

Н. Г. Завгородняя, С. В. Михальчик

Результаты комплексного лечения диабетической ретинопатии

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, каротиноиды.

Диабетическая ретинопатия – наиболее распространенное осложнение сахарного диабета, которое остается одной из основных причин инвалидности по зрению среди трудоспособного населения. С целью повышения эффективности лечения больных сахарным диабетом путем включения коротких каротиноидов в комплексное лечение диабетической ретинопатии осуществили наблюдение 102 пациентов. Результаты указывают на целесообразность включения препаратов, содержащих короткие каротиноиды, в комплексную терапию больных сахарным диабетом с диабетической ретинопатией для поддержания зрительных функций. Установили, что при диабетической ретинопатии под влиянием коротких каротиноидов в комплексном лечении отмечается снижение выраженности микроангиопатий, увеличение общей лабильности сетчатки в среднем на 8–16 Гц, порог светочувствительности по фосфену снизился до 87 мкА ($p < 0,05$), повысилась светочувствительность сетчатки в среднем на 16 Дб, уменьшилось количество относительных скотом.

Результати комплексного лікування діабетичної ретинопатії

Н. Г. Завгородня, С. В. Михальчик

Діабетична ретинопатія – найбільш поширене ускладнення цукрового діабету, що залишається однією з головних причин інвалідності по зору серед працездатного населення. З метою підвищення ефективності лікування хворих на цукровий діабет шляхом використання коротких каротиноїдів у комплексному лікуванні діабетичної ретинопатії спостерігали за 102 пацієнтами. Результати вказують на доцільність включення препаратів, що містять короткі каротиноїди, в комплексну терапію хворих на цукровий діабет із діабетичною ретинопатією для підтримки зорових функцій. Виявили, що при діабетичній ретинопатії під впливом коротких каротиноїдів у комплексному лікуванні відзначають зниження вираженості мікроангіопатій, збільшення загальної лабільності сітківки в середньому на 8–16 Гц, поріг електричної чутливості за фосфеном знизився до 87 мкА ($p < 0,05$), підвищилась світлочувствительність сітківки в середньому на 16 Дб, зменшилась кількість відносних скотом.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, цукровий діабет, каротиноїди.**Патологія.** – 2014. – №3 (32). – С. 29–33**Results of complex treatment of diabetic retinopathy**

N. G. Zavgorodnyaya, S. V. Mikhalchik

Aim. To investigate the results of complex treatment of diabetic retinopathy.

Methods and results. Diabetic retinopathy (DR) is a late complication of diabetes mellitus (DM), which leads to severe disability and significantly reduces the quality of life of patients. In the DR peroxidation of proteins with decreased antioxidant activity is enhanced in the blood of patients. These findings point to the desirability of placing products containing short carotenoids into the complex therapy of diabetic patients with DR in order to maintain visual function.

Conclusion. In the DR under the influence of short carotenoids in complex treatment decreased severity of microvascular complications, increased total retinal lability by 8–16 Hz on the average are noted, the level of electrical retinal sensitivity phosphene threshold decreased to 87 uA ($p < 0.05$), photosensitivity of the retina increased by 16 dB on the average, the amount of relative scotomas reduced.

Key words: Diabetic Retinopathy, Diabetes Mellitus, Short Carotenoids.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 29–33

Диабетическая ретинопатия (ДР) – наиболее распространенное осложнение сахарного диабета (СД), которое остается одной из основных причин инвалидности по зрению среди трудоспособного населения. Неуклонная тенденция к увеличению частоты ДР делает актуальным поиск новых средств и методов лечения, имеющих патогенетическую направленность [1,2,8].

Сегодня принято считать наиболее эффективным методом лечения ДР лазерную коагуляцию сетчатки. Но, оказывая местное воздействие на глаз, она не влияет на имеющиеся системные нарушения [3,9,5].

Комплексный подход к лечению больных СД подразумевает одновременное использование значительного количества лекарственных препаратов, что приводит к возможному суммированию их побочных эффектов и повышает риск аллергических реакций. В последние годы в клинической практике широкое распространение

получила антиоксидантная терапия, которая оказывает противоишемический, противоотечный эффекты, нормализует жировой и углеводный обмен [6,7].

Поэтому возрастает интерес к антиоксидантным методам лечения, позволяющим оказывать как местное, так и системное воздействие, практически безвредное по сравнению с ферментотерапией. В комплексном лечении пациентов с ДР используют короткие каротиноиды.

