

## ПРИМЕНЕНИЕ ФЕНОФИБРАТА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕТЧАТКИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

© Ф. Е. Шадричев, Н. Н. Григорьева, Е. Б. Шкляров, О. Я. Крянева

Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр

✧ Диабетическая ретинопатия продолжает оставаться наиболее частой причиной слепоты у лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах. Одним из основных факторов риска, оказывающим значительное влияние на возникновение и прогрессирование диабетических изменений сетчатки у больных сахарным диабетом является дислипидемия. Однако данные об эффективности гиполипидемической терапии как средства профилактики развития клинически значимых диабетических изменений сетчатки долгое время оставались противоречивыми. Исследование FIELD показало высокую эффективность фенофибрата в плане снижения риска макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа (в том числе и ретинопатии). Цель данной работы в оценке влияния терапии фенофибратом на состояние сетчатки у больных сахарным диабетом 2 типа.

✧ **Ключевые слова:** дислипидемия; фенофибрат; диабетическая ретинопатия; макулярный отек; лазерная коагуляция сетчатки.

Основным способом предотвращения слепоты вследствие сахарного диабета продолжает оставаться лазерная коагуляция сетчатки. После завершения в начале 1990-х годов больших многоцентровых исследований DRS — ETDRS (которые и в настоящее время считаются классическими) были сформулированы основные показания и варианты лазерных вмешательств [1, 2, 4, 8–10, 12–15]. В последующие годы предложенные этими исследованиями методики лазерного лечения значительных изменений не претерпели. В основном работы, проводимые в этой области, сводились к модификациям методик DRS — ETDRS, направленных на уменьшение различных побочных эффектов лазерного воздействия. С появлением методов интравитреального введения кристаллических кортикостероидов и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста их стали сочетать с различными вариантами лазерных вмешательств. Не оправдав надежды (в плане изолированной терапии), введение кристаллических кортикостероидов или ингибиторов ангиогенеза в стекловидное тело в настоящее время активно применяется как способ комбинированного лечения вместе с лазерной коагуляцией, имеющий значительно большую эффективность [1, 4]. Более 40 лет прошло с момента опубликования первых результатов по лечению диабетической ретинопатии с помощью коагуляции сетчатки, а этот способ

продолжает оставаться основным эффективным вариантом воздействия в арсенале офтальмолога [5, 32]. Однако понимание того, что лазерное лечение обладает серьезными побочными эффектами, которые могут оказывать значительное влияние на зрительные функции, стимулирует поиск новых способов профилактики слепоты вследствие сахарного диабета. Одним из таких направлений является коррекция нарушений липидного обмена.

В 1959 году W. F. van Eek высказал предположение о влиянии нарушений липидного обмена на возникновение и прогрессирование диабетических поражений сетчатки (впоследствии это было подтверждено F. H. Kissebah с соавторами) [11, 24]. Позднее были проведены различные исследования, в которых детально оценивали липидный профиль и его связь с наличием и прогрессированием диабетической ретинопатии. Анализируя данные этих исследований, можно увидеть, что в большинстве случаев при наличии макулярного отека, пролиферативной диабетической ретинопатии или прогрессирования диабетических изменений сетчатки наблюдался высокий уровень триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в отношении же других показателей липидного обмена данные оставались противоречивыми.

Так, в PEDCS<sup>1</sup> в течение 10 лет наблюдали за 589 больными сахарным диабетом 1-го типа (состо-

<sup>1</sup> PEDCS — Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (Питтсбургское эпидемиологическое исследование осложнений диабета).

яние сетчатки оценивалось при помощи стереофотографий по шкале Airlie House). Было выявлено, что факторами прогрессирования диабетической ретинопатии являются высокий уровень диастолического артериального давления, гликированного гемоглобина, ТГ, ЛПНП и фибриногена [31].

В WESDR<sup>2</sup> было выявлено, что у больных сахарным диабетом 1-го типа с увеличением тяжести ретинопатии и числа «твердых» экссудатов отмечается и нарастание уровня общего холестерина (при этом у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа такой тенденции не наблюдалось). Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при различных стадиях ретинопатии значимо не отличался. Для достижения компенсации диабета исследователями было предложено добиваться нормализации не только уровня гликемии и артериального давления, но и показателей липидного обмена [25].

В работах R. Miscoli с соавторами (1987) был оценен липидный профиль (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, аполипопротеины А и В), уровень глюкозы крови, гликированного гемоглобина у 68 больных сахарным диабетом 1-го типа. По результатам флюоресцентной ангиографии выделили несколько групп от отсутствия диабетических изменений сетчатки до пролиферативной ретинопатии. Были отмечены различия между группами в отношении общего холестерина (ОХ), ЛПНП и ЛПВП/ЛПНП, что позволило авторам сделать вывод, что с нарастанием тяжести ретинопатии увеличивается уровень ОХ и уменьшается соотношение ЛПВП/ЛПНП [27].

В исследовании T. L. Dogan с соавторами (1982) оценивался уровень холестерина, ТГ и липопротеинов при различных стадиях диабетического поражения сетчатки у больных сахарным диабетом 1-го типа. Отмечено, что при пролиферативной диабетической ретинопатии уровень холестерина, ТГ и ЛПНП достоверно выше, чем при фоновой ретинопатии или ее отсутствии. Уровень ЛПВП был одинаковым во всех группах наблюдения [7].

В 1984 г. R. Mohan с соавторами, обследовав 50 больных с сахарным диабетом 2-го типа (25 без ретинопатии и 25 с макулопатией) и 25 здоровых добровольцев, выявили, что в группе с макулопатией уровень ОХ и ЛПНП был достоверно выше. А в группе с сахарным диабетом без ретинопатии и здоровых добровольцев показатели были одинаковы [29].

В исследовании DCCT<sup>3</sup> обследовали 1441 больного сахарным диабетом 1-го типа, разделенных на

две группы — без признаков диабетического поражения сетчатки и с непролиферативной ретинопатией, в каждой из которых выделили две подгруппы с интенсивным и традиционным гликемическим контролем. Была отмечена положительная связь между высоким уровнем ЛПНП и соотношения ОХ/ЛПВП с клинически значимым макулярным отеком. При этом нормализация уровня гликированного гемоглобина хотя и уменьшила частоту развития клинически значимого макулярного отека, однако, влияния дислипидемических изменений оставались высокими и значимыми [28].

