

ВОЗМОЖНОСТЬ СТАБИЛИЗАЦИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАЗВИТИЯ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Т. В. Олейник, доц.

Донецкий национальный медицинский университет

Вивчена можливість впливу на розвиток та прогресування непроліферативної діабетичної ретинопатії шляхом призначення прийому препаратів «Мільгама» та «Факовіт» хворим на II тип цукрового діабету. Встановлено, що сумісне застосування цих препаратів може сприяти попередженню розвитку непроліферативної діабетичної ретинопатії у строк спостереження 3 роки та дозволяє достовірно зменшити прогресування її в непроліферативну і проліферативну стадію до 4,2% в порівнянні з 19,4% у хворих, що отримали стандартне лікування.

Ключевые слова: непролиферативная диабетическая ретинопатия, «Мильгама», «Факовит».

Ключові слова: непроліферативна діабетична ретинопатія, «Мільгама», «Факовіт».

Диабетическая ретинопатия является одним из закономерных осложнений сахарного диабета. Поражение сетчатки развивается практически у всех больных сахарным диабетом в разные сроки его развития и является причиной снижения и значительной утраты зрительных функций и инвалидности [4, 11, 12]. Лечение пациентов с проявлениями диабетической ретинопатии (ДР) разной степени выраженности представляет собой актуальную задачу и включает медикаментозные, лазерные и хирургические методы воздействия.

Чрезвычайная сложность патогенетических механизмов развития ДР, а также недостаточная эффективность существующих методов медикаментозной терапии этого заболевания требует проведения углубленных исследований по выявлению пусковых механизмов, лежащих в основе необычайно большого количества сосудистых и биохимических нарушений [1, 2, 6, 16]. Ведущая роль в развитии ДР принадлежит, безусловно, гипергликемии.

В последние годы все большее внимание при изучении патогенеза диабетических заболеваний сосудистой и нервной системы привлекают пусковые метаболические механизмы, приводящие к образованию конечных продуктов гликозилирования и активации Протеинкиназы С [1, 5].

Известно, что повышенный уровень глюкозы непосредственно вызывает повреждение белков, мембран, регуляторов и т.п., при этом в качестве пусковых метаболических нарушений, приводящих к поражению сосудистых, нервных и др. тканей организма, рассматривается не только повышенный уровень глюкозы, но и целый ряд метаболитов углеводно-фосфорного и липидного обменов. К числу таких метаболитов в первую очередь относятся ацетоацетат, метилглиоксаль, диацилглицерин, дезоксиглюкоза и др.

Проведенные нами ранее экспериментальные

исследования по изучению метаболического статуса сетчатки при развитии ДР показали изменение в состоянии функционально-связанных коферментов — наличие дефицита тиамин, нарушение активности окислительно-восстановительного потенциала никотинамидных коферментов, а так же резкое возрастание уровня оксоальдегидов — метилглиоксаля, ацето-ацетата, окси- и кетокислот в крови и сетчатке экспериментальных животных, повреждение лизосомальных мембран пигментного эпителия, снижение уровня содержания глутатиона.

Для нормализации данных показателей в эксперименте на крысах нами был успешно применен бенфотиамин в виде препарата «Мильгама» и аминокислоты-предшественника глутатиона в виде препарата «Факовит» [7,8,9]. Применение указанных препаратов приводило к снижению уровня токсических метаболитов (оксоальдегидов) и уменьшало выраженность оксидативного стресса в сетчатой оболочке глаз за счет нормализации окислительно-восстановительного потенциала системы глутатиона и уровня тиамин. В целом же анализ экспериментальных результатов по применению этого комплекса при развитии ДР позволил сделать вывод о возможности применения этих препаратов в клинике у пациентов с сахарным диабетом II типа.

