

УДК 617.735 – 002 + 616.379 – 008.64 + 616 – 08: 615

© Н.В. Иванова, Н.А. Ярошева, 2010.

## ПРИМЕНЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

**Н.В. Иванова, Н.А. Ярошева**

*Кафедра офтальмологии и отоларингологии (зав. кафедрой д.мед.н., проф. Н.В. Иванова)  
Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

### APPLICATION OF THE MODIFIED METHOD OF TREATMENT OF DIABETIC RETINOPATHY

**N.V. Ivanova, N.A. Yarosheva**

#### SUMMARY

Research objective was to increase efficacy of treatment of patients with diabetic retinopathy (DR) on the basis of application of the modified method of treatment by a preparation lipophlavin under the scheme developed by us.

There were examined 134 patients (268 eyes) with DR whose middle age has made  $39.7 \pm 8.2$  years.

It is determined that application of the new modified method of treatment of patients in a complex with lipophlavin has allowed to decrease proinflammatory cytokines (IL-1  $\beta$  and TNF- $\alpha$ ) on 17 % and on 14,5 % accordingly, to increase functional activity of the visual analyzer (sensitivity and lability) on indicators of threshold of electric sensitivity on phosphene and critical frequency of disappearance of flickerings on phosphene (in 3 times), and, as consequence, improvement of visual functions on the average on 0,2 units (against 0,1 at traditional therapy) that testifies about more efficacy of the new modified method of treatment of patients with DR.

### ЗАСТОСУВАННЯ МОДИФІКОВАНОГО СПОСОБУ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ

**Н.В. Иванова, Н.А. Ярошева**

#### РЕЗЮМЕ

Метою дослідження було підвищити ефективність лікування хворих з ДР на підставі застосування модифікованого способу лікування препаратом ліпофлавін за розробленою нами схемою.

Обстежено 134 хворих (268 очей) з ДР, середній вік яких склав  $39.7 \pm 8.2$  років.

Установлено, застосування нового модифікованого способу лікування хворих у комплексі з ліпофлавіном дозволило знизити прозапальні цитокіни (IL-1  $\beta$  і TNF- $\alpha$ ) на 17% і на 14,5% відповідно, підвищити функціональну активність зорового аналізатора (чутливість і лабільність) за показниками ПЕЧФ (поріг електричної чутливості за фосфеном) і КЧЗМФ (критична частота зникнення мерехтіння за фосфеном) (в 3 рази), і, як наслідок, покращенню зорових функцій в середньому на 0,2 од. (проти 0,1 при традиційній терапії), що свідчить про більшу ефективність нового модифікованого способу лікування хворих з ДР.

**Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, лечение.**

Известно, что во всем мире растет число больных сахарным диабетом (СД). Существенно растет и инвалидность от этой патологии, особенно от его осложнений [8]. Серьезное осложнение СД – диабетическая ретинопатия (ДР) – является основной причиной слепоты и слабо зрения среди лиц трудоспособного возраста [1].

В последнее время установлена важная роль про- и противовоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии (ДР) [5]. Развивающийся дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону увеличения уровня провоспалительных цитокинов, нарастающего по мере прогрессирования ДР, активируют хемокины, которые посредством активации нейтрофилов и увеличения миграции эозинофилов способствуют

развитию в тканях глаза хронического латентного воспаления [5, 12], что необходимо учитывать для комплексной терапии больных с ДР.

Современное лечение больных ДР предусматривает, в первую очередь лазер-коагуляцию сетчатки (ЛКС), но в то же время, доказана и высокая эффективность консервативной терапии, которая может быть использована до и после ЛКС, особенно для стабилизации процессов пролиферации и предотвращения прогрессирования заболевания. Консервативное лечение ДР включает комбинацию ангио- и ретинопротекторов, антиоксидантов, гемостатиков, витаминов и тканевых препаратов [3, 7, 9].

В экспериментах *in vitro* нами было доказано влияние препаратов группы флавоноидов (липофлаво-на) на биологические эффекты цитокинов [4, 6].