T. J. Lyons с соавторами (2004) в подисследовании DCCT — EDIC<sup>4</sup>, проанализировав данные 988 больных сахарным диабетом 1-го типа, выявили положительную корреляцию тяжести ретинопатии с уровнем ТГ, ЛПНП (малых и средних размеров) и отрицательную корреляцию с уровнем ЛПВП. Зависимости от значений аполипопротеина А1, липопротеина (а) и подверженности ЛПНП окислению не было получено, данные были схожими при разных стадиях диабетического поражения сетчатки [26].

В исследованиях S. Hadjadj с соавторами (2004) было отмечено, что повышение уровня ТГ является независимым фактором риска развития и прогрессирования нефропатии и ретинопатии. В данной работе было обследовано 297 больных сахарным диабетом 1 типа (из них 60 % пациенты без признаков диабетического поражения сетчатки, 16 % с фоновой, 13 % с препролиферативной и 11 % с пролиферативной ретинопатией), период наблюдения составил 7 лет. Высокий уровень ТГ наблюдался среди пациентов, у которых произошло прогрессирование ретинопатии. Остальные показатели, в том числе липопротеин (а), не выходили за пределы нормальных значений [20].

R. Chopra с соавторами (2007) было отмечено, что среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с ретинопатией наблюдается статистически достоверный высокий уровень липопротеина (а). В основной группе (100 больных с выявленными изменениями сетчатки диабетического генеза) уровень липопротеина (а) составил 68,5 мг/дл, в контрольной группе (100 человек без ретинопатии) — 25,1 мг/дл [6].

Данные о том, что высокие значения липопротеина (а) являются значимым фактором риска возникновения и прогрессирования диабетической ретинопатии были подтверждены во многих работах [19, 23, 30].

<sup>2</sup> WESDR — Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy (Висконсинское эпидемиологическое исследование диабетической ретинопатии).

<sup>3</sup> DCCT — Diabetes Control and Complications Trial (Исследование компенсации диабета и его осложнений).

<sup>4</sup> EDIC — Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (Эпидемиологическое исследование по лечению и осложнениям диабета).

В исследовании С. Kim с соавторами группу наблюдений составили 412 больных сахарным диабетом 2-го типа. У больных с пролиферативной диабетической ретинопатией были достоверно более высокие значения липопротеина (а), чем у пациентов без ретинопатии или с ее фоновыми проявлениями [23].

В исследование В. Guerci с соавторами был включен 341 больной сахарным диабетом 1-го типа, тяжесть ретинопатии оценивалась по флюоресцентной ангиографии (123 человека без признаков диабетического поражения сетчатки, 188 с непролиферативной ретинопатией и 30 с пролиферативной диабетической ретинопатией). При наличии сосудистой пролиферации выявлялись высокие значения липопротеина (а) — более 30 мг/дл, артериальная гипертензия, микроальбуминурия и нефропатия [19].

В 2009 году Н. Funatsu с соавторами подтвердили взаимосвязь между высоким уровнем липопротеина (а) и прогрессированием ретинопатии (было обследовано 106 больных с непролиферативной ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа). Всем пациентам выполнялось цветное фотографирование стандартных полей сетчатки. В течение двух лет в 31 % случаев произошло прогрессирование ретинопатии на 2 и более уровня по шкале ETDRS<sup>5</sup>, при этом наблюдалась достоверная корреляция с повышенным уровнем гликированного гемоглобина, систолическим артериальным давлением, липопротеина (а) и фибриногеном [18].

У. Ergün с соавторами (2004) обследовали 100 больных сахарным диабетом 2-го типа без признаков диабетического поражения сетчатки и с различными стадиями ретинопатии. Было выявлено, что в группе с пролиферативной диабетической ретинопатией в отличие от непролиферативной ретинопатии отмечался достоверно более высокий уровень ОХ и креатинина, а показатели липопротеина (а) между группами не отличались [16].

Н. Freyberger с соавторами (1994) исследовали влияние этофибрата на прогрессирование ретинопатии у 11 больных с непролиферативной ретинопатией при сахарном диабете 2-го типа. Период лечения и наблюдения составил 6 месяцев. По окончании лечения в 70 % случаев авторами был отмечен четкий регресс «твердых» экссудатов (по фотографиям сетчатки), из лабораторных показателей — уменьшение уровня ТГ на 30 %, увеличение ЛПВП на 25 % и

уменьшение уровня фибриногена на 12 %. Положительного влияния на микроаневризмы и ретинальные геморрагии отмечено не было [17].

FIELD<sup>6</sup> — в самом масштабном исследовании, посвященном оценке эффективности гиполипидемической терапии как способа уменьшения риска не только макро-, но и микрососудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа, были получены данные (субанализ), что фенофибрат уменьшает потребность в первичном курсе лазерной коагуляции сетчатки в связи с макулопатией на 31 % ( $p = 0,002$ ), в связи с пролиферативной ретинопатией на 30 % ( $p = 0,015$ ). Срок наблюдения за пациентами составил 5 лет. Пациенты, удовлетворявшие критериям включения, были рандомизированы на группы с терапией фенофибратом 200 мг в сутки ( $n = 4895$ ) или назначением аналогичного плацебо ( $n = 4900$ ). В рамках субисследования было показано, что терапия фенофибратом позволяет снизить на 79 % частоту прогрессирования имеющейся диабетической ретинопатии ( $p = 0,004$ ). Очень важно, что благоприятные эффекты фенофибрата проявляются независимо от степени гликемического контроля, уровней липидов в крови и артериального давления [21, 22].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность терапии фенофибратом в плане предотвращения клинически значимых изменений сетчатки у больных сахарным диабетом 2 типа.

## МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Пациенты наблюдались в течение года. При включении в исследование (визит 1), через 6 (визит 2) и 12 (визит 3) месяцев все они проходили полное офтальмологическое обследование с обязательным семипольным стереофотографированием стандартных полей сетчатки и оптической когерентной томографией. Для определения площади макулярного отека и при подозрении на наличие новообразованных сосудов выполнялась флюоресцентная ангиография. При каждом визите производился забор крови для определения основных биохимических показателей.

Фотографирование сетчатки производилось на фундус-камере TRC-50IX фирмы «Topcon» (Япония) с использованием слайд-пленки СТ-precisa (100 ЕД) фирмы «Agfa» (Германия) по стандартной методи-

<sup>5</sup> ETDRS — Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (Исследовательская группа по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии).

<sup>6</sup> FIELD — Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (Исследование влияние фенофибрата на уменьшение [количества] случаев осложнений диабета).

ке ETDRS (1991) [12]. Фотографическое исследование подразумевало изготовление стереопар семи стандартных полей сетчатки для каждого глаза. Для получения высококачественных стереоскопических фотографий добивались мидриаза не менее 6 мм при помощи двукратного закапывания раствора Мидриацила 1 % («Alcon», США) или комбинации его с раствором Ирифрина 10 % («Promed Exports», Индия).

Оптическая когерентная томография выполнялась на аппарате Stratus OCT «Zeiss» (Германия) по протоколу «Fast Macular Thickness» и «Macular Thickness». Оценивались толщина и объем макулярной сетчатки.

Флюоресцентная ангиография выполнялась на фундус-камере TRC 50IX с системой анализа изображения глазного дна «IMAGEnet 2000» «Topcon» (Япония) или Гейдельбергском ретинальном ангиографе HRA-2 «Heidelberg Engineering» (Германия) с использованием 10 % раствора натриевой соли флюоресцеина («Novartis Pharma AG», Швейцария).

#### Критерии включения:

- наличие диабетической ретинопатии до 47-го уровня (включительно) по шкале ETDRS;
- уровень гликированного гемоглобина HbA1c с менее 10,0 %.

#### Критерии исключения:

- наличие пролиферативной или пролиферативной диабетической ретинопатии (53-й и выше уровень по шкале ETDRS);
- наличие клинически значимого макулярного отека;
- перенесенная ранее лазерная коагуляция сетчатки или витрэктомия;
- любые хирургические вмешательства на глазном яблоке в течение 6 месяцев до момента включения в исследование;
- интравитреальное введение кристаллических кортикостероидов или ингибиторов ангиогенеза в анамнезе;
- любые варианты нарушения регуляции внутриглазного давления;
- любая патология сетчатки, маскирующая диабетические изменения;
- изменения оптических сред или состояния зрачка, затрудняющие градацию ретинопатии и стереофотографирование стандартных полей сетчатки;
- терапия гиполипидемическими препаратами в течение 8 месяцев до момента включения в исследование.

Прогрессированием диабетической ретинопатии считался ее переход на следующий уровень по шкале ETDRS. Прогрессированием макулопатии считалось появление клинически незначимого макулярного отека (при его отсутствии на первичном осмотре) или развитие клинически значимого макулярного отека.

Показаниями для проведения лазерной коагуляции сетчатки были:

- появление неоваскуляризации сетчатки или зрительного нерва, подтвержденное при стереофотографировании стандартных полей сетчатки и флюоресцентной ангиографии (панретинальная лазеркоагуляция сетчатки);
- увеличение толщины сетчатки (более 70 микрон) в макулярной зоне, подтвержденное при выполнении оптической когерентной томографии (фокальная или по типу «решетки» лазеркоагуляция сетчатки).

Для статистической обработки использовалась программа SPSS 11.0 для Windows. Анализ данных проводился при помощи t-теста для независимых выборок (тест Стьюдента), однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями, теста хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

В исследование было включено 60 больных сахарным диабетом 2-го типа (35 человек — 70 глаз — основная группа, 25—50 глаз — контрольная группа). Пациенты в основной группе получали фенофибрат<sup>7</sup> в дозировке 200 мг/сут, один раз в день во время одного из основных приемов пищи. Пациенты контрольной группы находились под наблюдением. Всем больным (основной и контрольной групп) рекомендовалось соблюдать диету. В основной группе наблюдалось примерно равное распределение по полу — 48,6 % (17) мужчин и 51,4 % (18) женщин, в контрольной группе преобладали женщины: 76,0 % (19) и 24,0 % (6) соответственно. Длительность сахарного диабета была примерно одинаковой —  $14,13 \pm 7,7^8$  лет в основной группе и  $14,57 \pm 7,3$  лет — в контрольной. По варианту терапии основного заболевания также наблюдалось достаточно равномерное распределение — в основной группе 42,8 % (15) пациентов принимали таблетированные сахароснижающие препараты и 57,2 % (20) больных получали инсулин, в контрольной группе — 52,0 % (13) и 48,0 % (12) соответственно. У большинства пациентов как

<sup>7</sup> «Липантил» 200 мг (Solvay Pharma, Франция). В настоящее время на рынке в Российской Федерации представлен препарат «Трайкор» 145 мг (Solvay Pharma, Франция).

<sup>8</sup> Здесь и далее  $M \pm SD$

Таблица 1

Основные биохимические показатели у пациентов основной и контрольной групп при включении в исследование (визит 1)

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
НbA1c, %	8,20 ± 1,33	8,17 ± 1,11
Общий холестерин, ммоль/л	5,71 ± 1,10	5,75 ± 1,18
Триглицериды, ммоль/л	2,13 ± 1,20	2,02 ± 0,97
ЛПВП, ммоль/л	1,35 ± 0,35	1,45 ± 0,44
ЛПНП, ммоль/л	3,51 ± 0,95	3,43 ± 0,97
ЛПОНП <sup>9</sup> , ммоль/л	1,13 ± 0,52	0,91 ± 0,38
АЛАТ <sup>10</sup> , ед/л	23,82 ± 6,63	23,74 ± 9,39
АСАТ <sup>11</sup> , ед/л	21,50 ± 5,67	20,95 ± 8,39
Общий билирубин, мкмоль/л	9,62 ± 4,23	10,32 ± 4,04
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,89 ± 1,85	2,84 ± 1,17
Непрямой билирубин, мкмоль/л	7,13 ± 3,96	7,09 ± 2,97
Креатинин, мкмоль/л	79,75 ± 15,39	83,58 ± 17,02
СКФ <sup>12</sup> , мл/мин	88,62 ± 30,39	77,48 ± 17,24

