

Е. Л. Сорокин

ЗНАЧЕНИЕ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ МИКРОАНГИОПАТИЙ СЕТЧАТКИ

Хабаровский филиал МНТК "Микрохирургия глаза" (дир. — канд. мед. наук. В. В. Егоров)

Исследованы содержание адреналина, норадреналина, ДОФА в суточной моче и слезной жидкости, а также уровень кортизола в сыворотке крови и слезной жидкости у 108 больных сахарным диабетом с различными стадиями диабетической ангиоретинопатии (39 мужчин и 69 женщин) в возрасте от 41 года до 65 лет (средний возраст $52,8 \pm 2,1$ года) с хорошей (65,7%) и удовлетворительной (34,2%) компенсацией сахарного диабета. Стадия функциональных изменений микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы (МЦРБК) сопровождается преимущественным возрастанием содержания в слезной жидкости норадреналина, в меньшей степени адреналина и умеренным повышением в сыворотке крови уровня кортизола, что имеет компенсаторное значение и направлено на установление оптимального уровня кровоснабжения и транскпиллярного обмена сетчатки в условиях метаболических нарушений, обусловленных сахарным диабетом. Стадия органических изменений МЦРБК характеризуется угнетением активности медиаторного звена симпатико-адреналовой системы на фоне повышения содержания адреналина и кортизола.

Adrenaline, noradrenaline, and DOPA were measured in the urine and lacrimal fluid and hydrocortisone in the serum and lacrimal fluid of 108 patients with different stages of diabetic angioretinopathy (39 men and 69 women) aged 41–65 years (mean age 52 ± 2.1 years) with diabetes of different severity. The stage of functional changes in the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva (MCBBC) is associated with the predominant increase of noradrenaline level in the tears, a lesser increase of adrenaline, and a moderate increase of hydrocortisone in the serum; these changes are compensatory and are aimed at optimizing the blood supply to, and transcapillary metabolism in the retina under conditions of metabolic disorders caused by diabetes mellitus. The stage of organic changes of MCBBC is characterized by depressed activity of the mediator compound of the sympathoadrenal system in the presence of increased concentrations of adrenaline and hydrocortisone.

Диабетическая микроангиопатия сетчатки — многофакторный патологический процесс, формируемый различными патогенетическими звеньями: генетической предрасположенностью, нарушением всех видов обмена и иммунитета. Большое значение в патогенезе заболевания имеют патологические изменения гемомикроциркуляции глаза, которые выражаются образованием микроаневризмов, стазами и тромбообразованиями, повышением проницаемости и атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки [2, 3, 12].

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что у больных сахарным диабетом (СД) появление микроангиопатических и атеросклеротических поражений сосудов в различных органно-тканевых образованиях зависит от функционального состояния симпатико-адреналовой системы (САС), гормонами и медиаторами которой являются катехоламины — адреналин (А) и норадреналин (НА). Основное физиологическое действие их заключается в регуляции сосудистого тонуса, реологических свойств и свертывания крови, капиллярной проницаемости. Помимо этого, катехоламины влияют на все виды обмена: углеводный, жировой, белковый и минеральный, снижая утилизацию глюкозы тканями и стимулируя кетогенез и липолиз [6, 9, 11, 13].

Известно, что сосудистые реакции САС могут опосредоваться также активностью гипоталамо-надпочечниково-эндокринной системы, основным гормоном которой является кортизол, оказывающий так называемое "перmissive действие" на симпатические эффекты, осуществляемое за

счет как увеличения чувствительности адренорецепторов к симпатическим стимулам, так и непосредственного воздействия кортизола на адренергические рецепторы клеток [4].

Принимая во внимание то, что сосудистая система глаза, подчиняясь общебиологическим закономерностям, имеет свои особенности, обусловленные наличием в ней механизмов ауторегуляции, нам представилось целесообразным исследовать значение факторов САС и кортизола в развитии диабетической ретинопатии (ДР).

Целью настоящей работы явилось изучение факторов САС и уровня кортизола в развитии структурно-функциональных нарушений микроциркуляции глаза у больных с ДР.

Материалы и методы

Обследовано 108 больных с диабетической ангиоретинопатией (39 мужчин и 69 женщин). Возраст больных колебался от 41 года до 65 лет (средний возраст $52,8 \pm 2,1$ года). Инсулинзависимый СД имел место у 22 (20,3%), инсулиннезависимый СД — у 86 (79,6%) человек. Хорошая компенсация СД (уровень Hb A_{1c} не превышал 7% согласно рекомендациям американской диабетологической ассоциации) наблюдалась у 71 (65,7%), удовлетворительная (уровень Hb A_{1c} колебался от 7 до 8,5%) — у 37 (34,2%) пациентов.

