

УДК 617.721-002-06:617.741-004.4-036.4-085-036.8

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ИРИДОЦИКЛИТОМ, ОСЛОЖНИВШИМСЯ НАЧАЛЬНОЙ КАТАРАКТОЙ**

**Н. Ф. Леус**, профессор, **В. В. Савко** (младший), врач

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»

*У хворих на хронічний іридоцикліт, ускладнений катарактою, виявлено значне порушення відновного потенціалу тіол-дисульфідної системи крові у порівнянні зі здоровими особами ( $p < 0,05$ ). Етилметилгідроксипіридину сукцинат чинить коригуючий вплив на порушення тіол-дисульфідного обміну у крові, який визначає можливість затримувати прогресування катаракти.*

**Ключевые слова:** хронический иридоциклит, осложненная катаракта, тиол-дисульфидная система, нарушение, коррекция, оптические свойства хрусталика.

**Ключові слова:** хронічний іридоцикліт, ускладнена катаракта, тіол-дисульфідна система, порушення, корекція, оптичні властивості кришталика.

**Введение.** Одним из наиболее тяжелых осложнений увеита наряду со вторичной глаукомой, отслойкой сетчатки, макулярным отеком и др. является катаракта, занимающая первое место среди причин инвалидности при этом заболевании — 85 % [3].

Исходы при экстракции увеальной катаракты, несмотря на современный уровень хирургии катаракт, оказываются значительно худшими, чем при возрастной катаракте [3, 8, 9], что обуславливает необходимость разработки мер предупреждения прогрессирования помутнений хрусталика у этого контингента больных.

В настоящее время патогенез катаракты, осложняющей течение увеита, изучен недостаточно, этой проблеме посвящены лишь единичные научные публикации.

Так, исследованиями Н. В. Панченко с соавт. [4] в крови больных увеальной катарактой была выявлена интенсификация перекисного окисления липидов, снижение концентрации природных антиоксидантов, изменение активности антиоксидантных ферментов и концентрации глутатиона и гаптоглобина, что, по мнению авторов, способствует образованию повышенных уровней супероксидного радикала.

Экспериментальными исследованиями, проведенными на разработанной нами модели увеальной катаракты [1], в хрусталике и влаге передней камеры было выявлено значительное снижение активности антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) — по сравнению со световой катарактой, а также снижение восстановительного потенциала тиол-дисульфидной системы [2, 5, 6]. Затем была установлена возможность задерживать прогрессирование помутнений хрусталика применением антиоксиданта нового поколения — этилметилги-

дроксипиридина сукцината (мексидола). Лекарственное средство этилметилгидроксипиридина сукцинат выпускается фармакологической промышленностью Украины и Российской Федерации под следующими названиями: Армадин, Мексикор, Мексидол, Мексидант. По нашим данным, возможность этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) оказывать стабилизирующее воздействие на оптические свойства увеального хрусталика обусловлена способностью оказывать корригирующее воздействие на нарушение энзиматической антиоксидантной системы и тиол-дисульфидного обмена хрусталика [5]. Выявленную нами способность этилметилгидроксипиридина сукцината оказывать корригирующее воздействие на нарушения активности СОД и ГПО при моделировании увеальной катаракты можно интерпретировать как одно из звеньев антикатарактального действия этого лекарственного средства.

Результаты проведенных нами исследований подтверждают значительную роль нарушений системы антиоксидантной защиты в патогенезе увеальной катаракты и обосновывают целесообразность ее коррекции при реабилитации этого контингента больных.

**Цель исследования:** определить эффективность медикаментозной коррекции нарушений тиол-дисульфидной системы крови у больных хроническим иридоциклитом, осложнившимся начальной катарактой.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Клинико-биохимические исследования были проведены у 66 больных (66 глаз) хроническим иридоциклитом, осложнившимся начальной катарактой.