Препарат представляет собой комплекс жизненно важных и незаменимых антиоксидантов природного происхождения: ликопина, бета-каротина, лютеина и витаминов В1, В2, А, Е. Создан на основе натуральных коротких каротиноидов, путем смешивания в определенной пропорции масляных растворов: бета-каротина, полученного путем экстракции биомассы бета-каротина гриба *Blakeslea trispora*; ликопина, полученного путем экстракции томатов; астаксантина, полученного путем

экстракции водоросли *Haematococcus pluvialis*; лютеина, полученного путем экстракции цветов бархатцев *Tagetes erecta*, а также незаменимых ненасыщенных жирных кислот (линолевой, линоленовой и олеиновой).

Цель работы

Повышение эффективности лечения больных СД путем включения коротких каротиноидов в комплексное лечение ДР.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находились 102 пациента (мужчины – 63, женщины – 39) в возрасте от 27 до 67 лет (средний возраст – 49 лет). Больные имели СД 2 типа, большую часть из них составляли лица со средней степенью тяжести СД (56,9%) и стадии субкомпенсации

(62%). Непролиферативная стадия ДР установлена на 112, препролиферативная – на 70, пролиферативная – на 12 глазах.

Все пациенты были разделены на 4 группы: 1 группа – 27 больных, получали лазерную коагуляцию сетчатки в комплексе лечения (схема 1), 2 группа – 66 больных, получали в комплексе лечения короткие каротиноиды с лазерной коагуляцией сетчатки, 3 группа – 26 пациентов, получали стандартную медикаментозную терапию, 4 группа – контрольная включала 16 пациентов, получавших лазерную терапию.

Пациенты третьей группы в схеме лечения получали тканевые препараты (ФИБС, экстракт алоэ, стекловидное тело). Во второй группе назначали препарат коротких каротиноидов в дозировке 1 чайная ложка 1 раз в день на протяжении трех месяцев.

Схема 1

Схема комплексного лечения диабетической ретинопатии

Фаза заболевания	Группа препаратов	Название препаратов	Способ введения
Непролиферативная стадия	Препараты, которые предотвращают образование тромбозов	Никотиновая кислота, гепарин	п/б, в/в, эндоназально в электрофорезе
	Спазмолитики	Но-шпа, ксантинола никотинат, папаверин	в/в, п/б, в/м, внутрь
	Дезагреганты	Трентал, тиклид, аспирин	в/в, в/м, внутрь
	Противоишемические и мембраностабилизирующие	Мультикаренол	внутрь
Препролиферативная стадия	Гиполипемические	Трайкор	внутрь
	Фибринолитики	Фибринолизин	в/в, п/б
	Антикоагулянты	Гепарин	в/в, п/б, в/м,
	Антиагреганты	Аспирин Трентал	в/в, п/б, в/м, внутрь
	Спазмолитики	Но-шпа, ксантинола, никотинат, папаверин	в/в, п/б, в/м, внутрь
	Препараты, улучшающие микроциркуляцию	Трентал, сермион	в/в, в/м, внутрь
	Противоишемические и мембраностабилизирующие	Мультикаренол	внутрь
Пролиферативная стадия	Хелаторы металлов	Метионин	внутрь
	Осмотические диуретики	Лазикс диакарб, трифас	в/в, в/м, внутрь
	Противоишемические и мембраностабилизирующие	Мультикаренол	внутрь
	Улучшающие общую гемодинамику	Трентал, сермион	в/в, внутрь
	Способствующие образованию коллатералей, венотоники	Венорутон, детролекс	внутрь
	Гиполипемические	Трайкор, липоевая кислота, берлитион, эсполипон	в/в, в/м, внутрь
	Коферменты, витамины	Рибофлавин, ретинола ацетат, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, мильгама	в/в, в/м, внутрь
	Адаптогены	Дибазол, экстракт алоэ	в/м
	Анаболические стероиды	Ретаболил, неробол	в/м
	Противоишемические препараты	Пикамелон, никотиновая кислота	в/м, внутрь
Дезагреганты	Аспирин	внутрь	
Препараты, улучшающие гемодинамику	Трентал, сермион	в/в, внутрь	

Таблица 1

Сравнение значений толщины макулярной области (мкм) по секторам в исследуемых группах