Целью данного исследования явилось изучение возможности стабилизации прогрессирования непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР) и предупреждения её возникновения у пациентов с сахарным диабетом II типа путем назначения совместного приема препаратов «Мильгама» и «Факовит».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Исследование проведено у 86 человек (133 глаза) которые составили две клинически идентичные по полу, возрасту, типу, давности и степени ком-

Таблица 1

Оценка изменений глазного дна пациентов с непролиферативной ДР

Признак	Выраженность в баллах
ДЗН	
Границы четкие	0
стусшеванные	1
Цвет бледно-розовый	0
изменен	1
Неоваскуляризация ДЗН	
нет	0
есть	10
Сетчатка	
Микроаневризмы	
нет	0
есть в 1-2 полях	1
в 3-5 полях	2
Микрогеморрагии	
нет	0
есть в 1-2 полях	1
в 3-5 полях	2
Твердые или мягкие экссудаты	
нет	0
в одном поле	1
более чем в одном поле	10
Инtrarетинальные микрососудистые аномалии (ИРМА)	
нет	0
в 1-3 полях	5
в 3-5 полях	10
Ретинальная неоваскуляризация	
нет	0
есть	10
Диабетическая макулопатия (любые проявления — отек и твердые экссудаты)	
нет	0
есть	10
Крупные ретинальные и преретинальные кровоизлияния	
нет	0
есть	10
Распространенный отек сетчатки	
нет	0
есть	10
Венозные петли	
нет	0
одно поле	1
более одного поля	5
Четкообразность венул	
нет	0
есть	10

пенсации сахарного диабета группы (40чел. (71глаз)- основная группа, 46чел.(62глаза) — контрольная группа). Среди пациентов основной группы мужчины составляли — 30 %, женщины — 70 %, в контрольной группе было 30,43% мужчин и 69,57% женщин. Все пациенты были в возрасте старше 40 лет. Средний возраст составлял в основной группе — 47,15±1,62 и в контрольной — 49,42±1,71 лет (p>0,05) и имели II тип сахарного диабета средней степени тяжести в стадии компенсации на момент начала наблюдения. Стаж сахарного диабета у больных обеих групп не превышал 10 лет от момента постановки диагноза и составлял в среднем 5,76 ± 0,56 в основной и 5,93 ± 0,56 в контрольной группе (p>0,05).

Пациентам обеих групп проводилось детальное полное офтальмологическое обследование, включающее в себя визометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию переднего отдела глаза, осмотр и биомикроскопия глазного дна, при необходимости с последующим цветным фотографированием, при проявлении признаков прогрессирования ДР для уточнения тактики лечения больного по показаниям — оптическую когерентную томографию, флуоресцентную ангиографию.

Признаки НПДР оценивались офтальмоскопически и анализировались в соответствии с предложенной автором схемой которая явилась упрощенным вариантом классификации диабетической ретинопатии ETDRS [3,10,13] и интернациональной клинической шкалы тяжести ДР (Американская академия офтальмологии,2002) [15,17]. Для удобства сравнения оценка проявлений НПДР производилась в баллах соответствующих наличию и выраженности проявлений ДР и подвергалась статистической обработке. Таблица балльной оценки выраженности перечисленных признаков, предложенная автором приведена ниже.

К признакам НПДР, которые учитывались у пациентов за время наблюдения, относились: микроаневризмы, микрогеморрагии, наличие твердых или мягких экссудатов, инtrarетинальные микрососудистые аномалии, венозные петли, ретинальные и преретинальные геморрагии, наличие диабетической макулопатии, отек сетчатки, неоваскуляризация, фиброзная пролиферация. К моменту начала наблюдения у пациентов обеих групп выраженность проявлений НПДР составляла, от её отсутствия и до умеренной степени без признаков, соответствующих тяжелой НПДР [17]. Поскольку в исследование включались пациенты с непролиферативной диабетической ретинопатией офтальмоскопическим признакам, соответствующим НПДР в таблице балльной оценки проявлений ретинопатии присваивался минимальный балл, а общее состояние глазного дна оценивалось по их сумме. Признакам, характерным для проявлений препролиферативной и пролиферативной ДР, появление которых свидетельствовало о необходимости проведения лазеркоагуляции сетчатки, присваивались более высокие баллы, так, что их сумма при оценке состояния глазного дна была выше 5 баллов. Такая система оценки помогала проследить динамику состояния диабетической ретинопатии и произвести ее статистическую обработку.

