

ССГ наблюдалось у пациентов с препролиферативной формой ДР. С увеличением давности СД II типа более 10 лет доля пациентов с ССГ 3 степени увеличилась на 6,3 %. Лечение препаратом "Систейн" способствовало улучшению показателя стабильности слезной пленки, наиболее выраженное у пациентов с непролиферативной формой ДР. Выявленное улучшение качественного состава слезы на фоне лечения препаратом "Систейн" сопровождалось улучшением показателей слезопродукции, которое было наиболее выражено у пациентов с препролиферативной формой ДР.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, синдром "сухого глаза".

#### Резюме

**Недзвецька О.В., Зеленецька А.И., Воронцова Н.М.** *Ефективність лікування синдрому "сухого ока" в залежності від форми діабетичної ретинопатії.*

Обстежено 58 хворих (166 очей) з цукровим діабетом II типу та ознаками синдрому "сухого ока" (ССО). Лікування проводилося препаратом "Систейн" впродовж 10 діб. Проведене лікування показало, що найбільша кількість пацієнтів з III ступенем ССО спостерігалось у хворих з препроліферативною формою діабетичної ретинопатії (ДР). Зі збільшенням давності ЦД II типу більше 10 років доля пацієнтів з ССО 3 ступеня збільшилась на 6,3 %. Лікування препаратом "Систейн" сприяло покращенню показника стабільності слезної плівки, що було найбільшим у пацієнтів з непроліферативною формою ДР. Виявлене покращення якісного складу слези на фоні лікування препаратом "Систейн" супроводжувалося зменшенням складок кон'юнктиви та покращенням показників слезопродукції, які були найбільш виразними у хворих з препроліферативною формою ДР.

**Ключові слова:** цукровий діабет, синдром "сухого ока".

#### Summary

**Nedzvetska O. V., Zelenetska A.I., Vorontsova N.M.** *The effectiveness of dry eye syndrome treatment depending on the form of diabetic retinopathy.*

58 patients (166 eyes) with diabetes mellitus of II type and dry eye syndrome (DES) were examined. Patients were treated by instillations of "Sisteyn" for 10 days. The examination showed that the greatest quantity of patients with III degree of DES were with preproliferative form of diabetic retinopathy. Treatment by "Sisteyn" promoted improvement of an indicator of tear film stability, the most expressed at patients with preproliferative form of DR. Taped improvement of qualitative structure of tear against treatment by "Sisteyn" was accompanied by improvement of tear production the most expressed at patients with preproliferative form of DR.

**Key words:** diabetes mellitus, dry eye syndrome.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. К.П. Павлюченко

УДК 617.735-002-02:616.633.66]-036.4+615.276.4

## ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ АКТИВНОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА И НАЧАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

**Т.В. Олейник, К.П. Павлюченко**  
Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького

### Введение

Сахарный диабет (СД) в настоящее время вышел на третье место среди непосредственных причин смерти в мире после сердечнососудистых и онкологических заболеваний и занимает лидирующее положение по частоте осложнений, приводящих к ранней инвалидизации больных [1,2,3,5,6].

Диабетическая ретинопатия - это высокоспецифическое поражение сосудов сетчатки, в равной степени характерное как для инсулинозависимого, так и для инсулиннезависимого сахарного диабета. Диабетическую ретинопатию (ДР) относят к поздним проявлениям СД, которые следует рассматривать как результат развития патологических изменений в микроциркуляторном русле сетчатки у больных диабетом. В связи с неуклонным ростом численности больных СД, ретинопатия, в настоящее время, занимает лидирующее место среди причин слепоты и инвалидности офтальмологических больных. Поражение сетчатки развивается практически у 90% больных в различные сроки после возникновения СД и служит причиной снижения и потери зрительных функций.

В то же время лечение пациентов с ДР и профилактика осложнений со стороны сетчатки остается актуальной и далеко нерешенной проблемой современной медицины. Это связано, прежде всего, с недостаточностью в ряде случаев рациональной патогенетически обоснованной терапии, направленной

ной на нормализацию липидного и белкового обмена, иммунного и метаболического гомеостаза. Учитывая, что СД сопровождается развитием синдрома метаболической интоксикации, а также активацией аутоиммунных и иммунокомплексных реакций, можно считать обоснованным использование препаратов с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием для лечения больных ДР. Ранее была показана эффективность использования энтеросорбентов, пармицина, вилозена, а также отечественных препаратов в комплексной терапии больных ДР [4, 5, 7, 8].