Основную группу составили 35 больных (35 глаз), контрольную — 31 больной (31 глаз). У больных основной группы субкапсулярная катаракта наблюдалась на 19 глазах,

© Н. Ф. Леус, В. В. Савко (младший), 2010

корковая — на 8 глазах, корково-субкапсулярная — на 8 глазах. У больных контрольной группы субкапсулярная катаракта наблюдалась на 18 глазах, корковая — на 7 глазах, корково-субкапсулярная — на 6 глазах. Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по полу ( $p=0,964$ ), возрасту ( $p=0,732$ ), давности заболевания ( $p=0,511$ ), характеру клинического течения ( $p=0,803$ ), этиологии заболевания ( $p=0,946$ ), а также по основным клиническим признакам заболевания: степени инъекции сосудов глазного яблока ( $p=0,890$ ), характеру преципитатов ( $p=0,561$ ), характеру содержимого передней камеры ( $p=0,976$ ), наличию вновь образованных задних синехий ( $p=0,768$ ), состоянию хрусталика ( $p=0,725$ ) и стекловидного тела ( $p=0,418$ ), остроте зрения ( $p=0,423$ ). Больным обеих групп проводилась традиционная медикаментозная терапия. Больным основной группы дополнительно к проводимому лечению вводили этилметилгидроксипиридина сукцинат, под названием препарата Армадин производства ЗАО «Лекхим — Харьков» (регистрационное удостоверение № UA/9896/01/01) по 200 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе в объеме 200 мл ежедневно в течение двух недель и в последующие две недели ежедневно внутримышечно по 100 мг в 2,0 мл раствора для инъекций. Все больные переносили данный препарат хорошо, побочных явлений мы не наблюдали ни у одного больного. В крови больных основной и контрольной групп определяли уровни восстановленной (Г-SH), окисленной (Г-SS-Г) форм и общего содержания глутатиона (Гоб).

Уровни восстановленной, окисленной форм и общего содержания глутатиона определяли с помощью методов энзиматического анализа по Bergmeyer [7].

Оценку степени помутнения хрусталика по показателю светорассеяния внутри глаза и его логарифма проводили прямым компенсаторным методом на приборе «Manual Straylight Meters» Series 2 [10].

В качестве группы сопоставления использовались данные исследования тиол-дисульфидной системы крови у 21 соматически здоровых волонтеров с прозрачными хрусталиками.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью статистической программы SPSS 11,0. Количественные показатели были подвергнуты математической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента. При сравнительном анализе внутригрупповых показателей, характеризовавших степень выраженности основных клинических признаков воспалительного процесса, применяли непараметрический метод для зависимых выборок (ранговый критерий Вилкоксона). При сравнении межгрупповых клинических показателей использовали непараметрический метод для независимых выборок (критерий Манна-Уитни).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Под влиянием проведенного лечения у больных основной и контрольной групп удалось добиться купирования воспалительного процесса. Анализ изменения внутригрупповых клинических признаков, характеризовавших выраженность воспалительных явлений, показал, что у больных в каждой группе исчезала инъекция глазного яблока ( $p=0,0001$ ), значительно рассасывались преципитаты ( $p=0,0001$  в основной и  $p=0,002$  в контрольной группах), исчезала опалесценция и рассасывались экссудат в передней камере ( $p=0,0001$ ) и

помутнения в стекловидном теле ( $p=0,0001$ ), были устранены вновь образованные задние синехии ( $p=0,0001$ ). По окончании лечения состояние хрусталика в обеих группах не изменялось ( $p=1,000$ ). Острота зрения в основной группе повысилась от  $0,37\pm 0,04$  до  $0,64\pm 0,06$  ( $p=0,0001$ ) в контрольной — от  $0,33\pm 0,03$  до  $0,56\pm 0,04$  ( $p=0,0001$ ).

