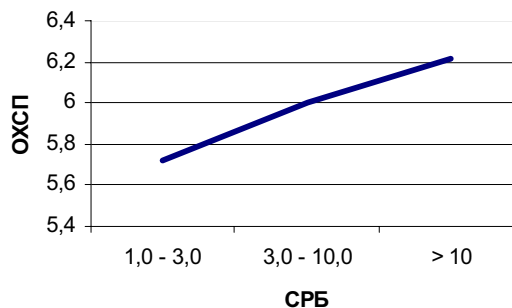
Выявленная взаимосвязь уровней ОХСП и ОХСС с некоторыми маркерами воспаления отображена на следующих графиках.

В зависимости от уровня СРБ пациенты подразделены на три группы: нормальный (1,0-3,0 мг/л), умеренно повышенный (3,0-10,0 мг/л), значительно повышенный (>10 мг/л). Представленная на графике 1 взаимосвязь между уровнем СРБ плазмы крови и уровнем общего холестерина плазмы и слезы отображает, что повышение уровня СРБ сопровождается ростом уровня и ОХСП, и ОХСС, причем достоверно выше был уровень ОХСС у пациентов в группе со значительно увеличенными показателями СРБ в сравнении с группой с умеренным повышением СРБ.

Обследованные пациенты по уровню фибриногена подразделены на три группы: низкий (<4,0 г/л), нормальный (4,0-6,0 г/л), повышенный (>6,0 г/л). Как отображено на графике 2, у пациентов с высоким уровнем фибриногена отмечалось соответственное увеличение уровней общего холестерина в плазме и в слезной жидкости.

Рассматривались 3 группы в зависимости от компенсации по уровню HbA1c: с нормальным уровнем <6,6%; с адекватной компенсацией – от 6,6% до 7,5%, с декомпенсацией >7,5%. По данным исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998) при

уровне HbA1c, превышающем 7,5%, превалируют микрососудистые осложнения диабета; макрососудистые осложнения диабета выявляются уже при уровне HbA1c>6,5%.



* – P <0,05 – между 2 и 3.

График 1. Взаимосвязь уровня СРБ и уровня ОХСП и ОХСС

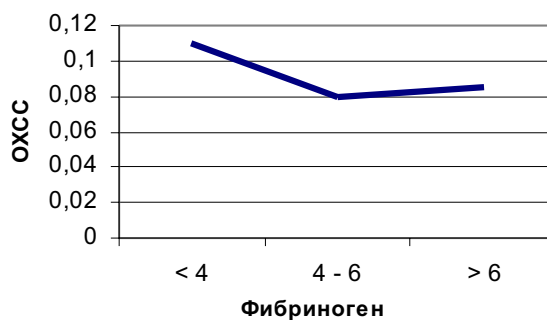
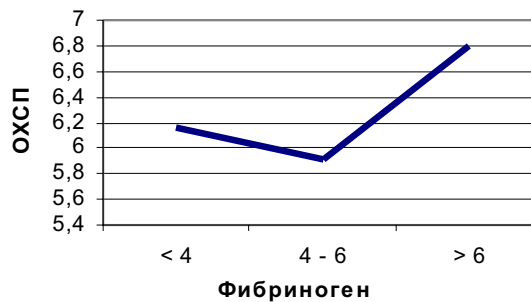
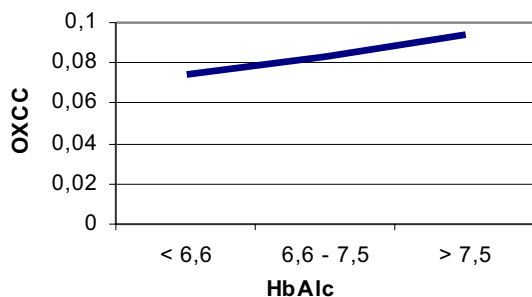
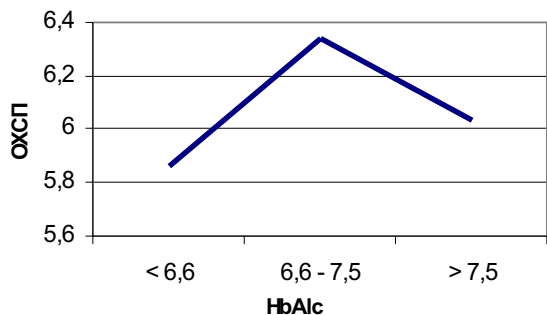