Анализ состояния проблемы лечения диабетической ретинопатии позволяет полагать, что до настоящего времени основное внимание офтальмологов было сосредоточено на снижении степени негативного воздействия углеводов (повышенного уровня глюкозы) и продуктов их нарушенного обмена (пируват, лактат) на сосудистую систему сетчатки, а также коррекцию нарушений местного и общего иммунного статуса с одной стороны и огромным арсеналом средств, симптоматически направленных на структурно-функциональные параметры сосудистой сети сетчатой оболочки. В последние годы были выявлены основные метаболиты углеводного и жирового обмена (метилглиоксаль, ацетоацетат), повышенный уровень которых является ведущим звеном в сложной цепи обменных, мембранных, иммунологических и функциональных нарушений при сахарном диабете. Главной дезинтоксикационной системой, обеспечивающей обезвреживание указанных метаболитов, является окислительно-восстановительная система глутатиона [11].

Поэтому, логичной представляется **цель** настоящей работы, которая заключалась в изучении возможности коррекции активности антиоксидантной системы у пациентов с сахарным диабетом II типа и начальными проявлениями диабетической ретинопатии.

#### Материал и методы исследования

86 человек (133 глаза) с сахарным диабетом II типа составляли две клинически идентичные группы по полу и возрасту. 46 пациентов (62 глаза) составляли контрольную группу, которой проводилось регулярное офтальмологическое обследование, при необходимости, назначались стандартные препа-

раты, используемые в лечении ДР - ангиопротекторы (добесилат кальция), антиагреганты (трентал), а так же 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-цистеина) в виде препарата "Факовит" (Фармацевтическая компания "Здоровье", Харьков) по 2 таблетки трижды в сутки и прием бенфотиамина в виде препарата "Мильгама" (Вьорваг-ФармаГмбХ 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 была изучена эффективность применения препаратов "Факовит" и "Мильгама" в лечении и профилактике возникновения диабетической ретинопатии. Все пациенты находились под наблюдением эндокринолога, контролировалась степень компенсации углеводного обмена и, при необходимости, производилась коррекция получаемой ими сахароснижающей терапии. 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 ( $p > 0,05$ ).

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.

#### Полученные результаты и их обсуждение

Как видно из нижеприведенных таблиц 1 и 2, уровень окисленного и особенно восстановленного глутатиона в крови больных обеих групп был достоверно понижен по сравнению с уровнем этих показателей в контрольной группе пациентов без диабета (взятым за возрастную норму). После проведенного лечения, как видно из данных таблицы 1, уровни разных форм глутатиона достоверно возросли и составили: восстановленный глутатион -  $597,96 \pm 28,15$  мкмоль/л, окисленный глутатион -  $135,27 \pm 5,22$  мкмоль/л.

Таблица 1

**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 ± 24,95	478,42 ± 22,31	597,96 ± 28,15
	p <sub>1</sub>	—	<0,001	<0,0001
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,001
глутатион окисленный мкмоль/л	M ± m	140,16 ± 4,24	112,42 ± 4,36	135,27 ± 5,22
	p <sub>1</sub>	—	<0,0001	>0,05
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,001
глутатион восстановленный/глутатион окисленный	M ± m	5,76 ± 0,26	4,50 ± 0,27	4,67 ± 0,28
	p <sub>1</sub>	—	<0,01	<0,01
	p <sub>2</sub>	—	—	<0,01
	% <sub>2</sub>	—	100	103,8

**Примечания:** p<sub>1</sub> - уровень значимости различий по отношению к норме, рассчитанный с помощью t - теста для независимых выборок; p<sub>2</sub> - уровень значимости различий по отношению к исходным данным "до лечения", рассчитанный с помощью t - теста для зависимых выборок.