основной, так и контрольной группы сахарный диабет был декомпенсирован (средний уровень НbA1c составлял  $8,20 \pm 1,33$  % и  $8,17 \pm 1,11$  % соответственно). Распределение по уровню артериального давления было достаточно равномерным в основной и в контрольной группе — систолическое —  $143,01 \pm 13,26$  мм рт. ст. и  $141,35 \pm 18,05$  мм рт. ст., диастолическое —  $81,10 \pm 6,41$  мм рт. ст. и  $81,31 \pm 12,08$  мм рт. ст., соответственно.

При оценке ретинальных фотографий наблюдалось следующее распределение по стадиям ретинопатии в основной группе (70 глаз) — 18,6 % (13 глаз) — 20 уровень по шкале ETDRS, 41,4 % (29 глаз) — 35 уровень, 20,0 % (14 глаз) — 43 уровень и 20,0 % (14 глаз) — 47 уровень ETDRS. В контрольной группе (50 глаз) также преобладали глаза с фоновыми диабетическими ретинальными изменениями (20 и 35 уровень по шкале ETDRS) — 10,0 % (5 глаз) — 20 уровень, 52,0 % (26 глаз) — 35 уровень, 24,0 % (12 глаз) — 43 уровень и 14,0 % (7 глаз) — 47 уровень ETDRS.

Средняя толщина сетчатки в центре макулярной зоны, по данным оптической когерентной томографии, составила в основной группе  $203,2 \pm 23,9$  мкм, в контрольной —  $199,9 \pm 24,6$  мкм (объем макулярной сетчатки —  $6,86 \pm 0,49$  мм<sup>3</sup> и  $6,90 \pm 0,36$  мм<sup>3</sup> соответственно).

Основные биохимические показатели в основной и контрольной группах представлены в таблице 1.

Как видно из приводимых данных, средние показатели липидного обмена были умеренно повышены у пациентов обеих групп. Достоверных различий в биохимических показателях основной и контрольной группах не наблюдалось.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе основных биохимических показателей на 2-м и 3-м визитах (через 6 и 12 месяцев, соответственно) наблюдалось незначительное снижение уровня гликированного гемоглобина НbA1c как в основной, так и контрольной группе, но сдвиги были статистически недостоверны (табл. 2). При оценке показателей липидного профиля прослеживалась достоверная положительная динамика в плане снижения среднего уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПОНП в основной группе ( $p = 0,001$ ). Отмечалась тенденция к повышению ЛПВП, однако эти данные были недостоверны ( $p = 0,11$ ).

Наблюдалось незначительное увеличение уровня креатинина в основной группе ( $p = 0,046$ ), в то время как в контрольной группе его уровень незначительно понизился ( $p = 0,047$ ). Не было зафиксировано достоверных изменений за период наблюдения в уровне печеночных трансаминаз (АЛАТ и АСАТ) в основной группе ( $p = 0,29$  и  $p = 0,25$  соответственно).

В основной группе не наблюдалось статистически значимых сдвигов по среднему уровню как си-

<sup>9</sup> ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности.

<sup>10</sup> АЛАТ — аланинаминотрансфераза.

<sup>11</sup> АСАТ — аспаргатаминотрансфераза.

<sup>12</sup> СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Динамика основных биохимических показателей и артериального давления у пациентов основной и контрольной групп за время исследования

Показатель	Группа	Номер визита			p
		визит 1	визит 2	визит 3	
HbA1c, %	основная	8,20 ± 1,33	7,95 ± 1,34	7,84 ± 1,00	0,08
	контрольная	8,17 ± 1,11	7,96 ± 1,12	7,65 ± 0,69	0,05
Общий холестерин, ммоль/л	основная	5,71 ± 1,10	4,74 ± 0,93	4,76 ± 1,14	0,001
	контрольная	5,75 ± 1,18	5,39 ± 1,10	5,70 ± 1,25	0,45
Триглицериды, ммоль/л	основная	2,13 ± 1,20	1,41 ± 0,56	1,33 ± 0,50	0,001
	контрольная	2,02 ± 0,97	1,97 ± 1,00	2,09 ± 0,87	0,62
ЛПВП, ммоль/л	основная	1,35 ± 0,35	1,49 ± 0,40	1,54 ± 0,43	0,11
	контрольная	1,45 ± 0,44	1,42 ± 0,41	1,42 ± 0,45	0,82
ЛПНП, ммоль/л	основная	3,51 ± 0,95	2,68 ± 0,99	2,76 ± 1,10	0,001
	контрольная	3,43 ± 0,97	3,26 ± 0,89	3,35 ± 1,02	0,32
ЛПОНП, ммоль/л	основная	1,13 ± 0,52	0,71 ± 0,35	0,72 ± 0,33	0,001
	контрольная	0,91 ± 0,38	0,95 ± 0,48	1,03 ± 0,46	0,2
АЛАТ, ед/л	основная	23,82 ± 6,63	24,90 ± 5,29	25,09 ± 6,73	0,29
	контрольная	23,74 ± 9,39	24,37 ± 9,13	21,32 ± 9,69	0,38
АСАТ, ед/л	основная	21,50 ± 5,67	22,65 ± 4,93	23,20 ± 6,23	0,25
	контрольная	20,95 ± 8,39	21,00 ± 7,11	19,11 ± 6,43	0,37
Общий билирубин, мкмоль/л	основная	9,62 ± 4,23	8,67 ± 3,13	8,75 ± 3,34	0,45
	контрольная	10,32 ± 4,04	9,23 ± 2,98	10,12 ± 4,67	0,61
Прямой билирубин, мкмоль/л	основная	2,89 ± 1,85	2,86 ± 0,86	2,63 ± 0,96	0,77
	контрольная	2,84 ± 1,17	2,58 ± 0,69	2,91 ± 1,42	0,99
Непрямой билирубин, мкмоль/л	основная	7,13 ± 3,96	6,84 ± 3,38	6,05 ± 2,84	0,23
	контрольная	7,09 ± 2,97	6,29 ± 1,93	7,00 ± 3,66	0,69
Креатинин, мкмоль/л	основная	79,75 ± 15,39	92,81 ± 26,52	84,30 ± 28,51	0,046
	контрольная	83,58 ± 17,02	87,21 ± 21,31	79,14 ± 20,22	0,047
СКФ, мл/мин	основная	88,62 ± 30,39	77,65 ± 31,01	86,61 ± 25,93	0,19
	контрольная	77,48 ± 17,24	78,67 ± 18,52	82,42 ± 19,63	0,6
Систолическое давление, мм рт. ст.	основная	143,01 ± 13,26	146,10 ± 22,85	142,37 ± 21,39	0,56
	контрольная	141,35 ± 18,05	146,16 ± 22,73	150,18 ± 25,15	0,03
Диастолическое давление, мм рт. ст.	основная	81,10 ± 6,41	81,15 ± 10,02	81,81 ± 11,11	0,96
	контрольная	81,31 ± 12,0	81,41 ± 13,66	82,13 ± 14,33	0,92