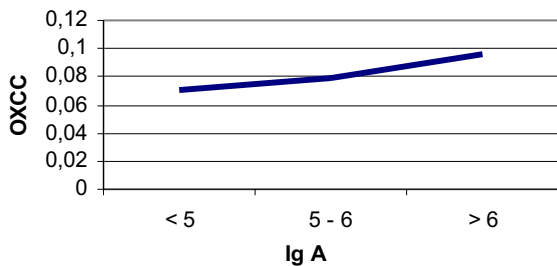
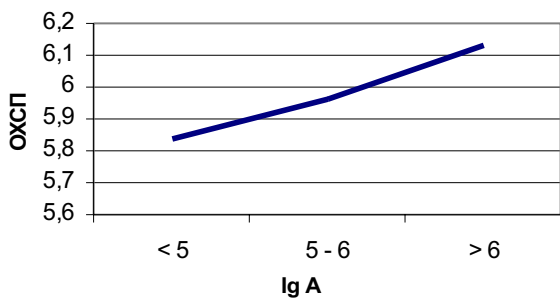
График 2. Взаимосвязь уровня фибриногена с ОХСП и ОХСС

У обследованных нами пациентов повышение уровня гликированного гемоглобина до 7,5% сопровождается значимым ростом общего холестерина плазмы, а достоверное увеличение общего холестерина в слезе наблюдалось при значении гликированного гемоглобина более 7,5%.



* – P < 0,05 – между 1 и 3.
* – P < 0,05 – между 1 и 2

График 3. Взаимосвязь уровня HbA1c и уровня ОХСП и ОХСС



* – P охсс 1-3 < 0,02
* – P < 0,02 – между 1 и 3.

График 4. Взаимосвязь уровня IgA и уровня ОХСП и ОХСС

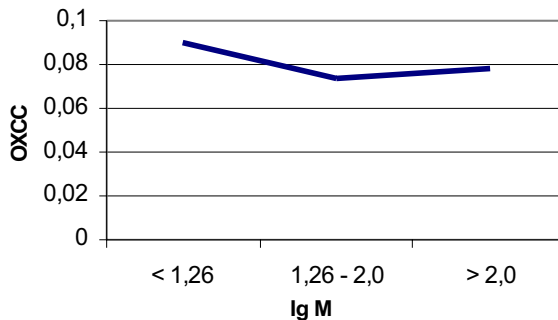
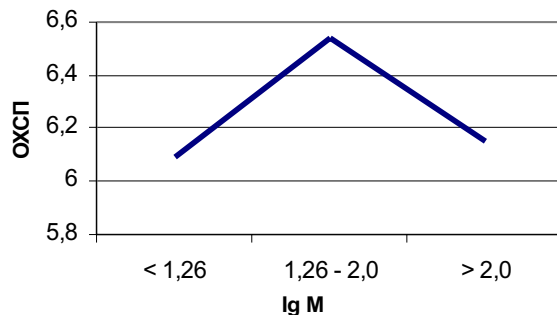


График 5. Взаимосвязь уровня IgM и уровня ОХСП и ОХСС

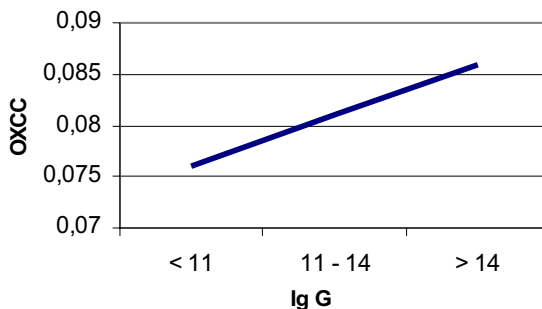
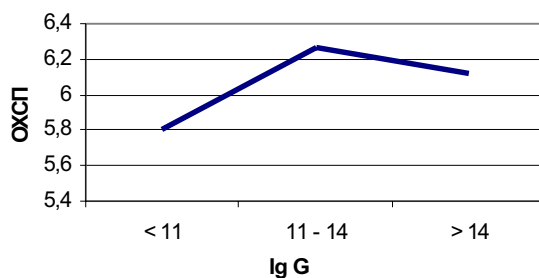


График 6. Взаимосвязь уровня Ig G и уровня ОХСП и ОХСС

На графиках 4-6 отображена зависимость уровня общего холестерина плазмы и слезной жидкости от содержания в плазме IgA, IgM, IgG. Обследованные пациенты по уровню иммуноглобулинов А и G подразделены на группы с нормальными значениями (до 5,0 и до 11,0 г/л, соответственно), умеренно повышенными значениями (от 5,0 до 6,0 г/л и от 11,0 до 14,0 г/л, соответственно) и резко повышенными значениями (более 6,0 г/л и более 14,0 г/л, соответственно). При определении уровня IgM больные