При прогрессировании проявлений непролиферативной ДР в препролиферативную и пролиферативную стадии суммарная балльная оценка состояния глазного дна у пациентов обеих групп составляла не менее 6 баллов и означала появление у них одного или нескольких признаков, отмеченных в шкале 5 и более баллами (диабетическая макулопатия, инtrarетинальные микрососудистые аномалии, крупные ретинальные и преретинальные кровоизлияния, твердые или мягкие экссудаты более чем в одном поле и т.д.).

Больные обеих групп находились под постоянным наблюдением эндокринолога, производился контроль степени компенсации углеводного обмена. За весь период проведения исследования у пациентов имелись периоды декомпенсации сахарного диабета, частота которых была достоверно одинакова в обеих группах, однако к изменению степени тяжести течения сахарного диабета это не привело. Эти пациенты не исключались из исследования, а производилась коррекция вида и дозы их сахароснижающей терапии.

Больным основной группы назначался совместный прием аминокислот- предшественников глутатиона(глицина, глутамина, L-цистеина) в виде препарата «Факовит» (Фармацевтическая компания «Здоровье», Харьков) по 2таблетки трижды в сутки и прием бенфотиамина в виде препарата

«Мильгама»(Вьорваг Фарма ГмБХ и Ко.КГ, Германия) по 100мг трижды в сутки курсами по три месяца с трехмесячным перерывом. (Патент Украины № 29829 от 25.01.2008 и Патент Украины № 30520 от 25.02.2008

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Исходное состояние больных основной и контрольной групп по степени выраженности признаков ДР было одинаково ($P>0,05$). Пациенты, составляющие обе группы на момент начала наблюдения по бальной оценке проявлений ДР находились в пределах 0-5 баллов. Данные о динамике распределения пациентов обеих групп по степени выраженности проявлений представлены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика распределения больных основной и контрольной групп по степени выраженности признаков диабетической ретинопатии, абс. (%)

Группы наблюдения	Сроки наблюдения		Бальная оценка выраженности диабетической ретинопатии						
			0	1	2	3	4	5	выше 5
1.Основная (n=71)*	1	начало наблюдения	20 (28,2)	19 (26,8)	18 (25,4)	8 (11,2)	4 (5,6)	2 (2,8)	—
	2	через 3 года	14 (19,7) *	12 (16,9) *	11 (15,5)	13 (18,3)	10 (14,1)	8 (11,3) *	3 (4,2) *
		P_{1-2}		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
2.Контрольная (n=62) *	3	начало наблюдения	18 (29)	16 (25,8)	15 (24,2)	7 (11,3)	5 (8,1)	1 (1,6)	—
	4	через 3 года	2 (3,2)	2 (3,2)	6 (9,7)	11 (17,7)	13 (21)	16 (25,8)	12 (19,4)
		P_{3-4}		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

*n — количество глаз

* — достоверное различие с результатом в контрольной группе ($p<0,05$)

Как видно из таблицы при сравнении полученных данных в сроки наблюдения 3 года прогрессирование признаков ДР в препролиферативную и пролиферативную стадию у пациентов контрольной группы наблюдалось в 19,4% случаев, тогда как в группе, получавших «Мильгаму» и «Факовит» — этот показатель составил 4,2% ($p<0,05$). Полученные данные о частоте прогрессирования НПДР в контрольной группе согласуются с имеющимися в литературе [14]. В контрольной группе произошло достоверное уменьшение количества глаз без проявлений ДР с 29% на момент начала наблюдения до 3,2% к сроку наблюдения 3 года. В основной группе эта тенденция так же наблюдалась, однако уменьшение количества глаз без признаков ДР к концу срока наблюдения с 28,2% до 19,7% статистически недостоверно (рис. 1А, 1В).

Так же, следует отметить достоверное уменьшение количества глаз пациентов контрольной группы наблюдения с проявлениями признаков непролиферативной ДР, оцениваемых в 1 и 2 балла к сроку наблюдения 3 года до 3,2% и 9,7% по сравнению с 25,8% и 24,2% соответственно на момент начала наблюдения. Уменьшение этих же показателей в основной группе было статистически недостоверно и составило 16,9% и 15,5% к сроку наблюдения

3 года по сравнению с 26,8% и 25,4% в начале наблюдения.