столического, так и диастолического артериального давления ( $p = 0,56$  и  $p = 0,96$  соответственно). В контрольной группе наблюдалось достоверное увеличение систолического давления ( $p = 0,03$ ), в то время как диастолическое оставалось неизменным ( $p = 0,92$ ).

В других показателях не было выявлено статистически значимых сдвигов.

Прогрессирование диабетической ретинопатии за 12 месяцев наблюдения в основной группе наблюдалось на 9 глазах — в 12,8 % случаев (причем на 2 глазах на два шага по шкале ETDRS). Появление неоваскуляризации сетчатки в основной группе зарегистрировано не было. Фокальная (по типу

«решетки») лазеркоагуляция сетчатки по поводу макулярного отека потребовалась на 2 глазах (один человек) в основной группе (2,9 %). Регресс ретинопатии (снижение уровня по шкале ETDRS) выявлялся на 5 глазах (7,1 %).

В контрольной группе прогрессирование диабетической ретинопатии за 12 месяцев наблюдения было выявлено на 14 глазах — в 28,0 % случаев (причем на 2 глазах на два шага по шкале ETDRS, а на 1 на три шага по шкале ETDRS). На 3 глазах (6,0 % — 2 пациента) развилась пролиферативная диабетическая ретинопатия (подтвержденная при выполнении флюоресцентной ангиографии), которая потребовала выполнения панретинальной

Толщина и объем сетчатки в макулярной области до и после назначения терапии фенофибратом

Параметр	Группа	Номер визита			p
		визит 1	визит 2	визит 3	
Толщина, мкм	основная	203,2 ± 23,9	208,3 ± 27,2	202,5 ± 22,7	0,29
	контрольная	199,9 ± 24,6	210,6 ± 28,4	212,7 ± 46,1	0,07
	p	0,52	0,72	0,21	
Объем, мм <sup>3</sup>	основная	6,86 ± 0,49	6,81 ± 0,48	6,79 ± 0,42	0,03
	контрольная	6,90 ± 0,36	6,97 ± 0,37	7,03 ± 0,59	0,08
	p	0,74	0,13	0,048	

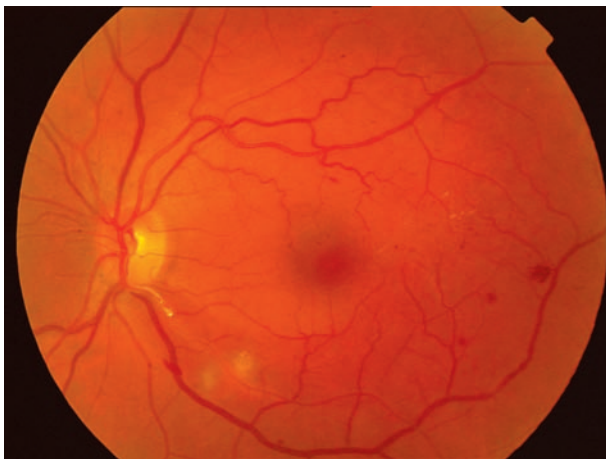


Рис. 1. Цветная фотография левого глаза пациентки из контрольной группы при включении в исследование

лазеркоагуляции сетчатки (рис. 1–4). На всех глазах с развившейся за время исследования сосудистой пролиферацией при первичном осмотре выявлялся 47 уровень ретинопатии по шкале ETDRS. Фокальная (по типу «решетки») лазеркоагуляция сетчатки по поводу макулярного отека потребовалась на 5 глазах (3 пациента) в контрольной группе (10,0 %). Регресс ретинопатии выявлялся на 2 глазах (4,0 %).

При анализе прогрессирования диабетической ретинопатии и макулопатии через 12 месяцев (визит 3) выявлялись следующие факторы риска, отрицательно влияющие на состояние сетчатки: увеличение систолического артериального давления —  $141,41 \pm 13,59$  мм рт. ст. (визит 1) и  $156,14 \pm 25,23$  мм рт. ст. (визит 3) соответственно ( $p = 0,01$ ); высокий средний уровень триглицеридов —  $2,10 \pm 1,13$  ммоль/л и  $1,52 \pm 0,54$  ммоль/л соответственно ( $p = 0,04$ ); высокий средний уровень липопротеинов очень низкой плотности —  $1,14 \pm 0,51$  ммоль/л и  $0,75 \pm 0,33$  ммоль/л соответственно ( $p = 0,04$ ).