Флавоноиды (кверцетин), относятся к нетоксичным полифенольным соединениям – способным обрывать цепные свободнорадикальные реакции, изменять активность различных ферментов; прямо и опосредованно (через антиоксидантный эффект) модулировать цитокиновый потенциал и др. [10]. Липофлавон, имеет уникальную систему доставки – липосому [2, 11], что позволяет добиться активной пенетрации препарата в патологический очаг благодаря своей высокой биодоступности; синергизма эффектов кверцетина и липосомальной формы фосфатидилхолина, что сопровождается достоверным усилением антиоксидантного, цитопротекторного и эндотелийпротекторного эффекта.

Установлено в эксперименте *in vitro*, что при ДР существует статистически достоверное влияние липофлавона на функциональную активность мононуклеарных клеток: при культивировании клеток в присутствии липофлавона уровень цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в культуральной среде снижается, что позволяет рекомендовать его для оптимизации консервативного лечения ДР [6].

Целью исследования было повысить эффективность лечения больных ДР на основании применения модифицированного способа лечения препаратом липофлавон по разработанной нами схеме.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 134 больных (268 глаз) с ДР, средний возраст которых составил  $39.7 \pm 8.2$  лет, мужчин и женщин было поровну, согласно классификации ETDRS (1991) разделенных на группы. В исследование были взяты больные с непролиферативной ДР (НДР) с начальной формой и с тяжелой формой НДР - препролиферативной ДР (ППДР), а так же больные с пролиферативной ДР (ПДР)..

1-ю группу составили – 39 больных (78 глаз) НДР, получавшие только комплексную терапию и служили контролем ко 2-й группе; 2-ю группу - 53 больных (106 глаз) с НДР и 3-ю группу – 42 больных (84 глаза) с ПДР, составили больные, получавшие в комплексном лечении ДР инстилляции липофлавона по 2 кап. 6 раз в день в течение 1-го месяца, а так же внутривенный курс инъекций липофлавона по 2 флакона (1 флакон содержит 15 мг кверцетина и 550 мг лецитина-стандарта; вспомогательное вещество – лактоза) производства ЗАО «БИОЛЕК» в 20 мл физиологического раствора (предварительно нагретого до 37-39 $^{\circ}$ C) 1 раз в сутки внутривенно № 3 (патент на корисну модель №36203 «Спосіб лікування діабетичної ретинопатії»).

Больным проводили общепринятые офтальмологические исследования: визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию с помощью фундус линз (Voik (78D и 90D) и Гольдмана). Всем больным определяли порог электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ) и критическую частоту слияния мельканий (КЧИМФ). Критерием исключе-

ния из исследования были больные с сопутствующими глазными заболеваниями (катаракта, глаукома, миопия, гемофтальм и др.) и больные с диабетическим макулярным отеком. По возрасту, полу, клиническим формам ДР группы исследования были идентичными.

Концентрацию цитокинов IL- $\beta$ , IL-4 и TNF $\alpha$  в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (ООО «Цитокины» IL- $\beta$ , протеиновый контур – TNF $\alpha$ , IL-4). Оценка результатов осуществляется фотометрически. Все полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы «MedStat» (серийный №MS0011) ДНПП ООО «Альфа», г. Донецк.

Критериями эффективности лечения были контроль остроты зрения, чувствительность и лабильность сетчатки и зрительного нерва к фосфену, динамика уровня про- и противовоспалительных цитокинов у больных с ДР.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При клиническом исследовании у всех пациентов были выявлены микроангиопатии, что включало нарушение калибра сосудов, неравномерность их, микроаневризмы и четкообразные микрогеморрагии по ходу сосудов. Все больные в результате лечения отмечали улучшение самочувствия, хорошую переносимость препарата, аллергических реакций не наблюдалось.

Изменение порога электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ) и критической частоты слияния мельканий (КЧИМФ) у исследуемых больных с ДР при лечении разными видами терапии представлено в табл. 1 и рис. 1 и рис. 2.

Как видно из табл. 1 и рис. 1 и рис. 2, у больных с ДР в зависимости от стадии заболевания имеется достоверное снижение ПЭЧФ (показатель имеет обратное значение) по сравнению с нормой, причем чем тяжелее стадия ДР, тем показатель ниже. При применении традиционной терапии ПЭЧФ при НДР снижается на 17,5%, а при применении рекомендуемой нами терапии в комплексе с липофлавоном снижается на 33,7% при НДР, что в 2 раза (на 16,2%) больше, чем при традиционной терапии. При ПДР показатель ПЭЧФ снижается на 32,1%, что достоверно больше, чем при традиционной терапии.