Межгрупповое сравнение характера изменений основных клинических признаков заболевания показало, что степень исчезновения опалесценции влаги передней камеры и рассасывания помутнений в стекловидном теле была более выражена в основной группе, чем в контрольной — соответственно ( $p=0,030$ ,  $p=0,012$ ) и в то же время не выявило достоверных различий в отношении сроков исчезновения инъекции глазного яблока ( $p=0,174$ ), рассасывания преципитатов ( $p=0,135$ ), устранения задних синехий ( $p=0,063$ ) и состояния остроты зрения ( $p=0,058$ ).

Результаты исследования тиол-дисульфидного обмена в крови обеих групп больных представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, до лечения уровень Г-SH был пониженным на 33,3 % в основной группе и на 34,5 % в контрольной (в среднем на 33,9 %), общее содержание глутатиона (Гоб) также было снижено — на 19,0 % в основной и на 21,0 % в контрольной группе (в среднем на 20 %), а уровень Г-SS-Г оказался повышенным на 59,8 % в основной и на 53,4 % в контрольной группе (в среднем на 56,6 %) по сравнению со здоровыми лицами ( $p=0,0001$ ). До лечения показатели тиол-дисульфидного обмена в крови обеих групп больных различались несущественно.

Под влиянием проведенного лечения уровень Г-SH достоверно повысился на 17,2 % в основной ( $p=0,006$ ) и незначительно — на 5,5 % ( $p=0,337$ ) в контрольной группе. Уровень Г-SS-Г достоверно ( $p=0,029$ ) понизился на 16,1 % в основной, и всего на 5,9 % в контрольной группе ( $p=0,491$ ) при незначительных колебаниях общего содержания глутатиона. Соотношение Г-SH/Г-SS-Г в основной группе составило 3,21, тогда как в контрольной — 2,64. По окончании лечения показатель уровня восстановленной формы глутатиона в крови больных основной группы оказался достоверно повышенным на 11,7 % ( $p=0,030$ ) по сравнению с этим показателем у больных контрольной группы.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований выявили значительное снижение уровня восстановленной формы и общего содержания глутатиона, а также значительное повышение окисленной его формы в крови обеих групп больных, что свидетельствует о резком нарушении восстановительного потенциала глутатионовой системы крови у больных хроническим иридоциклитом, осложнившимся начальной катарактой.

Таблица 1

Изменение показателей уровня восстановленной (Г-SH), окисленной (Г-SS-Г) форм и общего содержания глутатиона (Г об.) в крови больных хроническим иридоциклитом, осложнившимся катарактой, под влиянием включения в медикаментозную терапию этилметилгидроксипиридина сукцината (Армадина) (мкмоль/л)

Форма глутатиона	Статистические показатели	1. Здоровые лица n=21	Основная группа n=35		Контрольная группа n=31		Уровни значимости (p)	
			2. До лечения	3. После лечения	4. До лечения	5. После лечения		
Восстановленная Г-SH	M±m	786,37±12,33	524,62±22,18	614,87±24,53	515,47±20,64	544,14±21,27	p <sub>1-2</sub> = 0,0001	p <sub>2-3</sub> = 0,006
	% <sub>1</sub>	100,0	66,7	78,2	65,5	69,1	p <sub>1-3</sub> = 0,0001	p <sub>2-4</sub> = 0,764
	% <sub>2</sub>	—	100,0	117,2	100,0	105,5	p <sub>1-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-5</sub> = 0,030
							p <sub>1-5</sub> = 0,0001	p <sub>4-5</sub> = 0,337
Окисленная Г-SS-Г	M±m	142,56±8,87	227,82±12,71	191,32±10,66	218,73±13,38	205,78±12,84	p <sub>1-2</sub> = 0,0001	p <sub>2-3</sub> = 0,029
	% <sub>1</sub>	100,0	159,8	134,2	153,4	144,3	p <sub>1-3</sub> = 0,0001	p <sub>2-4</sub> = 0,624
	% <sub>2</sub>	—	100,0	83,9	100,0	94,1	p <sub>1-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-5</sub> = 0,389
							p <sub>1-5</sub> = 0,0001	p <sub>4-5</sub> = 0,491
Глутатион общий Г об.	M±m	928,93±19,72	752,44±24,57	806,19±26,38	734,20±23,42	749,92±22,73	p <sub>1-2</sub> = 0,0001	p <sub>2-3</sub> = 0,136
	% <sub>1</sub>	100,0	81,0	86,8	79,0	80,7	p <sub>1-3</sub> = 0,0002	p <sub>2-4</sub> = 0,596
	% <sub>2</sub>	—	100,0	107,1	100,0	102,1	p <sub>1-4</sub> = 0,0001	p <sub>3-5</sub> = 0,107
							p <sub>1-5</sub> = 0,0001	p <sub>4-5</sub> = 0,632
Г-SH / Г-SS-Г		5,51	2,30	3,21	2,34	2,64		