Всем больным исследовали состояние микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы (МЦРБК) с помощью щелевой лампы "Opton 30 SLM" (Германия) с использованием фотонасадки

"Contax 167mt" при увеличении в 50 раз. Проводили фотографирование микрососудов бульбарной конъюнктивы с последующим измерением диаметра сосудов с помощью специальной калибровочной сетки, подсчетом количества функционирующих капилляров в 1 мм² поля зрения и расчетом микроциркуляторных индексов по баллам [8].

Об изменениях симпатико-адреналовой активности судили по содержанию НА, А и ДОФА в суточной моче [1], используя специфический триоксидоловый метод, разработанный Э. Ш. Шатиной [7].

Одновременно у всех больных в сыворотке крови определяли уровень кортизола радиоиммунным методом на аппарате "Гамма-1" с помощью набора "Стерон-К-125".

Учитывая, что глаз является саморегулирующейся системой, в какой-то степени автономной, мы изучили содержание факторов САС и кортизола в слезной жидкости (СЖ), которое в значительной степени зависит от структурно-функционального состояния адренергических рецепторов, присутствующих в тканях и кровеносных сосудах глазного яблока.

Полученные данные обработаны с помощью компьютерной программы "Vagprog" с расчетом критерия Стьюдента и коэффициентов корреляции.

В качестве контроля были взяты 18 здоровых добровольцев в возрасте 57 ± 2 года.

Результаты и их обсуждение

Наши исследования показали, что у 96,2% больных с ДР имеются функциональные нарушения САС (как организма в целом, так и в регионарной системе органа зрения). Изменения суточной экскреции НА — медиатора САС — и его содержание в СЖ у 35,1% больных проявились повышением, у 24% — понижением, а у 40,5% больных уровень НА находился в пределах нормы. При анализе экскреции А — гормона САС, который синтезируется в основном мозговым слоем надпочечников, — и его содержания в СЖ установлено его повышение у 33,4% больных, понижение у 21,2%, а у 45,4% больных эти показатели не отличались от нормы.

Содержание в сыворотке крови и СЖ кортизола у 62% больных было увеличено, у 16,6% — снижено, у 21,2% — в пределах нормы. Учитывая неоднородность выявленных изменений, мы провели оценку биохимических изменений у больных с ДР в зависимости от тяжести микроциркуляторных нарушений глаза.

В соответствии с состоянием МЦРБК все больные были разделены на 4 группы.

В 1-ю группу (компенсаторная ангиопатия) вошли 38 больных, состояние МЦРБК которых характеризовалось достоверным увеличением числа функционирующих капилляров в 1 мм² поля зрения при незначительных колебаниях калибра сосудов и наличии агрегации эритроцитов лишь в капиллярах и мелких венах. Офтальмоскопически видимых изменений здесь не было, но при проведении флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГ) у всех больных выявлено замедле-

ние венозной перфузии, что соответствовало не-пролиферативной стадии ДР (ДР-I по классификации E. Kohner и M. Porta, 1990 г.) [10].

2-ю группу (атоническая ангиопатия) составили 29 больных, у которых отмечено расширение всех сосудов МЦРБК с одновременным уменьшением числа капилляров в 1 мм² поля зрения, появлением агрегации эритроцитов в венах среднего калибра, наличием единичных очагов липоидоза и периваскулярного отека. Хотя офтальмоскопические признаки ангиопатии глазного дна у 1/3 больных отсутствовали, но при ФАГ у всех пациентов наблюдались расширение аваскулярной зоны макулы, единичные ретинальные микроаневризмы и явления венозного стаза, что также соответствовало не-пролиферативной стадии ДР (ДР-I).

В 3-ю группу (застойная ангиопатия) вошли 20 больных, ведущими признаками нарушений МЦРБК у которых являлись достоверное расширение калибра венул, резкая их извитость с явлениями стаза и микроаневризмами, разлитым периваскулярным отеком, точечными геморрагиями и полями запустевания капилляров, выраженным сладжированием эритроцитов. У 75% пациентов имелись явные офтальмоскопические признаки диабетической микроангиопатии сетчатки, а у 45% определялись небольшой отек макулы, липидные экссудаты и точечные геморрагии (пре-пролиферативная ДР — ДР-II).