Показатель КЧИМФ у больных 1-й и 2-й групп с НДР до лечения в пределах физиологического диапазона (нормы), после лечения показатель повысился в пределах нормы, но в 1-й группе (традиционная консервативная терапия) повышение показателя (на 6,2%) не было достоверным по сравнению с исходным значением принятым за 100%, а во 2-й группе (с применением липофлавона в комплексной терапии) показатель КЧИМФ достоверно увеличился на 32,7%, по сравнению с исходным значением до лече-

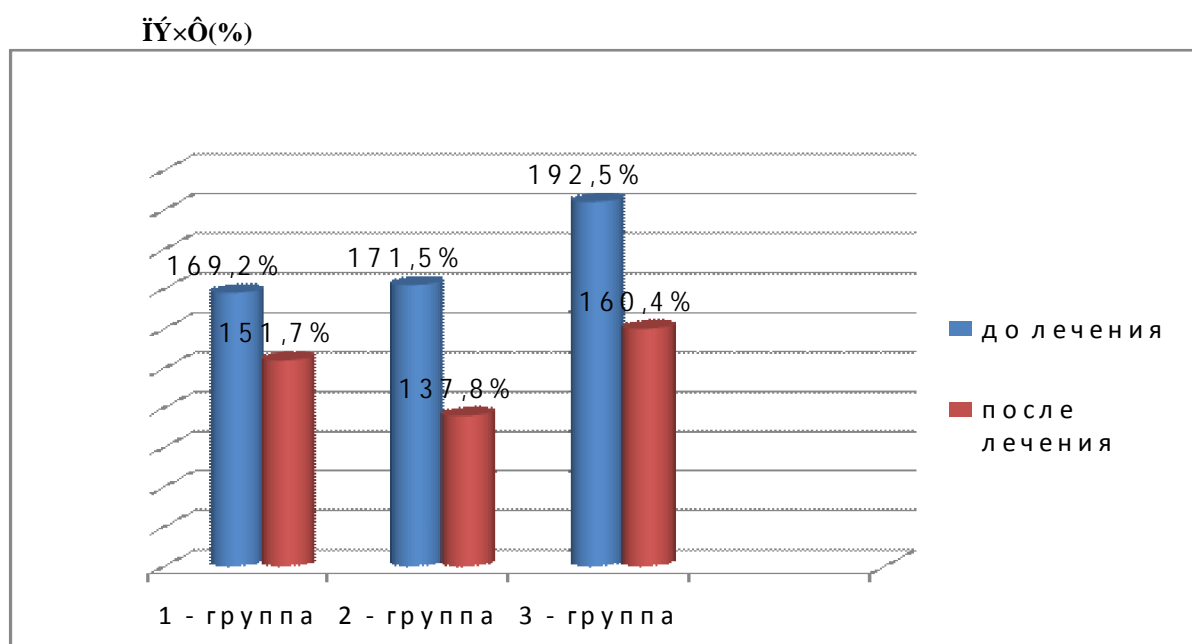
ния, что в 5 раз (на 26,5%) достоверно выше, чем при традиционной терапии.

Таблица 1

**Динамика порога электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ) и критической частоты слияния мельканий (КЧИМФ) у больных с ДР при лечении разными видами терапии согласно классификации ETDRS**

Вид исследования		1 группа НДР (НДР+ППДР) n = 39 (78 глаз) (контроль)		2 группа НДР (НДР+ППДР) n = 53(106 глаз)		3 группа ПДР n = 42 (84 глаза)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ПЭЧФ (N – 40-70 мкА)	p	118,5±9,3 -	106,2±7,4 < 0,05	120,1±8,8 -	96,5± 7,3 < 0,05	134,8± 8,0 -	112,3±6,2 < 0,05
КЧИМФ (N –40-60Гц=3)	p	40,6±2,7 -	43,1± 2,3 < 0,2	41,2± 2,4 -	54,7± 2,6 < 0,01	29,2± 2,1 -	34,1± 2,4 < 0,02

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с соответствующим показателем до лечения у больных той же группы.