При обследовании через 12 месяцев выявлялись статистически достоверные различия между группами пациентов, которым была выполнена лазерная

коагуляция сетчатки и теми, кому лазерное лечение не потребовалось, по следующим показателям: высокий уровень диастолического артериального давления  $96,20 \pm 6,61$  мм рт ст и  $79,32 \pm 11,95$  мм рт ст, соответственно ( $p = 0,002$ ); высокий уровень систолического артериального давления  $175,10 \pm 18,55$  мм рт ст и  $141,07 \pm 20,32$  мм рт ст, соответственно ( $p = 0,004$ ); высокий средний уровень триглицеридов  $2,23 \pm 0,92$  ммоль/л и  $1,61 \pm 0,74$  ммоль/л, соответственно ( $p = 0,008$ ).

При оценке изменений показателей толщины и объема макулярной сетчатки за период исследования в основной и контрольной группах не было получено достоверных различий за исключением динамики объема макулярной сетчатки в основной группе ( $p = 0,03$ ). Однако в контрольной группе наблюдалась тенденция к увеличению этих показателей (табл. 3). Выявлялись достоверные различия в показателях объема макулярной сетчатки между основной и контрольной группами при обследовании на визите 3 ( $p = 0,048$ ).

При сравнении показателей толщины и объема макулярной сетчатки между группами пациентов, которым была выполнена лазерная коагуляция сетчатки, и теми, кому лазерное лечение не потребовалось, выявлялись достоверные различия на 2-м и 3-м визитах. Так, при визите 2 средняя толщина сетчатки в группе лазерного лечения составляла  $241,8 \pm 41,7$  мкм, при визите 3 —  $238,0 \pm 74,3$  мкм, а в группе без показаний к коагуляции —  $204,6 \pm 21,4$  мкм и  $203,2 \pm 25,5$  мкм соответственно ( $p = 0,0001$  и  $p = 0,004$ ). Объем макулярной сетчатки составил  $7,17 \pm 0,23$  мм<sup>3</sup> (визит 2) и  $7,40 \pm 0,73$  мм<sup>3</sup> (визит 3) в группе с лазерной коагуляцией сетчатки,  $6,84 \pm 0,44$  мм<sup>3</sup> (визит 2) и  $6,85 \pm 0,46$  мм<sup>3</sup> (визит 3) в группе без лазерного лечения ( $p = 0,045$  и  $p = 0,004$ ).

## ВЫВОДЫ

Полученные в ходе исследования данные указывают на то, что терапия фенофибратом может быть

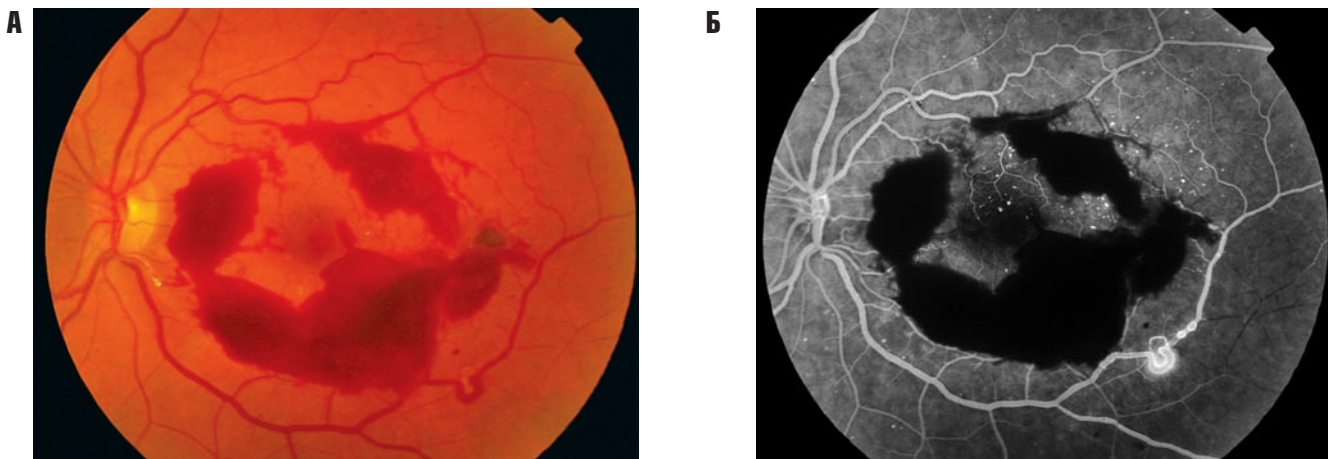


Рис. 2. Цветная фотография (а) и флюоресцентная ангиография (б) того же глаза через 6 месяцев. Обширное преретинальное кровоизлияние и сосудистая петля (симптом  $\Omega$ )

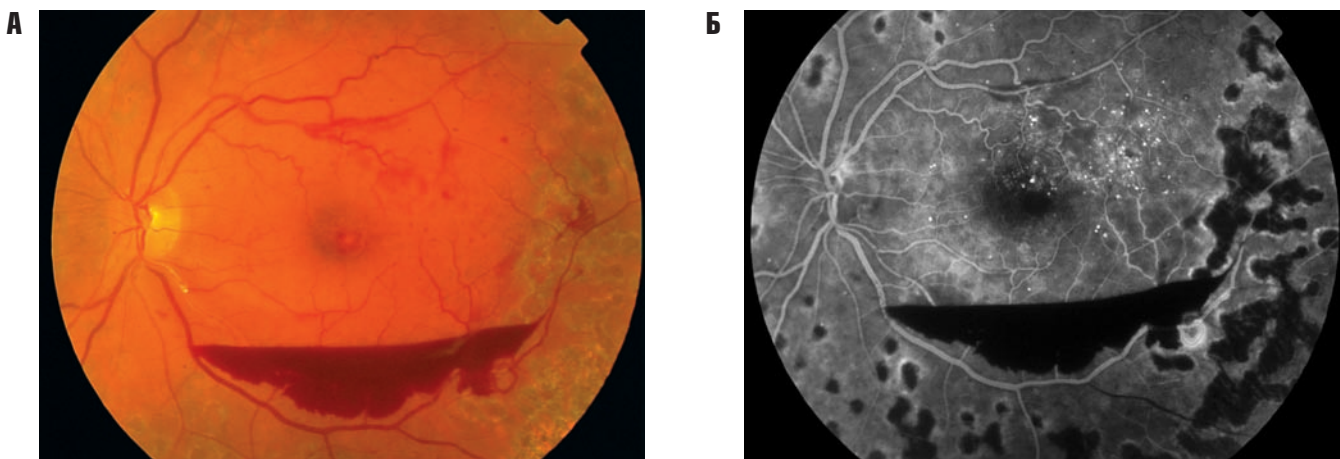


Рис. 3. Цветная фотография (а) и флюоресцентная ангиография (б) того же глаза через 2 месяца после начала лазерного лечения.

