

*Т.В. Олейник***РОЛЬ НОРМАЛИЗАЦИИ УРОВНЯ ГЛУТАТИОНА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ***Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

Реферат. *Исследованы уровни разных форм глутатиона в крови пациентов с начальными стадиями диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2 типа. Установлено снижение концентрации окисленного и восстановленного глутатиона в крови этих больных. Изучена возможность профилактики прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при применении препаратов «Факовит» и «Мильгамма». Прием этих препаратов позволил уменьшить частоту развития тяжелой непролиферативной и пролиферативной стадий диабетической ретинопатии с 19,4 % у больных контрольной группы до 4,2 % случаев у больных основной группы.*

Ключевые слова: *глутатион, диабетическая ретинопатия, «Факовит», «Мильгамма»*

Развитие диабетической ретинопатии (ДР) при сахарном диабете (СД) как первого, так и второго типа рассматривается в настоящий момент не как осложнение, а как закономерное явление развития данного патологического процесса. Это часто приводит к снижению или потере зрительных функций и, как следствие, ухудшению качества жизни больных. Поскольку часто данное состояние развивается у лиц работоспособного возраста, это сопровождается утратой способности выполнять привычные виды деятельности, снижением жизненной активности и пониженным фоном настроения, приводит к частой инвалидизации [2,3,9].

В мировой современной офтальмологической науке неустанно совершенствуются и развиваются новые направления профилактики и лечения ДР. В последнее время наиболее активно разрабатываются методы лечения, связанные с эндовитреальным введением препаратов – блокаторов факторов роста новых сосудов. Совершенствуются методики лазеркоагуляции сетчатой оболочки с применением субпороговых воздействий на макулярную область, наиболее важную для высокой остроты центрального зрения, методы витреоретинальной хирургии тяжелых стадий пролиферативной ДР [1,4-7,9-12]. В связи с вышеизложенным стоит отметить, что профилактическая направленность воздействия на сетчатую оболочку и организм больного СД в настоящее время является приоритетной.

Цель работы – разработать новый метод профилактики возникновения и предупреждения развития диабетической ретинопатии у пациентов с СД второго типа с помощью воздействия на уровень глутатиона.

М а т е р и а л и м е т о д ы

Клинические исследования проводились на кафедре глазных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М.

Горького и в офтальмологической клинике «ЛАЗЕР Плюс» г. Донецк. Под наблюдением находились 86 человек (133 глаза), больных сахарным диабетом второго типа, которые составляли две клинически идентичные группы по полу, возрасту, давности СД (табл. 1). Все пациенты к моменту начала наблюдения либо не имели проявлений ДР, либо степень их выраженности не превышала проявлений умеренной степени непролиферативной ДР, без признаков, соответствующих тяжелой непролиферативной ДР в соответствии с предложенной Американской Академией Офтальмологии интернациональной клинической шкалой тяжести диабетической ретинопатии. Наблюдение проводилось также за 36 пациентами без сахарного диабета аналогичной возрастной категории, кровь которых использовалась для определения возрастной нормы исследуемых в данной работе биохимических показателей. Длительность заболевания сахарным диабетом у больных обеих групп не превышала 10 лет от момента постановки диагноза и составляла в среднем $5,76 \pm 0,56$ в основной и $5,93 \pm 0,56$ в контрольной группе ($p > 0,05$).

46 пациентов (62 глаза) составляли контрольную группу, которой проводилось регулярное офтальмологическое обследование, при необходимости назначались стандартные препараты, используемые в лечении ДР – ангиопротекторы (добесилат кальция), антиагреганты (трентал), а также препараты, снижающие уровень сахара крови.

40 человек (71 глаз) составили основную группу больных, которым кроме вышеперечисленных препаратов назначался совместный прием аминокислот – предшественников глутатиона (глицина, глутамин, L-цистеин) в виде препарата «Факовит» (Фармацевтическая компания «Здоровье», Харьков) по 2 таблетки трижды в сутки и прием бенфотиамин в виде препарата «Мильгама» (Вьорваг Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия) по 100 мг 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).