**Рис. 1. Динамика порога электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ) у больных с ДР при лечении разными видами терапии, в % к норме принятой за 100%.**

В 3-й группе показатель КЧИМФ был снижен на 41,6% по сравнению с нормой и увеличился при применении липофлавона в комплексной терапии на 16,8%, по сравнению с исходным значением. Полученные результаты исследования свидетельствуют о большей эффективности терапии с применением липофлавона, что, по нашему мнению, связано с ак-

тивацией биохимических и иммунологических процессов сетчатки, способствующих улучшению чувствительности и лабильности зрительного анализатора. Цифровые данные, характеризующие динамику уровня провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительного IL-4 цитокинов под влиянием курса комплексной терапии с применением ли-

пофлавона у больных с НДР представлены в табл.2

Ê×ÈÏÖ (Ãö)

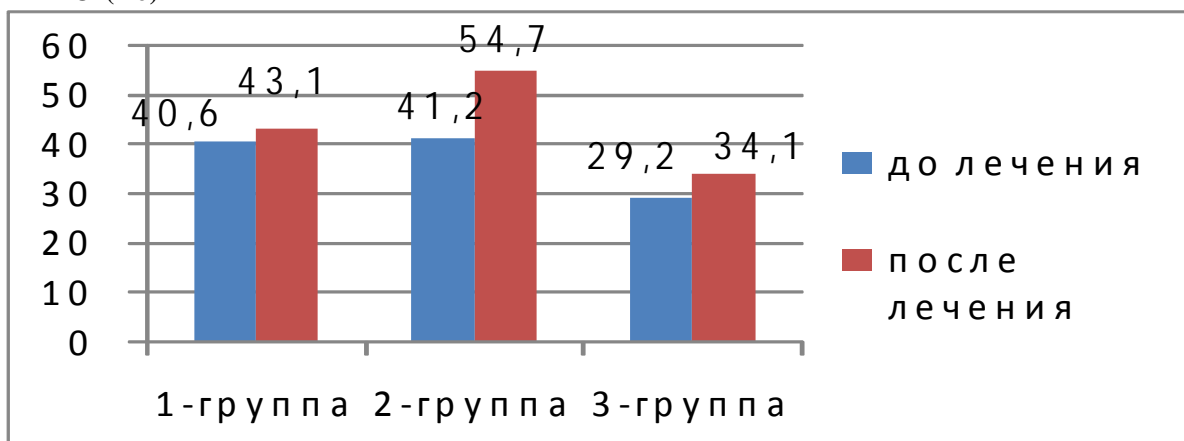


Рис.2. Динамика критической частоты исчезновения мельканий по фосфену (КЧИМФ) у больных с ДР при лечении разными видами терапии.

Таблица 2

Динамика уровня IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$  в сыворотке крови под влиянием проводимого лечения у больных 1-й и 2-й групп с НДР, нг/мл

Группы исследования	Этап исследования	Стат. показ.	IL-1 $\beta$ (здоровые лица 33,81 $\pm$ 1,39)	IL-4 (здоровые лица 6,50 $\pm$ 0,38)	TNF- $\alpha$ (здоровые лица 13,35 $\pm$ 0,92)
1-я группа (традиционная терапия)	До лечения	M $\pm$ m	40,21 $\pm$ 1,15	5,71 $\pm$ 0,19	15,84 $\pm$ 0,41
		n	42	42	42
	После лечения	p	–	–	–
		p <sub>1</sub>	–	–	–
2-я группа (с липофлавоном)	До лечения	M $\pm$ m	39,84 $\pm$ 1,81	5,68 $\pm$ 0,47	15,76 $\pm$ 0,38
		n	28	28	28
	После лечения	p	–	–	–
		p <sub>1</sub>	> 0,5	>0,5	>0,5
	После лечения	M $\pm$ m	34,11 $\pm$ 1,12	5,66 $\pm$ 0,34	13,82 $\pm$ 0,71
		n	26	26	26
После лечения	p	< 0,02	> 0,5	< 0,02	
	p <sub>1</sub>	< 0,01	> 0,5	< 0,05	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с соответствующим показателем до лечения у больных той же группы, p<sub>1</sub> – достоверность различий, в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы на соответствующем этапе исследования.