Уменьшение преретинального кровоизлияния и калибра сосуда сосудистой петли. Видны пигментированные лазерные коагуляты и значительное количество микроаневризм в заднем полюсе

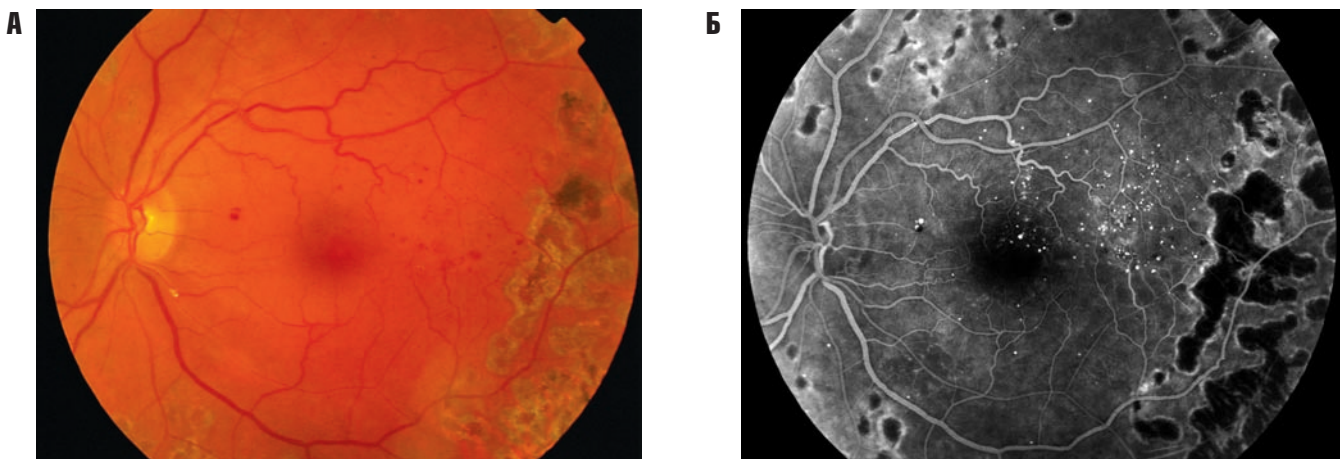


Рис. 4. Цветная фотография (а) и флюоресцентная ангиография (б) того же глаза через 12 месяцев от начала исследования. Преретинальное кровоизлияние полностью рассосалось. Сосудистая петля не определяется. Видны пигментированные лазерные коагуляты, множество микроаневризм в заднем полюсе.

эффективна в плане как нормализации липидного обмена, так и предотвращения развития клинически значимых изменений сетчатки (вторичная профилактика) у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Применение фенофибрата достоверно снижает риск прогрессирования диабетических изменений сетчатки с 28,0 % до 12,8 % ( $p = 0,04$ ) и потребность в лазерном лечении с 16,0 % до 2,9 % ( $p = 0,02$ ).



Значимыми факторами риска прогрессирования диабетической ретинопатии и макулярного отека явились: увеличение систолического артериального давления ( $p = 0,01$ ), высокий средний уровень триглицеридов ( $p = 0,04$ ) и липопротеинов очень низкой плотности ( $p = 0,04$ ).