4-ю группу (ишемическая ангиопатия) составили больные (21 человек) МЦРБК у которых характеризовалось выраженной вазоконстрикцией артериол на фоне сохранившихся явлений венозного стаза с наличием ишемических зон, тотальным сладжированием эритроцитов, появлением артериоловенозных шунтов. Почти у всех больных офтальмоскопически выявлялись диффузный отек макулы, ишемические зоны сетчатки, ретинальные геморрагии, в 19% случаев — явления глиоза диска зрительного нерва и новообразованные сосуды в сетчатке (пре- и пролиферативная ДР — ДР-II и ДР-III).

Полученные биохимические данные об изменениях САС и уровня кортизола при различных стадиях изменений МЦРБК у больных с ДР обобщены и представлены в таблице.

Из таблицы видно, что у больных с компенсаторной и атонической ангиопатиями (1-я и 2-я группы) среднегрупповое значение экскреции НА с мочой превышало показатель контроля на 18,3 и 26,6%, значение экскреции А — на 11,6 и 21,2% соответственно. Экскреция ДОФА с мочой при этих стадиях патологического процесса у одной части больных (66,6%) имела тенденцию к повышению до $262,4 \pm 13,8$ нмоль/сут (при норме $249,5 \pm 15,6$ нмоль/сут), у другой (33,3%) была снижена до $197,7 \pm 10,8$ нмоль/сут.

У всех больных 1-й и 2-й групп отмечено повышение уровня кортизола в сыворотке крови. Биохимические исследования СЖ показали, что у больных в стадии компенсаторной и атонической ангиопатии высокий уровень катехоламинов в моче и кортизола в сыворотке крови, как правило, сочетался с повышенным их содержанием в СЖ. В этот период наблюдений концентрация НА в СЖ составила $6,8 \pm 0,3$ и $7,5 \pm 1,2$ нмоль/мл, концентрация

Стадия ангиопатии	Число больных (глаз)	Биохимические показатели мочи				Кортизол сыворотки крови, нмоль/л	Биохимические показатели СЖ, нмоль/мл				
		НА, нмоль/сут	А, нмоль/сут	коэффициент А/НА	ДОФА, нмоль/сут		НА	А	коэффициент А/НА	ДОФА	кортизол
Контроль	18 (36)	80,1 ± 3,1*	25,2 ± 1,3*	0,31	249,5 ± 15,6	661,2 ± 6,3*	3,65 ± 0,2*	2,2 ± 0,05	0,61 ± 0,08*	13,0 ± 0,6*	14,1 ± 0,4*
Компенсаторная	38 (76)	94,8 ± 5,8*	28,1 ± 2,4*	0,29	262,4 ± 13,8*	689,8 ± 5,2*	6,8 ± 0,3**	3,7 ± 0,04*	0,5 ± 0,05	13,3 ± 1,0*	16,1 ± 0,5*
Атоническая	29 (58)	101,4 ± 11,4*	30,5 ± 5,3*	0,31*	197,7 ± 10,8*	676,6 ± 14,3*	7,5 ± 1,2*	3,9 ± 0,07*	0,52 ± 0,03*	4,6 ± 0,6*	22,6 ± 0,7*
Застойная	20 (40)	60,5 ± 6,9*	34,1 ± 3,6*	0,56*	117,6 ± 27,1*	693,4 ± 5,9*	2,4 ± 0,6**	2,9 ± 0,5*	1,7 ± 0,08*	2,3 ± 0,7*	25,2 ± 1,0*
Ишемическая	21 (42)	48,6 ± 1,5	32,8 ± 2,1	0,67*	122,5 ± 19,6	446,2 ± 6,5	1,34 ± 0,01	2,6 ± 0,03	2,94 ± 0,07	1,9 ± 0,007	18,1 ± 0,05

Примечание. * — достоверность различий с контролем ($p < 0,01$), ** — достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

А — $3,7 \pm 0,04$ и $3,9 \pm 0,07$ нмоль/мл, уровень кортизола — $16,1 \pm 0,5$ и $22,6 \pm 0,7$ нмоль/мл соответственно, что достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,01$).

Результаты математического анализа свидетельствуют о том, что у больных в стадии компенсаторной и атонической ангиопатии наблюдалась прямая корреляционная связь между содержанием НА в суточной моче и СЖ ($r = +0,56$), уровнем кортизола и калибром артериол бульбарной конъюнктивы ($r = +0,64$), уровнем кортизола и числом функционирующих капилляров ($r = +0,76$), уровнем кортизола и числом микроаневризм в стадии атонической и застойной ангиопатии ($r = +0,68$; $r = +0,7$).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что на функциональных стадиях изменений микрососудов глаза активация факторов САС и гипофизарно-надпочечниковой системы носит компенсаторный характер и направлена на увеличение кровотока и доставку энергетических и пластических веществ к сетчатке и тканям глазного яблока в ответ на метаболические нарушения в организме.