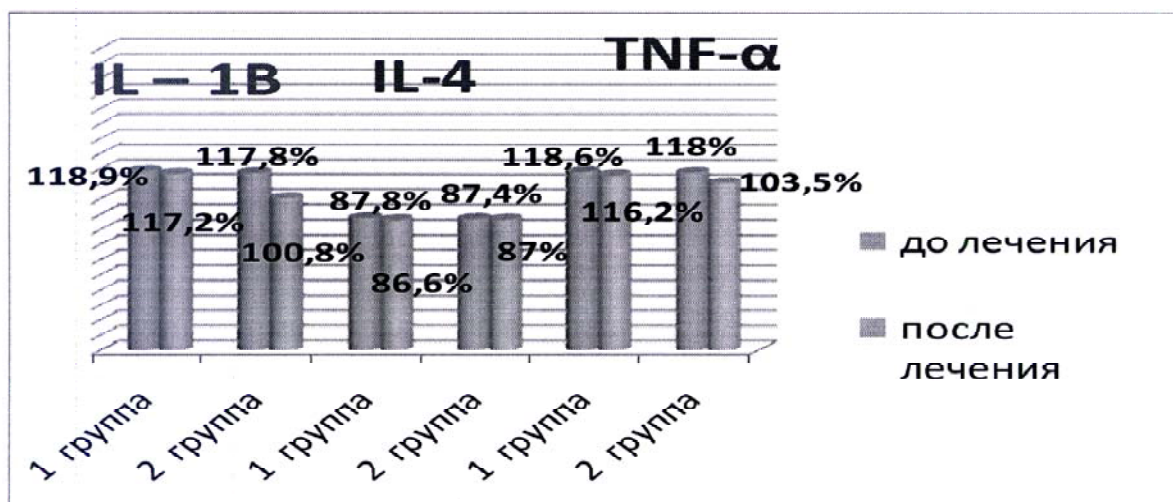


Рис.3. Динамика уровня IL-1β, IL-4, TNF-α в сыворотке крови в зависимости от разных видов терапии у больных 1-й и 2-й групп с НДР, в % к норме, принятой за 100%.

Как видно из табл. 2 и рис. 3 при поступлении в стационар уровень IL-1β в системном кровотоке больных ДР 1-й и 2-й групп существенно не отличается, у больных 1-й группы увеличен на 18,9%, 2-й группы на 17,8%. Установлено, что под влиянием традиционной комплексной терапии у больных 1-й группы исследованный показатель несколько меняется – снижается, но достоверной разницы нет, а у больных

2-й группы, получавших липофлавоны по разработанной нами схеме – достоверно снижается на 17% ( $p_1 < 0,01$ ). Анализ представленных в табл. 2 и рис. 3 данных свидетельствует, что уровень IL-4 в системном кровотоке больных ДР 1-й и 2-й групп при поступлении в стационар снижен, у 1-й группы на 12,2%, 2-й на 12,6% и существенно не меняется под влиянием проводимой терапии, включая липофлавоны.

Таблица 3

Динамика остроты зрения у исследуемых больных с ДР при применении традиционной терапии и при применении липофлавоны в комплексном лечении, абс. (%)

Острота зрения	I группа НДР традиц. терапия n = 39 (78 глаз) абс. (%)		2 группа НДР с липофлавоном n = 53(106 глаз) абс. (%)		3 группа ПДР с липофлавоном n = 42 (84 глаза) абс. (%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0,01–0,1	2 (2,6%)	1 (1,3%)	3 (2,8%)	1 (1%) $p < 0,01$	80 (95,2%)	68 (80,9%) $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
0,2–0,5	56 (71,8%)	45 (57,7%)	89 (84%)	67 (63,2%) $p < 0,01$	4 (4,8%)	14 (16,7%) $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
0,6–1,0	20(25,6%)	32(41%)	14(13,2%)	38(35,8%) $p < 0,001$	–	2(2,4%) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

P - достоверность различия показателя до и после лечения группе;  $p_1$  – достоверность различия показателя между 1 и 3 группой,  $p_2$  – достоверность различия показателя между 2 и 3 группой.