Значимыми факторами риска прогрессирования диабетической ретинопатии до клинически значимых изменений, нуждающихся в лазерной коагуляции сетчатки, явились: высокое артериальное давление (в большей степени диастолическое —  $p = 0,002$ , чем систолическое —  $p = 0,004$ ) и высокий средний уровень триглицеридов ( $p = 0,008$ ).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е., Лисочкина А. Б. Диабетическая ретинопатия // Клинические рекомендации «Офтальмология — второе издание, исправленное и дополненное» / Под ред. Л. К. Мошетовой, А. П. Нестерова, Е. А. Егорова — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. — С. 186–217.
2. Астахов Ю. С., Шадричев Ф. Е., Лисочкина А. Б. Лазеркоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии // Клиническая офтальмология. — М., 2000. — Т. 1, №1. — С. 15–18.
3. Шадричев Ф. Е., Григорьева Н. Н., Залевская А. Г., Шклярков Е. Б. Дислипидемия и диабетическая ретинопатия // Офтальмологические ведомости. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 31–42.
4. Шадричев Ф. Е. Протокол офтальмологического ведения больных сахарным диабетом // Офтальмологические ведомости. — 2008. — Т. 1, № 2. — С. 54–61.
5. Aiello L., Beetham W., Marios C. B. et al. Ruby laser photocoagulation in treatment of proliferative diabetic retinopathy: preliminary report. In: Symposium on treatment of diabetic retinopathy / Ed. M. Goldberg, S. Fine. — Washington DC, USDHEW Pub. N. 1890. — 1968. — P. 437–463.
6. Chopra R., Saramma J. G., Rebecca A. Lipoprotein(a) as a risk factor for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus // Indian J Ophthalmol. — 2007. — Vol. 55, N 3. — P. 195–198.
7. Dornan T. L., Carter R. D., Bron A. J. et al. Low density lipoprotein cholesterol: an association with the severity of diabetic retinopathy // Diabetologia. — 1982. — Vol. 22. — P. 167–170.
8. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risks factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the diabetic retinopathy study // Arch. Ophthalmol. — 1979. — Vol. 97. — P. 654–655.
9. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report No 8. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings // Ophthalmology. — 1981. — Vol. 88. — P. 583–600.
10. Diabetic Retinopathy Research Group. Report No 14. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy // Int. Ophthalmol. Clin. — 1987. — Vol. 27. — P. 239–252.
11. van Eck W. F. The effect of a low fat diet on the serum lipids in diabetes and its significance in diabetic retinopathy // Am. J. Med. — 1959. — Vol. 27. — P. 196–211.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report No 10 // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 786–806.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report No 9 // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 766–785.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) report No 1 // Arch. Ophthalmol. — 1985. — Vol. 103. — P. 1796–1806.
15. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report No 2 // Ophthalmology. — 1987. — Vol. 94. — P. 761–774.
16. Ergün U. G., Oztüzün S., Seydaoglu G. Lipoprotein (A) levels in type 2 diabetic patients with diabetic retinopathy // Med. J. Malaysia. — 2004. — Vol. 59. — P. 406–410.
17. Freybarger H., Schifferdecker E., Schatz H. Regression of hard exudates in diabetic background retinopathy in therapy with etofibrate antilipemic agent // Med. Klin. — 1994. — Vol. 89. — P. 594–597.
18. Funatsu Y., Shimizu E., Noma H. et al. Association between serum lipoprotein (a) level and progression of non-proliferative diabetic retinopathy in Type 2 diabetes // Acta Ophthalmol. — 2009. — Vol. 87, N. 5. — P. 501–505.
19. Guerci B., Meyer L., Sommer S. et al. Severity of diabetic retinopathy is linked to lipoprotein (a) in type 1 diabetes // Diabetes Metab. — 1999. — Vol. 25. — P. 412–418.
20. Hadjadj S., Duly-Bouhanick D., Bekherras A. et al. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patient with type 1 diabetes // Diabetes Metab. — 2004. — Vol. 30. — P. 43–51.
21. Keech A. C., Mitchell P., Summanen P. A. et al. FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 1687–1697.
22. Keech A. C., Simes R. J., Barter P. et al. FIELD study investigators. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1849–1861.
23. Kim C. H., Park H. J., Park J. Y. et al. High serum lipoprotein (a) levels in Korean type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 2149–2151.
24. Kissebah A. H., Siddiq Y. K., Kohner E. M. et al. Plasma lipids and glucose/insulin relationship in non-insulin-requiring diabetics with and without retinopathy // Lancet. — 1975. — Vol. 1, N 7916. — P. 1104–1108.
25. Klein B. E., Moss S. E., Klein R. et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudates // Ophthalmol. — 1991. — Vol. 98, N 8. — P. 1261–1265.

26. Lyons T. J., Jenkin A. J., Zheng D. et al. Diabetic Retinopathy and Serum Lipoprotein Subclasses in the DCCT/EDIC Cohort // Invest Ophthalmol Visual Sci. — 2004. — Vol. 45, N 3. — P. 910–918.
27. Miccoli R., Odello G., Giampietro O. et al. Circulating lipid levels and severity of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus // Ophthalmic Res. — 1987. — Vol. 19. — P. 52–56.
28. Miljanovic B., Glynn R. J., Nathan D. M. et al. A Prospective Study of Serum Lipids and Risk of Diabetic Macular Edema in Type 1 Diabetes // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 2883–2892.
29. Mohan R., Mohan V., Susheela L. et al. Increased LDL cholesterol in non-insulin dependent diabetics with maculopathy // Acta Diabetol Lat. — 1984. — Vol. 21. — P. 85–89.
30. Morisaki N., Yokote K., Tashiro J. et al. Lipoprotein(a) is a risk factor for diabetic retinopathy in the elderly // J. Am. Geriatr. Soc. — 1994. — Vol. 42. — P. 965–967.
31. Orchard T. J., Forrest K. Y., Kuller L. H. et al. Lipid and Blood Pressure Treatment Goals for Type 1 Diabetes (10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study) // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 1053–1059.
32. Wessing A., Meyer-Schwickerath G. Results of photocoagulation in diabetic retinopathy. In: Symposium on treatment of diabetic retinopathy / Ed. M. Goldberg, S. Fine. — Washington DC, USDHEW Pub. N. 1890. — 1968. — P. 569–592.

## THE USE OF FENOFIBRATE IN PREVENTION OF CLINICALLY SIGNIFICANT RETINAL CHANGES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

*Shadrichev F. E., Grigorieva N. N., Shkliarov E. B., Krianeva O. Y.*

✧ **Summary.** Diabetic retinopathy is still the most frequent blindness cause for working-age people in economically developed countries. Dyslipidemia is one of the main risk-factors which significantly influence the development and progressing of diabetic retinal changes in diabetic patients. But the data on the efficacy of hypolipidemic therapy as a means to prevent clinically significant diabetic retinal changes stayed controversial. The FIELD Study showed high fenofibrate efficacy in decreasing the risk of macro- and microvascular complications in type 2 diabetes (including diabetic retinopathy). The aim of present study is to assess the influence of fenofibrate therapy on retinal state in type 2 diabetic patients.

✧ **Key words:** dyslipidemia; fenofibrate; diabetic retinopathy; macular edema; retinal photocoagulation.

### Сведения об авторах:

**Шадричев Федор Евгеньевич** — к. м. н., заведующий офтальмологическим отделением. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: shadrichev\_dr@mail.ru.

**Григорьева Нюргуяна Николаевна** — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: grinur@mail.ru.

**Шкляров Евгений Борисович** — к. м. н., врач. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: eyelong77@mail.ru.

**Крянева Ольга Яковлевна** — врач-офтальмолог. Офтальмологическое отделение. Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр. 194354, Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10Д. E-mail: eyelong77@mail.ru.

**Shadrichev Fedor Evgenievich** — MD, candidate of medical science, head of the ophthalmology department. St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: shadrichev\_dr@mail.ru.

**Grigorieva Niurguyana Nikolaevna** — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: grinur@mail.ru.

**Shkliarov Evgeniy Borisovich** — MD, candidate of medical science, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: eyelong77@mail.ru.

**Kryaneva Olga Yakovlevna** — MD, ophthalmologist, St. Petersburg territorial diabetology center. 194354, St. Petersburg, Sikeiros str., 10. E-mail: eyelong77@mail.ru.