Примечание: n — количество больных; %<sub>1</sub> — изменения, выраженные в % по отношению к группе «здоровые лица»; %<sub>2</sub> — изменения, выраженные в % основной и контрольной групп «после лечения» по отношению к группам «до лечения»

Введение этилметилгидроксипиридина сукцината оказывало выраженное корригирующее воздействие на нарушения тиол-дисульфидного обмена в крови данного контингента больных.

Значительный интерес представляют материалы о влиянии коррекции тиол-дисульфидной системы крови на оптические свойства хрусталика у больных хроническим иридоциклитом.

Таблица 2

Показатели относительного рассеяния света внутри глаза (SФ) и его логарифмов (log SФ) у больных хроническим иридоциклитом, осложнившимся катарактой, в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения

Исследуемые показатели	Статистические показатели	Основная группа		Контрольная группа		Уровни значимости (p)
		1. После лечения n=33	2. Через 9–12 месяцев после лечения n=26	3. После лечения n=24	4. Через 9–12 месяцев после лечения n=20	
Показатель относительного рассеяния света (SФ)	M±m	142,38±9,16	147,38±7,34	149,17±10,22	181,62±10,53	p <sub>1-2</sub> = 0,645
	%	100,0	103,8	100,0	121,0	p <sub>1-3</sub> = 0,624 p <sub>2-4</sub> = 0,008 p <sub>3-4</sub> = 0,026
Логарифм показателя относительного рассеяния света (log SФ)	M±m	1,98±0,036	2,02±0,038	2,03±0,047	2,14±0,043	p <sub>1-2</sub> = 0,317
	%	100,0	102,5	100,0	105,9	p <sub>1-3</sub> = 0,509 p <sub>2-4</sub> = 0,027 p <sub>3-4</sub> = 0,045

Примечание: n — количество больных

Результаты исследования светорассеяния внутри глаза, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что у больных опытной группы в отдаленные сроки наблюдения (9 — 12 месяцев после проведенного лечения) этот показатель оказался повышенным всего на 3,8 % (p=0,645) по сравнению с таковым, полученным непосредственно после проведенного лечения. В то же время, у больных контрольной группы в те же сроки исследования показатель относительного светорассеяния повысился на 21,7 % (p=0,026). В отдаленные сроки наблюдения у больных основной группы этот показатель оказался значительно ниже, чем у больных контрольной группы (p=0,008).

Аналогичные данные были получены и при исследовании логарифмического показателя относительного светорассеяния: незначительное его повышение на 2,5 % (p=0,317) в отдаленные сроки наблюдения по сравнению с этим же показателем, полученным непосредственно после проведенной терапии у больных основной группы, и достоверное его повышение на 5,9 % (p=0,045) в те же сроки у больных контрольной группы.

У больных основной группы по сравнению с контрольной этот показатель в отдаленные сроки наблюдения был достоверно ниже (p=0,027).