Эти метаболические сдвиги под влиянием проводимой нами комплексной терапии, обусловлены по нашему мнению в первую очередь повышением синтеза глутатиона, осуществляемого за счет кислот-предшественников - аминокислот, входящих в состав "Факовита". В этом эффекте также важна роль бенфотиамина, входящего в состав "Мильгамы", который, стимулируя реакции пентозофосфатного цикла, способствует увеличению скорости восстановления глутатиона в глутатионредуктазной реакции, использующей восстановленный никотинамидный кофермент (НАДФН), генерируемый в пентозофосфатном цикле. Следует указать, что глутатион участвует в обезвреживании оксоальдегидов, как ферментативным (гликозолазным), так и неферментативным путем.

Как видно из данных таблицы 2 достоверных колебаний в активности антиоксидантной системы глутатиона у больных контрольной группы в течении срока наблюдения не отмеча-

лось, она была достоверно снижена. Также оставались достоверно пониженными и уровни его разных форм.

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	До лечения n=46	После лечения n=46
глутатион восстановленный мкмоль/л	M ± m	785,94 ± 24,95	467,28 ± 24,13	514,51 ± 31,12
	p <sub>1</sub>	-	<0,001	<0,001
	p <sub>2</sub>	-	-	>0,05
глутатион окисленный мкмоль/л	M ± m	140,16 ± 4,24	110,23 ± 4,48	120,61 ± 6,79
	p <sub>1</sub>	-	<0,001	<0,05
	p <sub>2</sub>	-	-	>0,05
глутатион восстановленный/глутатион окисленный	M ± m	5,76 ± 0,26	4,61 ± 0,36	4,73 ± 0,39
	p <sub>1</sub>	-	<0,05	<0,05
	p <sub>2</sub>	-	-	>0,05
	% <sub>2</sub>	-	100	102,6

**Примечания:** p<sub>1</sub> - уровень значимости различий по отношению к норме, рассчитанный с помощью t - теста для независимых выборок; p<sub>2</sub> - уровень значимости различий по отношению к исходным данным "до лечения", рассчитанный с помощью t - теста для зависимых выборок.

Нами была изучена корреляционная зависимость между изучаемыми биохимическими показателями крови больных в группах наблюдения и степенью выраженности диабетической ретинопатии. Результаты данного исследования представлены в таблице 3.

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

### Выводы

1. Прием препаратов "Факовит" и "Мильгама" оказывает выраженное нормализующее действие на обнаруженное снижение потенциала антиоксидантной системы глутатиона у боль-

ных с начальными проявлениями диабетической ретинопатии, что проявляется в увеличении содержания восстановленной формы глутатиона на 25%.

2. Установлено, что понижение активности антиоксидантной системы глутатиона способствует развитию более выраженных проявлений диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом II типа.

Таблица 3

**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	-0,640	<0,05

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

### Литература

1. Алифанова Т. А. *Диабет и проблема инвалидности* / Т. А. Алифанова, 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. *Влияние препарата Диквертина на течение диабетической ретинопатии* / М. В. Зуева, И. В. Цапенко, А. А. Кубатиев [и др.] // VII съезд офтальмологов России : Тез. докл., Ч. 2. - М., 2000. - С. 440-441.

5. *Глазные проявления диабета* / [Бржеский В. В., Измайлов А. С., Залевская А. Г. и др.]; под ред. Л. И. Балашевич. - СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2004. - 382 с.

6. Смирнова О. М. *Диабетология: реальность и перспективы* / О. М. Смирнова, Т. Л. Кураева // *Здоров'я України*. - 2005. - № 11-12. - С. 10-11.

7. Петруня А. М. *Использование комбинации глазных капель и внутривенных инъекций препарата "Липофлавон" у больных непролиферативной диабетической ретинопатией и его влияние на показатели системного иммунитета* / А. М. Петруня, А. В. Спектор // *Офтальмол. журнал*. - 2007. - № 4. - С. 13-16.

8. Петруня А. М. *Коррекция метаболических нарушений у больных непролиферативной диабетической ретинопатии* / А. М. Петруня, А. В. Спектор // *Офтальмол. журнал*. - 2008. - № 4. - С. 33-36.

9. *Complexation of quercetin with three kinds of cyclodextrins: An antioxidant study* / C. Janlian, L. Moyano, C. Yanez [et al.] // *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* - 2006. - Vol. 8. - P. 1214-1218.