При прогрессировании проявлений диабетической ретинопатии в препролиферативную и пролиферативную стадии у наблюдаемых пациентов основной группы отмечалось появление неоваскуляризации ДЗН и появление ИРМА на 2 глазах, в одном случае — диабетическая макулопатия без признаков пролиферативной ДР. У пациентов контрольной группы — неоваскуляризация ДЗН развилась на 3 глазах в сочетании с ретиальной неоваскуляризацией, из них в одном — с появлением крупных ретиальных геморрагий, ИРМА появились в 3 случаях в глазах на фоне выраженных микрогеморрагий и на одном из них в сочетании с проявлениями диабетической макулопатии. Всего же у пациентов контрольной группы признаки диабетической макулопатии развились на 7 глазах — рис. 2А-2В.

Основываясь на полученных нами ранее экспериментальных данных по влиянию бенфотиамина и глутатиона на окислительно-восстановительные процессы, уровень оксоальдегидов, окси- и кетокислот в сетчатке и крови экспериментальных животных, мы считаем, что наблюдаемое в клинике положительное совместное действие «Мильгамы» и «Факовита» связано с их влиянием на восстано-

вительный и окислительный потенциал систем никотинамидных коферментов, прямое регуляторное

действие на пируват-дегидрогеназный комплекс, уровень глутатиона [7,8,9].

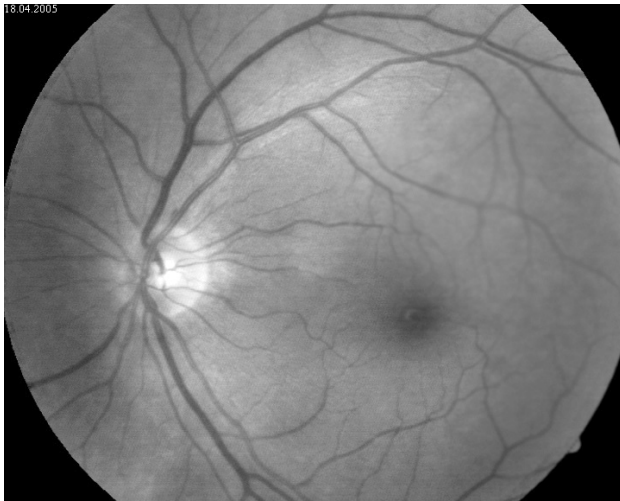


Рис. 1А. Пациент К. 52лет из основной группы наблюдения, принимавший препараты «Мильгама» и «Факовит» без признаков ДР в начале наблюдения (стаж сахарного диабета 5лет).

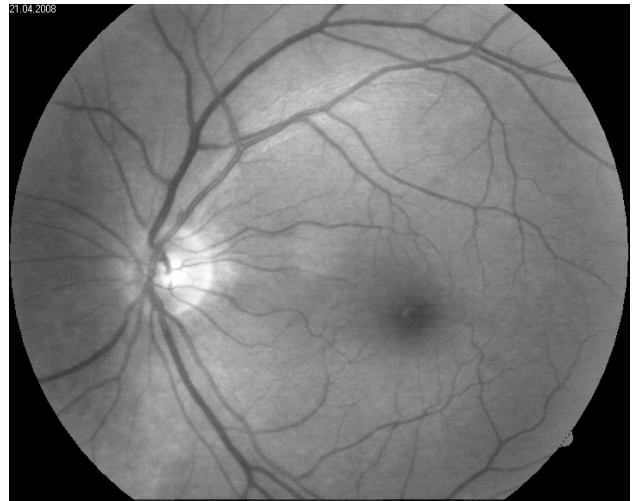


Рис. 1В. Этот же пациент через 36 месяцев наблюдения. Признаков развития ДР нет.



Рис. 2А. Пациент Н., 51года из контрольной группы (стаж сахарного диабета 6 лет). Отсутствие признаков ДР на момент начала наблюдения.



Рисунок. 2В. Этот же пациент через 17мес. после начала наблюдения. Диабетическая макулопатия. Видны геморрагии, отложение твердых экссудатов.