В общем, результаты проведенных исследований показали, что включение этилметилгидроксипи-

пиридина сукцината (Армадина) в комплексную терапию больных хроническим иридоциклитом способствовало стабилизации показателя относительного рассеяния света внутри глаза в отдаленные сроки наблюдения, что свидетельствует о способности этого лекарственного средства задерживать

прогрессирование начальной катаракты у данного контингента больных.

Результаты исследования показателей тиол-дисульфидного обмена в крови больных основной группы в те же сроки наблюдения представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Показатели уровней восстановленной (Г-SH), окисленной (Г-SS-Г) форм и общего содержания глутатиона (Г об.) в крови больных хроническим иридоциклитом, осложнившимся катарактой (при включении в медикаментозную терапию этилметилгидроксипиридина сукцината — Армадина) в отдаленные сроки наблюдения (мкмоль/л)**

Форма глутатиона	Статистические показатели	Сроки исследования		Уровень значимости (p)
		После лечения n=35	Через 9–12 месяцев после лечения n=28	
Восстановленная Г-SH	M±m %	614,87±24,53 100,0	583,68±21,76 94,9	p=0,342
Окисленная Г-SS-Г	M±m %	191,32±10,64 100,0	202,71±11,58 105,9	p=0,471
Глутатион общий Г об.	M±m %	806,19±26,38 100,0	786,39±23,43 97,5	p=0,575
Г-SH / Г-SS-Г		3,21	2,87	

Примечание: n — количество больных

Анализ этих результатов показал, что в отдаленном периоде наблюдения уровни Г-SH и Г об понизились незначительно — соответственно на 5,1 % (p=0,342) и 2,5 % (p=0,575), а уровень Г-SS-Г недостоверно повысился на 5,9 % (p=0,471). Полученные результаты свидетельствуют об относительной устойчивости достигнутого корректирующего эффекта нарушений тиол-дисульфидного обмена в крови больных хроническим иридоциклитом, осложнившимся начальной катарактой под влиянием комплексной терапии с включением лекарственного средства этилметилгидроксипиридина сукцината (Армадина).

В то же время тенденция к снижению уровней Г-SH и Г об в сроки 9 — 12 месяцев после проведенного лечения может быть основанием для проведения повторных курсов этилметилгидроксипиридина сукцината один раз в 6 месяцев для предупреждения прогрессирования начальной катаракты у больных хроническим иридоциклитом.

Результаты проведенных исследований дали нам основание полагать, что критерием эффективности корректирующего воздействия этилметилгидроксипиридина сукцината при нарушениях тиол-дисульфидного обмена в крови данного контингента больных в отдаленные сроки наблюдения является стабилизация показателей Г-SH и Г об и показателей оптического состояния хрусталика.

### ВЫВОДЫ

У больных хроническим иридоциклитом, осложнившимся начальной катарактой, выявля-

ны значительные нарушения восстановительного потенциала тиол-дисульфидной системы крови: снижение уровня восстановленной формы глутатиона на 33,9 %, общего содержания глутатиона на 20,0 % и повышение уровня его окисленной формы на 56,6 % по сравнению со здоровыми лицами.

Включение этилметилгидроксипиридина сукцината (Армадина) в комплексное лечение больных хроническим иридоциклитом, осложнившимся начальной катарактой, оказывает корректирующее воздействие на нарушение тиол-дисульфидного обмена в крови в ближайшем и отдаленном (9 месяцев — 1 год) периодах наблюдения.