У данных пациентов был изучен уровень глутатиона при лечении и профилактике возникновения диабетической ретинопатии. Офтальмологическое обследование больных включало изучение жалоб и анамнеза, исследование относительной и абсолютной остроты зрения по таблицам Головина-Сивцева либо на фороптере MaXxiline фирмы «Schwind», исследование поля

Таблица 1. Распределение больных сахарным диабетом II типа (основной группы, в лечении которых применялись препараты «Мильгама» и «Факовит», и контрольной группы) по полу и возрасту (в %, $P \pm m$)

Группы		Основная (n=40)	Контрольная (n=46)	P
Пол	мужчины	30,0 ± 7,25	30,43 ± 6,78	>0,05
	женщины	70,0 ± 7,25	69,57 ± 6,78	>0,05
Возраст	Mcp ± m	47,15 ± 1,62	49,42 ± 1,71	>0,05
	40-49	32,5 ± 7,4	32,61 ± 6,91	>0,05
	50-59	27,5 ± 7,06	28,26 ± 6,64	>0,05
	60-69	22,5 ± 6,6	21,74 ± 6,08	>0,05
	70 и старше	17,5 ± 6,02	17,39 ± 5,59	>0,05

зрения на сферопериметре фирмы «Carl Zeiss» или анализаторе поля зрения Humphrey Field Analyzer фирмы «Carl Zeiss», проведение тонометрии с использованием тонометра Маклакова либо на пневмотонометре Auto Non-Contact Tonometr AT 555 фирмы «Reichert», биомикроскопии, офтальмоскопии в условиях медикаментозного мириаза с использованием налобного бинокулярного офтальмоскопа «Omega» фирмы «Heine» и линзы 20 Д фирмы «Volk», контактной и бесконтактной биомикроскопии глазного дна с использованием трехзеркальной линзы или линзы 78-90 Д фирмы «Volk». При наличии показаний производилась флюоресцентная ангиография и цветное фотографирование глазного дна на

аппарате Visucam Zeiss, оптическая когерентная томография - на аппарате Stratus OCT 3000, Zeiss.

Пациенты всех групп находились под наблюдением в течение 3 лет и проходили обследование каждые 3-6 месяцев. Сравнение результатов в группах пациентов по выраженности проявлений ДР производилось на момент начала наблюдения и через 3 года. Для удобства проведения сравнительного анализа данных о состоянии глазного дна пациентов, получаемых при наблюдении больных, и возможности их статистической обработки, нами была разработана схема бальной оценки признаков проявления ДР.

Сравнение уровня восстановленной и окисленной форм глутатиона в крови пациентов наблюдаемых групп производилось в начале наблюдения и после трехмесячного курса приема вышеуказанных препаратов.

Статистическая обработка полученных цифровых данных проводилась на PC IBM с помощью программы STATISTICA for Windows XP и таблиц Microsoft Excel 2003. При изучении динамики изменения средних значений в исследуемых группах использовали Т-критерий Вилкоксона (Wilcoxon test) для двух зависимых (сопряженных) выборок.

Для сравнения структуры групп в процентах ($P \pm m$) в различные сроки наблюдения мы использовали фи* критерий Фишера (угловое преобразование Фишера), который предназначен для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта (признака). Для изучения кор-

Таблица 2. Уровень восстановленной и окисленной формы глутатиона в крови больных с непролиферативной диабетической ретинопатией без применения препаратов «Мильгама» и «Факовит»