Сектор	Группа 1 (M±m)	Группа 2 (M±m)	Группа 3 (M±m)	Группа 4 (M±m)	P
Fovea centralis	161,46±3,3	158,7±7,1	180,1±3,0	195,7±7,1	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Внутренний темпоральный	266,7±2,9	254,4±1,9	270,1±1,5	268,4±1,9	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Верхне-внутренний	282±3,0	250,5±2,1	270±0,6	275,5±2,1	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Внутренний назальный	281,1±3,3	270,1±3,33	282±1,1	292,1±3,33	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Нижне-внутренний	277,0±3,3	262,8±3,0	278±2,8	273,8±3,0	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Наружный темпоральный	227,0±2,4	280±2,3	230,1±1,9	237±2,3	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Верхне-наружный	246±5,1	221±1,5	247,1±2,8	247,1±1,5	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Наружный назальный	258,4±3,3	230±3,17	250±3,3	252±3,17	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01
Нижне-наружный	230±2,5	215,1±2,16	221,1±2,8	238,1±2,16	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01 p ₄ <0,01

Всем больным назначали необходимые сахароснижающие лекарственные препараты. Офтальмологическое обследование включало визиометрию, периметрию, тонометрию, офтальмоскопию, флуоресцентную ангиографию (ФАГ), биомикроскопию бульбарной конъюнктивы, компьютерную периметрию, фосфен-тест (показатель критической частоты исчезновения мельканий по фосфену – КЧСМ, порог электрической чувствительности по фосфену – ПЭЧФ), оптическую когерентную томографию STRATUS OCT-3000 и томографию с подсчетом ганглионарных клеток сетчатки на томографе высокого разрешения ZEISS Cirrus HD-OCT 4000 (3D image).

Результаты обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

До начала лечения острота зрения пациентов с ДР была снижена на 44,6% глаз (в среднем до 0,5–0,6). Кровоизлияния и экссудаты были множественными и локализовались, покрывая всё глазное дно в 6,9% случаев, в 33,3% не были множественными и локализовались на крайней и средней периферии, в 31,9% носили центральный характер и чаще располагались вдоль сосудов, в 27,9% случаев имели место сосудистые изменения без кровоизлияний и экссудаций.

При периметрии центральной зоны абсолютные и относительные скотомы наблюдали практически у всех больных, отмечали в среднем в 28,7±1,8% стандартных точек.

Средние значения толщины макулярной области сетчатки во всех квадрантах, а также фовеа приведены в таблице 1. При сравнении средних значений толщины макулярной области оказалось, что после комплексного лечения с включением коротких каротиноидов во второй группе происходит нормализация толщин сетчатки макулярной области.

Еще до лечения выполнена ФАГ глазного дна у 34 больных, во всех случаях обнаружена микроаневризма венул, отмечена повышенная проницаемость сосудов в 97,1% случаев, зоны фокальной ишемии – в 60,3%, отёк макулярной области в 38,2%, новообразованные сосуды – в 16,2% случаев. После окончания курса лечения подавляющее большинство больных трех основных групп замечали снижение зрительной утомляемости, а также улучшение ориентировки в помещении и на улице. Острота зрения возросла после комплексного лечения в 56,1%, после лазерной коагуляции – 35,2% случаев. Наилучшая динамика показателей остроты зрения (улучшение в 65,3% случаев) отмечена у пациентов, получавших комплексное лечение с включением коротких каротиноидов. В контрольной группе острота зрения у пациентов возросла только в 12,5% случаев, а у 9,3% произошло снижение.

Повышение зрительных функций сопровождалось улучшением картины глазного дна. Полное или частичное рассасывание гемо- и плазморрагий произошло в 82,6% пациентов, получавших комплексное лечение. У лиц контрольной группы установлено улучшение только на 21,9% глаз, однако были зафиксированы случаи (9,4%) появления новых кровоизлияний или экссудаций. Результаты периметрии центральной зоны сетчатки показали, что количество скотом в стандартных точках уменьшилось после комплексного лечения на 66,4% против 9,7% в контрольной группе.

До лечения КЧСМ снижен до 29,4±1,2 Гц (p<0,05) и порог электрической чувствительности по фосфену ПЭЧФ увеличен до 148±0,7 мкА (p<0,05). После комплексного лечения обнаружили увеличение общей лабильности сетчатки в среднем на 8–16 Гц, уровень ПЭЧФ снизился до 87 мкА (p<0,05), повысилась светочувствительность сетчатки в среднем на 16 Дб, уменьшилось количество относительных скотом.

Существует немало способов лечения диабетической ретинопатии, но они недостаточно эффективны, так как в некоторых случаях приводит к различным эффектам побочного действия. В связи с этим возникала необходимость в разработке новых способов лечения.