При усугублении микроциркуляторных расстройств у больных с ДР 3-й и 4-й групп (застойная и ишемическая ангиопатии) экскреция А с мочой сохраняется на высоких цифрах (выше контрольных значений на 35,6 и 30,4% соответственно; $p < 0,01$), экскреция НА снижается, достигая 75,6 и 60,7% от контроля соответственно ($p < 0,01$). Уровень кортизола в сыворотке крови у большинства больных (55,5%) оставался повышенным, у 11,1% был в пределах нормы и у 33,3% (преимущественно при ишемической ангиопатии) — пониженным.

Отмечалась выраженная тенденция к снижению резервных возможностей этой нейрогуморальной системы, которую достоверно подтверждают низкие значения экскреции ДОФА с мочой ($177,6 \pm 27,1$ и $122,5 \pm 19,6$ нмоль/сут против $249,5 \pm 15,6$ нмоль/сут в контроле; $p < 0,01$).

Региональная активность факторов САС и кортизола у больных с застойной и ишемической ан-

гиопатиями характеризовалась снижением содержания в СЖ НА на 41,6 и 76,6%, ДОФА на 76,9 и 85,3% на фоне повышенного содержания А (на 35 и 20% соответственно; $p < 0,01$) и кортизола (на 79,2 и 28,5% соответственно; $p < 0,01$).

Результаты исследований, характеризующие корреляционную зависимость выявленных биохимических изменений от нарушений микроциркуляции бульбарной конъюнктивы глаза, показали, что при застойной и ишемической ангиопатиях калибр артериол в МЦРБК обнаруживал достоверную связь с содержанием А в моче и СЖ ($r = -0,67$; $r = -0,69$), а также с повышенным содержанием кортизола в сыворотке крови ($r = -0,71$), степенью внутрисосудистой агрегации эритроцитов ($r = +0,61$), с содержанием в СЖ А и кортизола ($r = +0,66$; $r = +0,74$ соответственно).

Результаты клинико-биохимических исследований и корреляционного математического анализа подтверждают значение факторов САС и кортизола в формировании органических сосудистых изменений глаза при СД. При этом механизм патологического участия катехоламинов и кортизола в микроциркуляторных нарушениях глаза, очевидно, связан как с непосредственным их сосудоповреждающим действием, так и опосредованно с метаболическими сдвигами. Известно, что А и кортизол при их избытке подавляют экскрецию инсулина, увеличивают содержание в крови общих липидов, триглицеридов, токсичных продуктов ПОЛ, которые являются инициаторами сосудистых осложнений СД в различных органно-тканевых системах [4, 5].

Из этого следует, что при лечении больных с ДР, вероятно, необходимо проводить нормализацию нейрогуморальных сдвигов путем назначения в стадии функциональных изменений адаптогенов типа экстракта гликозидов женьшеня и элеутерококка, повышающих уровень физиологической адаптации организма еще до включения общей адаптационной стресс-реакции (И. В. Дардымов. Женьшень и элеутерококк. — М., 1976). В стадии органических изменений, возможно, показан прием препаратов адренолитического действия типа

обзидана, тропифена, циннаризина, а также эндо-вазального гелий-неонового лазерного излучения.

Выводы

1. При диабетических микроангиопатиях глаза имеются изменения факторов САС и кортизола, с которыми связаны выраженность и направленность микроциркуляторных нарушений глаза.

2. Стадия функциональных изменений МЦРБК сопровождается преимущественным возрастанием содержания в СЖ НА, в меньшей степени А и умеренным повышением в сыворотке крови уровня кортизола. Выявленные изменения имеют, вероятно, компенсаторное значение и направлены на установление оптимального уровня кровоснабжения и трансапикалярного обмена сетчатки в условиях метаболических нарушений, обусловленных СД.