Биохимические показатели	Статистические показатели	Норма, n=36	Начало наблюдения, n=46	Через 3 месяца, n=46
Глутатион восстановленный, мкмоль/л	M ± m	785,94 ± 24,95	467,28 ± 24,13	514,51 ± 31,12
	p ₁	-	<0,001	<0,001
	p ₂	-	-	>0,05
	% ₂	100	59,5	65,5
Глутатион окисленный, мкмоль/л	M ± m	140,16 ± 4,24	110,23 ± 4,48	120,61 ± 6,79
	p ₁	-	<0,001	<0,05
	p ₂	-	-	>0,05
	% ₂	-	100	109,4
Глутатион восстановленный/глутатион окисленный	M ± m	5,76 ± 0,26	4,61 ± 0,36	4,73 ± 0,39
	p ₁	-	<0,05	<0,05
	p ₂	-	-	>0,05
	% ₂	-	100	102,6

Примечания: p₁ – уровень значимости различий по отношению к норме, рассчитанный с помощью t - теста для независимых выборок; p₂ – уровень значимости различий по отношению к исходным данным «до лечения», рассчитанный с помощью t – теста для зависимых выборок

Таблица 3. Уровень восстановленной и окисленной формы глутатиона в крови больных непролиферативной диабетической ретинопатией до и после применения препаратов «Мильгама» и «Факовит»

Биохимические показатели	Статистические показатели	Норма, n=36	До лечения, n=40	После лечения, n=40
Глутатион восстановленный, мкмоль/л	M ± m	785,94 ± 24,9	478,42 ± 22,31	597,96 ± 28,15
	p ₁	-	<0,001	<0,0001
	p ₂	-	-	<0,001
	% ₂	-	100	125,0
Глутатион окисленный, мкмоль/л	M ± m	140,16 ± 4,24	112,42 ± 4,36	135,27 ± 5,2
	p ₁	-	<0,0001	>0,05
	p ₂	-	-	<0,001
	% ₂	-	100	120,3
Глутатион восстановленный/ глутатион окисленный	M ± m	5,76 ± 0,26	4,50 ± 0,27	4,67 ± 0,28
	p ₁	-	<0,01	<0,01
	p ₂	-	-	<0,01
	% ₂	-	100	103,8

Примечания: p₁ – уровень значимости различий по отношению к норме, рассчитанный с помощью t - теста для независимых выборок; p₂ – уровень значимости различий по отношению к исходным данным «до лечения», рассчитанный с помощью t - теста для зависимых выборок

реляционной зависимости применяли определенные коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

С целью изучения эффективности лечения больных с начальными стадиями диабетической ретинопатии исследовали метаболический статус пациентов (уровень разных форм глутатиона) с сахарным диабетом II типа и начальными проявлениями ДР до и после применения препаратов «Факовит» и «Мильгама».

В крови пациентов контрольной и основной групп в начале наблюдения уровень окисленной и особенно восстановленной формы глутатиона был значительно снижен по сравнению с данными возрастной нормы (табл. 2,3).

Через 3 месяца от начала наблюдения в группе, получавших препараты, наблюдались значитель-

ные положительные сдвиги (табл.3), тогда как в контрольной группе колебания данных показателей были статистически недостоверны (табл.2).

В группе больных СД и ДР, в лечении которых не применялись препараты «Факовит» и «Мильгама», колебания уровня различных форм глутатиона за время наблюдения были статистически недостоверны (табл. 2). Определение нами концентрации различных форм глутатиона в крови пациентов после курса комплексного лечения выявило отчетливое повышение уровня этого трипептида (табл.3). Так, уровень восстановленного глутатиона составил 597,96 ± 28,15, по сравнению с его содержанием до лечения – 478,42 ± 22,31 - отмечено увеличение на 25,0 %. Концентрация окисленного глутатиона варьировала от 112,42 ± 4,36 в начале наблюдения до

Таблица 4. Корреляционная зависимость между биохимическими показателями крови и степенью выраженности диабетической ретинопатии у больных основной группы, в лечении которой применялись препараты «Мильгама» и «Факовит» и контрольной группы