Наиболее близким по техническому содержанию и результатам является способ, который заключается в использовании тканевых препаратов: ФиБС – биогенный стимулятор (создан из отгона лиманной грязи), суспензия плаценты – биопрепарат в на фоне диетотерапии [10]. Известно, что биогенные стимуляторы, не являясь ферментами, влияют на процессы метаболизма через ферменты. Под влиянием тканевых препаратов осуществляется глубокая перестройка ферментативной системы, что оказывает антигипоксический эффект.

Но этот способ недостаточно эффективен, потому что тканевые препараты (ФиБС – биогенный стимулятор с отгона лиманной грязи, суспензия плаценты, стекловидное тело) имеют противопоказания: острые инфекционные заболевания, острый период воспалительных процессов, тяжелые поражения печени и почек с нарушением функции этих органов, тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, некомпенсированная гипертония, острые желудочно-кишечные расстройства, активные формы туберкулеза, беременность, аллергические реакции – все это не позволяет применять препараты всем пациентам с ДР. На основании данных исследования был получен патент на полезную модель № 87687 и зарегистрирован в государственном реестре патентов Украины 10.02. 2014 г.

Анализ результатов ФАГ у 22 пациентов (после комплексного лечения) показал благоприятное влияние на микроциркуляцию сетчатки. Уменьшение количества микроаневризм в центральных и парацентральных периферических областях глазного дна зарегистрировали в 63,6% случаев. После лечения отмечено сужение зон фокальной ишемии в 72,7% случаев, уменьшение отёка в макулярной области – 76,7%. Следует отметить, что лечебный эффект от комплексного лечения больных с ДР наиболее четко проявлялся на фоне ранних морфофункциональных изменений сетчатки. Изучение стойкости лечебного эффекта показало, что через 5–6 месяцев положительные результаты сохранялись в 66,7% случаев.

Выводы

Данные наблюдения указывают на целесообразность включения препаратов, содержащих короткие каротиноиды, в комплексную терапию больных СД с ДР для поддержания зрительных функций.

При ДР под влиянием коротких каротиноидов в комплексном лечении отмечено снижение выраженности микроангиопатий, увеличение общей лабильности сетчатки в среднем на 8–16 Гц, снижение уровня ПЭЧФ до 87 мкА ($p < 0,05$), повышение светочувствительности сетчатки в среднем на 16 Дб, а также уменьшение количества относительных скотом.

Список литературы

1. Дедов И.И. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия / И.И. Дедов, М.А. Шестакова, Т.М. Миленькая. – М. : Медицина, 2001. – 176 с.
2. Бездетко П.А. Корреляционная связь между уровнем гликозилированного гемоглобина сыворотки крови и неproлиферативной диабетической ретинопатией у больных сахарным диабетом 2-го типа / П.А. Бездетко, С.М. Аджадж, Е.Н. Ильина // Харківська хірургічна школа. – 2013. – №4. – С. 60–64.
3. Иванова Н.В. Значение провоспалительных факторов в прогрессировании диабетической ретинопатии, патогенетическое обоснование и эффективность их коррекции / Н.В. Иванова, Н.А. Ярошева, Л.М. Ярошева // Новости медицины и фармации. – 2010. – №9. – С. 18–22.
4. Кашинцева Л.Т. Использование тканевых препаратов в комплексном лечении больных сахарным диабетом / Л.Т. Кашинцева // Одесский французский журнал. – Одесса, 1981. – 22 с.
5. Кудинова-Савченко Н.А. Клиническая эффективность и целесообразность антиоксидантно-метаболической терапии неproлиферативной диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом второго типа / Н.А. Кудинова-Савченко, Н.А. Веснина, О.О. Денисова // Офтальмологический журнал. – 2010. – №1. – С. 47–50.
6. Науменко В.А. Эффективность и структура методов лечения диабетической ретинопатии при обращении за стационарной офтальмологической помощью / В.А. Науменко // Офтальмологический журнал. – 2010. – №1. – С. 44–47.
7. Нероев В.В. Опыт применения Ретиналамина в лечении диабетической ретинопатии / В.В. Нероев, М.В. Рябина // Офтальмологический журнал. – 2011. – №1. – С. 33–35.
8. Соболева И.А. Применение препарата Нормофталь у больных с диабетической ретинопатией / И.А. Соболева // Проблемы эндокринной патологии. – 2011. – №2. – С. 41–44.
9. Цитокины и их роль в патогенезе диабетической ретинопатии / Е.Б. Третьяк, О.Н. Сыроедова, О. Неухаус и др. // Вестник офтальмологии. – 2010. – Т. 126. – №6. – С. 53–58.