10. Duh Elia J. *Diabetic Retinopathy* / Elia J. Duh // *Humana Press*. - 2008. - 494 p.

11. *Negative association between erythrocyte reduced glutathione concentration and diabetic complications* / P.J. Thornalley, A.C. McLellan, T.W. Lo [e.a.] // *Clin. Sci (Lond)*. - 1996. - Vol. 91(5). - P. 575-582.

### Резюме

**Олейник Т.В., Павлюченко К.П.** *Возможности коррекции активности антиоксидантной системы у пациентов с сахарным диабетом II типа и начальными проявлениями диабетической ретинопатии.*

Изучено содержание разных форм глутатиона в крови пациентов с сахарным диабетом II типа и начальными признаками диабетической ретинопатии. Установлено, что прием препаратов "Факовит" и "Мильгама" способствует нормализации антиоксидантной активности окис-

лительно-восстановительной системы глутатиона - концентрация восстановленной формы повышается на 25%. Обнаружено, что понижение активности антиоксидантной системы глутатиона способствует развитию более выраженных проявлений диабетической ретинопатии у пациентов с сахарным диабетом II типа.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, глутатион, Мильгама, Факовит.

#### Резюме

**Олейник Т.В., Павлюченко К.П.** *Можливості корекції активності антиоксидантної системи у пацієнтів з цукровим діабетом II типу та початковими проявами діабетичної ретинопатії.*

Вивчено вміст різних форм глутатиону в крові пацієнтів з цукровим діабетом II типу і початковими ознаками діабетичної ретинопатії. Встановлено, що прийом препаратів "Факовіт" і "Мільгама" сприяє нормалізації антиоксидантної активності окисно-відновної системи глутатиону - концентрація відновленої форми підвищується на 25%. Виявлено, що зниження активності антиоксидантної системи глутатиону сприяє розвитку більш виражених проявів діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, глутатион, Мільгама, Факовіт.

#### Summary

**Oleynuk T., Pavlyuchenko K.** *Correction of activity Antioxidant system in patients with diabetes mellitus type II and the early manifestations of diabetic retinopathy.*

The content of different forms of glutathione in the blood of patients with diabetes mellitus type II, and initial signs of diabetic retinopathy was studied. Established that the administration of drugs "Fakovit" and "Milgama" contributes to the normalization of antioxidant activity of the redox system of glutathione - the concentration of the reduced form increased by 25%. It was found that lowering the activity of the antioxidant glutathione system contributes to the development of more severe manifestations of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus type II.

**Key words:** diabetic retinopathy, glutathione, Milgama, Fakovit.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. І.Р. Салдан

УДК 617.735-002:616.379-008.64]+577.15

## РОЛЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

**К.П. Павлюченко, Т.В. Олейник, А.В. Коробова**  
Донецкий национальный медицинский университет  
им. М. Горького,  
клиника "Лазер Плюс" (Донецк)

#### Введение

Сахарный диабет 2 типа считается глобальной медицинской и социальной проблемой XX века, его фатальные и нефатальные макро- и микрососудистые осложнения встречаются более чем в 70 % случаев. Встречаемость СД в мире составляет 4 %, в Европе - от 3 до 10 % [4]. Удельный вес СД в Украине составляет от 1,5 до 5 % от численности всего населения, причем на долю СД 2 типа приходится 85-90 % от всех случаев [3]. Серьезным осложнением сахарного диабета является диабетическая ретинопатия (ДР) - основная причина слепоты и слабовидения среди лиц трудоспособного возраста [1, 3]. При СД 2-го типа в связи с поздней диагностикой, признаки диабетической ретинопатии выявляются в момент установления диагноза СД в 15-30 % случаев, через 10 лет - в 50-60 %, а через 30 лет - более чем у 90 % больных [2].

Согласно данным современной литературы в патогенезе диабетической ретинопатии ключевую роль играют: гиперпролиферация сосудов, обусловленная прорывом внутреннего гемато-ретиального барьера, эндотелиальная дисфункция и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, ассоциируемые с увеличением активности матриксных металлопротеиназ, повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов роста, оксидативный стресс, накопление конечных продуктов гликирования [5, 8, 11]. В некоторых работах зарубежных авторов описывается значимая роль матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии [5, 8, 10]. ММП-9 является крупнейшим членом класса металлопротеиназ, состоящего из 25