В отдаленные сроки наблюдений у больных, которым комплексное лечение проводилось с включением этилметилгидроксипиридина сукцината (Армадина), показатель светорассеяния внутри глаза был ниже по сравнению с больными, которым комплексное лечение проводилось без его включения, что свидетельствует о способности этого лекарственного средства задерживать прогрессирование начальной катаракты у больных хроническим иридоциклитом.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о существенной клинической и метаболической эффективности лекарственного средства этилметилгидроксипиридина сукцината (Армадина), так как его применение оказывает корректирующее влияние на тиол-дисульфидный статус организма и влияет на стабилизацию оптических свойств помутневшего хрусталика у больных хроническим иридоциклитом.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. **Леус Н. Ф.** Экспериментальная модель увеальной катаракты / Н. Ф. Леус, В. В. Савко (мл.) // Офтальмол. журнал. — 2006. — № 4. — С.36–40.
2. **Леус Н. Ф.** Экспериментальное обоснование применения метаболической коррекции антиоксидантной системы в реабилитации больных увеальной катарактой / Н. Ф. Леус, В. В. Савко (мл.), Набил Аслам // 5 Міжнар. Конф. офтальмологів країн Причорномор'я, 24 травня 2007 р.: тези / АМН України, М-во охорони здоров'я України [та ін.] — Одеса, 2007. — С.61–63.
3. **Н. В. Панченко, И. Г. Дурас, О. А. Огиенко [и др.]** Осложнения увеитов как причины инвалидности // Хірургічне лікування та реабілітація хворих з офтальмологічною патологією: матеріали наук. — практ. Конф. з міжнар. участю, 7–8 жовтня 2004 р. / М-во охорони здоров'я, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупіка [та ін.] — К., 2004. — С.179–180.
4. **Панченко М. В.** Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих з увеальною катарактою / М. В. Панченко, М. О. Федорченко, Р. Ф. Мазур // 5 міжнар. Конф. офтальмологів країн Причорномор'я, 24 травня 2007р.: тези / АМН України, М-во охорони здоров'я України [та ін.] — Одеса, 2007. — С.73–74.
5. **Савко В. В.** (мл.) Возможность стабилизации оптических свойств хрусталика при моделировании катаракты на фоне аллергического увеита применением препарата мексидол / В. В. Савко (мл.) // Офтальмол. журнал. — 2009. — № 6. — С.80–83.
6. **Савко В. В.** (мл.) Активность антиоксидантных ферментов во влаге передней камеры и хрусталике при моделированных увеальной и световой катарактах и аллергическом увеите / В. В. Савко (мл.), С. Г. Коломийчук / Офтальмол. журнал. — 2008. — № 6. — С.64–68.
7. **Bergmeyer H.** Methoden der Enzymatischen Analyse. Herausgeben von Bergmeyer / H. Bergmeyer. — Berlin, 1986. — S.2255–2265.
8. **Foster C. S.** Cataract development and cataract surgery in patients with juvenile rheumatoid arthritis-associated iridocyclitis / C. S. Foster, F. Barret // Ophthalmology. — 1993. — V.100. — № 6. — P.809–817.
9. **Holland G.** Cataract surgery with ciliary sulcus fixation of intraocular lenses in patients with uveitis / G. Holland, S. Van Horn, T. Margolis // Amer. J. Ophthalmol. — 1999. — № 1. — P.21–30.
10. **Van Den Berg T. J. T.** PAnalysis of intraocular straylight especially in relation to age / T. J. T. P. Van Der Berg // Opt.Vis.Sci. — 1995. — V.72. — P.52–59.

**Поступила 23.07.2010.**

**Рецензент канд. мед. наук. Н. И. Нарицына**

**EFFICACY OF THE DRUG CORRECTION OF SH-S-S EXCHANGE DISORDERS IN BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC IRIDOCYCLITIS COMPLICATED BY INITIAL CATARACT**

Leus N. F., Savko V. V. (jr)

Odessa, Ukraine

There were determined significant SH-S-S exchange disorders in blood of patients with chronic iridocyclitis complicated by cataract in comparison with healthy persons ( $p < 0.05$ ). Armadin showed the correction effect on SH-S-S exchange disorders in blood. The results obtained give the possibility to delay the cataract progress and stabilize the lens optical quality.