Исследуемый показатель	Основная группа				Контрольная группа			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	Rsp	p	Rsp	p	Rsp	p	Rsp	p
Глутатион восстановленный	0,578	<0,05	0,420	>0,05	0,580	<0,05	0,560	<0,05
Глутатион окисленный	0,540	<0,05	0,240	>0,05	0,545	<0,05	0,530	<0,05
Глутатион восстановленный/ глутатион окисленный	0,660	<0,05	0,350	>0,05	0,654	<0,05	-640	<0,05

Примечания: Rsp – непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена; p – уровень значимости различий данных между биохимическими показателями и степенью выраженности диабетической ретинопатии

135,27 ± 5,22 после проведенного лечения, что составляло увеличение на 20,3 %.

Анализируя эффект повышения уровня глутатиона в крови больных диабетической ретинопатией после приема препаратов "Мильгама" и "Факовит", необходимо указать его полифункциональную значимость, т. к. восстановленный глутатион используется в реакциях восстановления липидных гидропероксидов, препятствуя их дальнейшей деградации с образованием диеновых конъюгатов и малоновых диальдегидов. Следует особо отметить, что полученные данные подчеркивают патогенетическую значимость повышения уровня этого трипептида, выявленное в крови пациентов с ДР после приема ими "Факовита" и "Мильгамы".

Нами была изучена корреляционная зависимость между изучаемыми биохимическими показателями крови больных в группах наблюдения и степенью выраженности диабетической ретинопатии (табл. 4).

Как видно из полученных данных, нами у больных ДРП выявлено наличие значимой отрицательной корреляции между показателями восстановительной системы глутатиона и степенью выраженности диабетической ретинопатии ($p < 0,05$). В основной группе после лечения, в отличие от контрольной, отсутствовала статистически значимая связь между исследуемыми показателями.

Анализируя степень выраженности признаков диабетической ретинопатии к концу срока наблюдения, следует указать, что в основной группе в 19,72 ± 4,72 % случаев признаки ДР так и не развились, что статистически значимо выше по сравнению с 3,23 ± 2,24 % в контрольной группе ($p < 0,001$). Также следует отметить, что в основной группе сохранилось достоверно большее (32,39 ± 5,55 %) по сравнению с контрольной (12,9 ± 4,26 %) число глаз с начальными признаками ДР в виде микроаневризм и микрокровоизлияний ($p = 0,002$). При сравнении полученных данных в сроки наблюдения 3 года прогрессирование признаков ДР в тяжелую непролиферативную и пролиферативную стадию (выше 5 баллов) у пациентов контрольной группы наблюдалось в 19,35 ± 5,02 % случаев, тогда как в группе, получавших «Мильгаму» и «Факовит», этот показатель составил 4,23 ± 2,39 %, ($p < 0,001$).

Резюмируя данные по структуре выраженности изменений глазного дна, следует отметить, что при прогрессировании проявлений ДР в основной группе бальная оценка состояния сетчатки в 47,9 % случаев увеличивалась лишь на 1-2 балла. Данный показатель в контрольной группе составил 29 % случаев. И напротив, максимальное увеличение бальной оценки глазного дна (более 5 баллов) в контрольной группе происходило в 4,1 раза чаще, чем у пациентов, получавших препараты «Мильгама» и «Факовит». Прием данного комплекса препаратов позволил уменьшить частоту развития тяжелой непролиферативной и пролиферативной стадий ДР в 4,6 раза, т.е. развитие тяжелой непролиферативной ДР и пролиферативной ДР происходило в основ-

ной группе больных в 4,2 % случаев в сравнении с 19,4 % у больных контрольной группы, где препараты «Факовит» и «Мильгама» не применялись.

Таким образом, следует отметить, что прием препаратов, нормализующих уровень глутатиона в крови пациентов с сахарным диабетом второго типа, способствует замедлению развития диабетической ретинопатии.