Таким образом, наши экспериментальные предпосылки о возможности патогенетически обоснованного применения препаратов «Мильгама» и «Факовит» как источников бенфотиамина и глутатиона при развитии диабетической ретинопатии нашли свое подтверждение в клинике у больных сахарным диабетом.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что появление признаков ДР происходило у пациентов обеих групп, однако достоверное уменьшение количества пациентов без

признаков ДР наблюдалось к концу наблюдения только в контрольной группе с 29% до 3,2%. У пациентов с сахарным диабетом II типа, в лечении которых совместно применялись препараты «Мильгама» и «Факовит» оказалось достоверно возможным предупредить возникновение ДР в 19,7% за период наблюдения в 3 года по сравнению с 28,2% таких пациентов в начале наблюдения.

2. Результаты проведенных исследований показывают, что прием препаратов «Мильгама» и «Факовит» тормозит прогрессирование непролиферативной ДР и снижает частоту развития препролиферативной и пролиферативной стадий ДР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский А. Я. Молекулярные механизмы развития диабетических осложнений // Биохимия. — 1998. — Т. 63, №11. — С. 1470 — 1479.
2. Александровский А. Я. // Биохимия. — 2002. — Т. 67. — С. 1611-1631.
3. Балашевич Л. И. и соавт. «Глазные проявления диабета». — Санкт-Петербург, 2004. — С. 181,148.
4. Крыжановская Т. В. Патогенетические аспекты реабилитации больных диабетической ретинопатией. // Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань органа зору. Київ- 2005. — С. 73-74.
5. Леус Н. Ф. Метаболические механизмы развития и перспективы медикаментозного лечения диабетической ретинопатии. // Офтальмол. журн. — 2003. — №5. — С. 75-80.
6. Мальцев Э. В., Родин С. С., Черняева С. Н. и др. Диабетическая ретинопатия: механизмы развития. // Офтальмол. журн. — 2001. — №2 — С. 31-35
7. Олейник Т. В. Состояние окислительно-восстановительных процессов в сетчатке под влиянием препаратов «Мильгамы» и «Факовита» при экспериментальном диабете. // Офтальм. журн. — 2007-№4. — С. 46-49.
8. Олейник Т. В. Влияние препаратов «Мильгамы» и «Факовита» на содержание окси- и кетокислот в сетчатке при экспериментальном диабете. // Таврический Медико-Биологический Вестник. — 2007. — Том 10. — №4. — Vol. 10. — С. 65-70.
9. Олейник Т. В. Влияние препаратов «Мильгамы» и «Факовит» на уровень оксоальдегидов в сетчатке и крови при экспериментальном диабете. // Офтальмол. журн. — 2008. — №1 — С. 66-70.
10. Пасечникова Н. В. Дисс... д-ра мед. наук: 14.00.08. Киев — 2003, — 312с.
11. Салдан И. Р. Дисс...д-ра мед. наук: 14.00.08/ Одесский НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова. — 1989. — 250с.
12. Скоробогатова Е. С. Инвалидность по зрению вследствие сахарного диабета. М. «Медицина», 2003. 208с.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report number 10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color photographs — an extension of modified Airlie House classification // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98, №5 (Suppl.). — P. 786 -806.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Report number 12. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98, №5 (Suppl.). — P. 823 -833.
15. Regillo C. Basic and clinical science course. Section 12/2005-2006, Retina and vitreous / San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2005: 382.
16. Winkler B. S., Boulton M. E., Gottsch J. D. et al. // Molekular Vision / — 1999. — Vol. 5. — P. 32 — 40.
17. Wilkinson C. P., Frederick L Ferris, Ronald E Klein et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. // Ophthalmology. — 2003. — Vol. 110, Issue 9, — P. 1677 -1682.

OPPORTUNITY OF STABILIZATION OF PROGRESSIVE AND PREVENTION DEVELOPMENT OF NONPROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY AT THE PATIENTS WITH II TYPE DIABETES MELLITUS

Oleynyk T.V.

Is studied the opportunity of influence on development and progress of nonproliferative diabetic retinopathy by appointment of reception of preparations «Milgama» and «Fakovit» by the patient with II type of diabetes mellitus. Is established, that the compatible application of these preparations can promote the prevention development of nonproliferative diabetic retinopathy in time supervision 3 years and allows authentically to reduce progress it in proliferative diabetic retinopathy a stage up to 4,2% in comparison with 19,4% in the patients, that have received standard treatment.