Как видно из табл. 2 и рис. 3, уровень TNF- $\alpha$  в системном кровотоке больных ДР 1-й и 2-й групп достоверно не отличается, у больных 1-й группы увеличен на 18,6%, 2-й группы на 18,0%, по сравнению с нормой. Установлено так же, что под влиянием традиционной комплексной терапии у больных 1-й груп-

пы исследованный показатель снижен, но достоверной разницы нет, а у больных 2-й группы, получавших липофлавоны по разработанной нами схеме, – снижается на 14,5% ( $p < 0,02$ ).

Динамика остроты зрения у исследуемых больных представлена в табл.3 и рис.4.

острота зрения, %

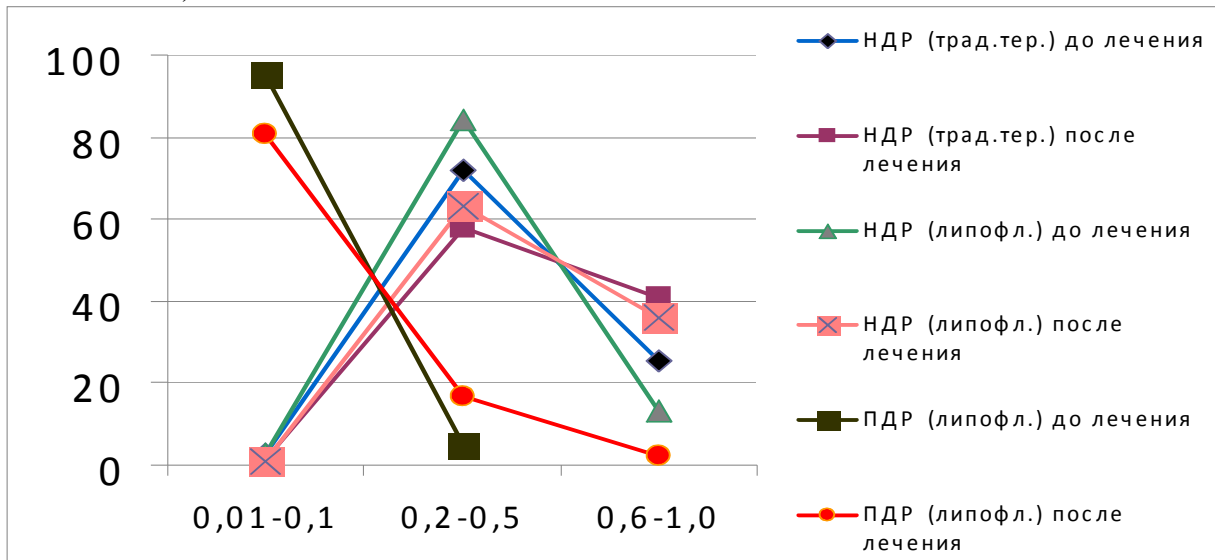


Рис. 4. Сравнительная эффективность лечения больных с ДР (острота зрения) различными видами терапии.

Как видно из табл. 3 и рис. 4 до лечения в 1-ой группе (группа контроля), получавших только традиционную терапию, острота зрения в пределах 0.01 – 0.1 была из 78 глаз на 2 (2,6%), 0.2 – 0.5 – на 56 глазах (71,8%), 0.6 – 1.0 – на 20 глазах (25,6%). После лечения зрение в указанных пределах в этой группе составляла соответственно на 1 (1,3%), на 45 (57,7%) и на 32 глазах (41%).

Во 2-ой группе, получавших липофлавоны на фоне традиционного лечения, из 106 глаз с НДР острота зрения 0.01 – 0.1 была на 3 (2,8%), 0.2 – 0.5 – на 89 (84%) и 0.6 – 1.0 – на 14 глазах (13,2%). В этой же группе, после лечения, острота зрения 0.01 – 0.1 отмечена на 1 (1%), 0.2 – 0.5 – на 67 глазах (63,2%) и 0.6 – 1.0 – на 38 глазах (35,8%).