T.V. Oleynyk

The role of the normalization of the level of glutathione in the prevention of development of diabetic retinopathy

We investigated the levels of different forms of glutathione in the blood of patients with early stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. It was established the reduction of the concentration of oxidized and reduced glutathione in the blood of these patients. We researched the possibility of preventing of progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes using the drugs «Facovit» and «Milgamma.» This treatment has allowed to decrease the frequency of severe nonproliferative and proliferative stages of diabetic retinopathy from 19.4% of cases in the control group to 4.2% of cases in the main group (University clinic. — 2013. — Vol.9, №2. — P. 191-195).

Key words: glutathione, diabetic retinopathy, «Facovit», «Milgamma.»

Т.В. Олейник

Роль нормалізації рівня глутатіону в профілактиці розвитку діабетичної ретинопатії

Досліджено рівні різних форм глутатіону в крові пацієнтів з початковими стадіями діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Встановлено зниження концентрації окисленого і відновленого глутатіону в крові цих хворих. Вивчено можливість профілактики прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу при застосуванні препаратів «Факовіт» та «Мільгамма». Прийом цих препаратів дозволив зменшити частоту розвитку важкої непроліферативної і проліферативної стадій діабетичної ретинопатії з 19,4% у хворих контрольної групи до 4,2% випадків у хворих основної групи (Університетська клініка. — 2013. — Т.9, №2. — С. 191-195).

Ключові слова: глутатіон, діабетична ретинопатія, «Факовіт», «Мільгамма».

ЛІТЕРАТУРА

1. Арифанова Т. А. Диабет и проблема инвалидности / Т. А. Арифанова, Н. Н. Кушнир // Тезисы 2-ой межд. науч. конф. Офтальмологов Причерноморья. — Одесса, 2004. — С. 124.
2. Аметов А. С. Инсулинозависимый сахарный диабет / А. С. Аметов, А. М. Грановская-Цветкова, Н. С. Казей. — М.: Рос. мед. акад. Минздрава России, 1995. — 64 с.
3. Боднар П. М. Сучасні тенденції в терапії цукрового діабету 2 типу / П. Н. Боднар // Здоров'я України. — 2005. — № 19 (128). — С. 10-11.
4. Миленская Т. М. Диабетическая ретинопатия / Т. М. Миленская, Е. Г. Бессмертная // Врач. Дело. — 2000. — № 1. — С. 8-11.
5. Наш опыт применения лазеркоагуляции в лечении диабетической ретинопатии / К. П. Павлюченко, С. Ю. Могилевский, Т. В. Олейник [и др.] // Офтальмол. журн. — 2004. — № 1. — С. 72-74.

6. *Олейник Т.В.* Современные представления о патогенезе и направлениях лечения диабетической ретинопатии (Обзор научной литературы) / Т.В.Олейник // Проблемы экологічної та медичної генетики та клінічної імунології. – 2012.- Вип.2(110). – С. 468 – 483.
7. *Пасечникова Н. В.* Лазеркоагуляція в ліченні діабетических макулопатій / Н. В. Пасечникова, В. А. Науменко // Офтальмол. журн. – 2003. – № 1. – С. 61-63.
8. *Смирнова О. М.* Диабетология: реальность и перспективы / О. М. Смирнова, Т. Л. Кураева // Здоров'я України. – 2005. – № 11-12. – С. 10-11
9. *Barber A.* Dual mechanism may contribute to the pathology of diabetic retinopathy / A. Barber // Eurotimes.- 2010. - Vol. 15, Issue 3. - P. 28.
10. *McGrath D.* Bevacizumab for DME. Two-year study results compare bevacizumab versus macular laser therapy in diabetic macular oedema /D. McGrath //Eurotimes.- 2011. - Vol. 16, Issue 4 – P. 32.
11. *Sebad J.* Plasmin and microplasmin being studied to treat diabetic retinopathy/Jerry Sebad // Eurotimes.- 2009. - Vol. 14, Issue 9. - P. 35.
12. *Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy / J. F. Arevalo, M. Maia, H. W. Flynn [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 92. – P. 213-216.*