10. Использование тканевых препаратов в комплексном лечении больных сахарным диабетом : Метод. рекомендации / Грузина Е.А., Лакиза В.В., Перминов И.А., Кашинцева Л.Т. – Одесса, 1981. – 22 с.

References

1. Dedov, I. I., Shestakova, M. A., Milen'kaya, T. M. (2001) *Sakharnyy diabet: retinopatiya, nefropatiya* [Diabetes: retinopathy, nephropathy]. Moscow: Medicina. [in Russian].
2. Bezdetko, P. A., Adzhadzh S. M., Il'ina E. N. (2013) *Korrelyatsionnaya svyaz' mezhd urovнем glikozilirovannogo gemoglobina syvorotki krovi i neproliferativnoy diabeticheskoy retinopatiyey u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa* [Correlation between the level of glycosylated hemoglobin and serum nonproliferative diabetic retinopathy in patients with Type 2 diabetes]. *Kharkivska khirurhichna shkola*, 4, 60–64. [in Ukrainian].
3. Ivanova, N. V., Yarosheva, N. A., Yarosheva, L. M. (2010) *Znachenie provospalitel'nykh faktorov v progressirovani diabeticheskoy retinopatii, patogeneticheskoe obosnovanie i e'ffektivnost' ikh korrekcii* [The value of proinflammatory factors in the progression of diabetic retinopathy, pathogenetic substantiation and efficiency of their correction]. *Novosti mediciny i farmacii*, 9, 18–22. [in Ukrainian].
4. Kashinceva, L. T. (1981) *Ispol'zovanie tkaneykh preparatov v kompleksnom lechenii bol'nykh sakharnym diabetom* [The use of tissue preparations in complex treatment of patients with diabetes]. *Odesskij francuzskij zhurnal*. Odessa. [in Ukrainian].
5. Kudinova-Savchenko, N. A., Vesnina, N. A., & Denisova, O. O. (2010) *Klinicheskaya effektivnost' i celesoobraznost' antioksidantno-metabolicheskoy terapii neproliferativnoy diabeticheskoy retinopatii u bol'nykh sakharnym diabetom vtorogo tipa* [Pathogenetic aspects, clinical efficacy and

- expediency of antioxidant-metabolic therapy of nonproliferative diabetic retinopathy in patients with diabetes of II Type]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 1, 47–50. [in Ukrainian].
6. Naumenko, V. A. (2010) E'ffektivnost' i struktura metodov lecheniya diabeticheskoy retinopatii pri obrashchenii za stacionarnoj oftal'mologicheskoy pomoshch'yu [Effectiveness and structure of treatment of diabetic retinopathy when applying for a stationary eye care]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 1, 44–47. [in Ukrainian].
 7. Neroev, V. V., & Ryabina, M. V. (2011) Opyt primeneniya Retinalamina v lechenii diabeticheskoy retinopatii [The experience of applying retinalamine in treatment of diabetic retinopathy]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*, 1, 33–35. [in Ukrainian].
 8. Soboleva, I. A. (2011) Primeneniye preparata Normoftal u bol'nykh s diabeticheskoy retinopatiyej [Use of the drug Normoftal patients with diabetic retinopathy]. *Problemy endokrynnoi patologii*, 2, 41–44. [in Ukrainian].
 9. Tretiak, E. B., Syroyedova, O. N., Neuhaus, O., Andreyeva, A. V., Antsiferov, M. B., Mkrumyan, A. M., & Souchkov, S. V. (2010) Citokiny i ikh rol' v patogeneze diabeticheskoy retinopatii [Cytokines and their role in pathogenesis of diabetic retinopathy]. *Vestnik oftal'mologii*, 126(6), 53–58. [in Russian].
 10. Hruzyna, E.A., Lakyza, V.V., Permynov Y.A., & Kashyntseva L.T. (1981) *Ispol'zovanie tkanevyh preparatov v kompleksnom lechenii bol'nyh saharnym diabetom [The use of tissue preparations in complex treatment of patients with diabetes]*. Odessa. [in Ukrainian].
-

Сведения об авторах:

Завгородняя Н.Г., д. мед. н., профессор, зав. каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет.
Михальчик С.В., врач-офтальмолог, очный аспирант каф. офтальмологии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: mihalchik@inbox.ru.

Надійшла в редакцію 09.10. 2014 р.