В 3-ей группе больных с ПДР, получавших липофлавоны на фоне традиционного лечения, острота зрения из 84 глаз до лечения составляла 0.01 – 0.1 на 80 глазах (95,2%), 0.2 – 0.5 – на 4 глазах (4,8%). Более высокой остроты зрения в этой группе больных не отмечено. После лечения в этой группе больных из 84 глаз на 68 (80,9%) отмечено зрение 0.01 – 0.1, на 14 (16,7%) – 0.2 – 0.5 и на 2-х глазах (2,4%) оно было равно 0.6 – 1.0.

#### ВЫВОДЫ

Применение нового модифицированного способа лечения больных в комплексе с липофлавоном позволило снизить провоспалительные цитокины

(IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) на 17% и на 14,5% соответственно, что достоверно больше чем при традиционной терапии (снижаются на 9,5% и 4,9% соответственно). На уровень противовоспалительного цитокина IL-4 ни традиционная терапия, ни терапия в комплексе с липофлавоном статистически достоверного действия не оказывает.

Применение нового модифицированного способа лечения больных с ДР позволило снизить уровень ПЭЧФ (обратный показатель) на 16,2% и повысить показатель КЧИМФ на 26,6%, по сравнению с традиционной терапией, что свидетельствует о повышении функциональной активности зрительного анализатора и, как следствие, позволило улучшить зрительные функции на 0,2 ед. (против 0,1 при традиционной терапии), стабилизировать процессы пролиферации при ДР.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о большей эффективности модифицированного способа лечения с применением липофлавона в комплексной терапии ДР по сравнению с традиционной терапией.

#### ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Дудниченко А.С. Липосомальные лекарствен-

ные препараты в эксперименте и клинике / А.С. Дудниченко, Ю.М. Краснопольский, В.И. Швец // Харьков: Изд. группа «РА-Каравелла», 2001. – 144.

3. Жабоедов Г.Д. Применение антиоксидантного и нейропротекторного препарата «Берлитион» для коррекции аутонейросенсибилизации у больных с диабетической ретинопатией / Г.Д. Жабоедов, Р.Л. Скрипник, М.В. Сидорова // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2002. – Вып. 5 (44). – С. 172-177.

4. Иванова Н.В. Влияние липофлавона на функциональную активность клеток сосудистого эндотелия у больных с диабетической ретинопатией в эксперименте (in vitro) / Н.В. Иванова, Н.А. Ярошева // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2008. – Т.144. – Ч. 2. – С. 60 – 66.

5. Иванова Н.В. Роль дисбаланса цитокинового гомеостаза в патогенезе диабетической ретинопатии / Н.В. Иванова, Н.А. Ярошева // Офтальмологический журнал. – 2008. – №2. – С.11 – 14.

6. Иванова Н.В. Патогенетическое обоснование применения липофлавона у больных с различными формами диабетической ретинопатии / Н.В. Иванова, Н.А. Ярошева // Клиническая фармакология. – 2008. – Т.12. – № 2. – С.11 – 16.

7. Сидорова М.В. Диабетическая ретинопатия. Патогенез, клиника, лечение / М.В. Сидорова. – К.: СМП АБЕРС, 2006. – 156 с.

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

9. Частота возникновения диабетической ретинопатии и эффективность лазеркоагуляции сетчатки при различных типах сахарного диабета / Н.В.Пасечникова, В. А. Науменко, Н.А. Старинец, Е.Н. Тронько // Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии. – 2002. – Вып.6 (45). – С. 223–228.

10. Effect of thermal processing on the flavonols rutin and quercetin / N. Buchner, A. Krumbein, S. Rohn, L.W. Kroh // Rapid. Commun. Mass. Spectrom. - 2006. - Vol. 20, №21. – P.3229-3235.

11. Complexation of quercetin with three kinds of cyclodextrins: An antioxidant study / C.Janlian, L. Moyano, C. Yanez, C. Olea-Azar // Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc. - 2006. - Vol. 8. – P.1214-1218.

12. Respiratory syncytial virus and chlamydia are not detectable by PCR in ongoing vernal keratoconjunctivitis / M. Koulikovska, I. van der Ploeg, B. Herrmann [et al.] // Ocul. Immunol. Inflamm. – 2001. – Vol. 9, N 2. – P. 253–257.