3. Стадия органических изменений МЦРБК характеризуется угнетением активности медиаторного (НА) звена САС на фоне повышения содержания А и кортизола, с которыми связаны такие патологические проявления микроциркуляторных параметров, как уменьшение числа функционирующих капилляров, трансформация артериол и снижение реологических свойств крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В. Н., Чугунов В. С. Симпатико-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека. — М., 1985.
2. Винецкая М. И., Дудникова Л. К., Смирнова Н. Б., Ширяева Л. И. // Съезд офтальмологов России, 6-й: Тезисы докладов. — М., 1994. — С. 130.
3. Кашинцева Л. Т. и др. // Офтальмол. журн. — 1988. — № 4. — С. 193.
4. Копина М. Н., Вебер В. Р., Осмоловский В. С. // Здоровоохран. Казахстана. — 1988. — № 7. — С. 34.
5. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М., 1984.
6. Чандрасекар-Редди К. М., Балаболкин М. И., Стоилов Л. Д. // Пробл. эндокринологии. — 1994. — № 6. — С. 13–14.
7. Шатлина Э. Ш., Кислова З. М., Софиева И. Э. Методы исследования некоторых гормонов и медиаторов. — М., 1965.
8. Шульпина Н. Б. и др. // Вестн. офтальмол. — 1979. — № 4. — С. 47–52.
9. Cryer P. E., Silverberg A. B., Santiago J. V., Shah S. P. // Amer. J. Med. — 1978. — Vol. 64. — P. 407–416.
10. Kohner E. M., Porta M. // Diabetic Annual / Eds K. G. M. M. Albert, L. D. Krall. — Amsterdam, 1990. — Vol. 5.
11. Shah S. D., Tae T. F., Clutter W. E., Cryer P. E. // Amer. J. Physiol. — 1984. — Vol. 247. — P. 380–384.
12. Shulze D. et al. // Folia ophthalmol. — 1986. — Vol. 11, N 3. — P. 183–185.
13. Zadik Z., Kaune R., Kappy M. et al. // Diabetes. — 1980. — Vol. 29. — P. 655.

Поступила 11.02.98

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 617.7-02:616.379-008.641-089.844:615.832.9.03

Т. М. Миленская, Е. Г. Бессмертная, И. И. Дедов

КРИОКОАГУЛЯЦИЯ И СКЛЕРОПЛАСТИКА ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В Эндокринологическом научном центре РАМН проведено лечение 72 больных инсулинзависимым сахарным диабетом. Средний возраст пациентов составлял 28,5 года, длительность сахарного диабета — от 12 лет до 31 года. В основном это были пациенты с декомпенсацией сахарного диабета и резкими колебаниями гликемии в течение суток. Средний уровень гликированного гемоглобина у этих пациентов составил $10,6 \pm 4,9\%$. 48 больным (64 глаза) с грубыми пролиферативными изменениями на глазном дне, ростом новообразованных сосудов в стекловидном теле и частыми повторными кровоизлияниями в стекловидное тело применяли трансконъюнктивальную криокоагуляцию. 24 больным (46 глаз) с грубыми экссудативно-пролиферативными изменениями на глазном дне, частичной тракционной отслойкой сетчатки проводили склеропластику заднего полюса и трансклеральную криокоагуляцию. После проведения трансконъюнктивальной криокоагуляции у 18 из 48 пациентов отмечали улучшение зрения на следующий день после вмешательства. Объективно у них было отмечено уменьшение помутнения в стекловидном теле. У 29 (60,4%) больных через 1,5–2 мес наблюдали значительное рассасывание помутнений в стекловидном теле, из них у 21 (43,7%) пациента отмечено обратное развитие пролиферативной ткани, запускание новообразованных сосудов. Острота зрения повысилась от 0,01–0,05 до 0,1–0,3 и сохранялась стабильной длительный период (от 2 до 24 мес). В ранний после-

Seventy-two patients with insulin-dependent diabetes mellitus were treated at Endocrinology Research Center. The mean age of patients was 28.5 years, duration of diabetes 12–31 years. The majority of patients presented with decompensated diabetes and drastic 24-h fluctuations of glycemia. Mean level of glycated hemoglobin in these patients was $10.6 \pm 4.9\%$.

Transconjunctival cryocoagulation was carried out in 48 patients (64 eyes) with coarse proliferative changes in the fundus oculi, growth of new vessels into the vitreous, and frequent repeated hemorrhages into the vitreous. Posterior pole scleroplasty and transscleral cryocoagulation were carried out in 24 patients (46 eyes) with coarse exudative proliferative changes in the fundus oculi and partial traction detachment of the retina.

Vision improved the next day after transconjunctival cryocoagulation in 18 patients out of 48. Objectively, vitreous opacity decreased. In 29 (60.4%) patients vitreous opacities notably resolved after 1.5–2 months; in 21 (43.7%) of these patients regressive development of proliferative tissue and devastation of new vessels were observed. Visual acuity improved from 0.01–0.05 to 0.1–0.3 and stabilized at this level for 2–24 months.

No complications were observed during the early postoperative period after transscleral cryocoagulation and posterior