

# АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ НЕПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Ю.А. ТРАХТЕНБЕРГ, А.С. АМЕТОВ, д.м.н., профессор, Т.Ю. ДЕМИДОВА, д.м.н., И.В. ВОРОБЬЕВА, к.м.н.  
ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования Росздрова», г. Москва, Россия

Число больных сахарным диабетом постоянно увеличивается во всем мире, и соответственно растет распространенность поздних диабетических осложнений. Масштаб проблемы диабетической ретинопатии (ДР) наглядно иллюстрирован той огромной долей, которую занимает поражение сетчатки, вызванное диабетом, в структуре слепоты [3, 13]. Одним из основных факторов значительного снижения зрения при диабетической ретинопатии является поражение макулярной области.

**Макула** (*macula lutea* — желтое пятно) представляет собой центральный высоко дифференцированный участок сетчатки диаметром около 5 мм или 5000 мкм (микрон), расположенный с височной стороны от диска зрительного нерва. Топографически макула подразделяется на 4 зоны:

- foveola (центральная ямка), диаметром 350–500 мкм;
- fovea centralis — по своим размерам приблизительно соответствует диаметру диска зрительного нерва — 1,5 мм (1500 мкм);
- parafovea, размером 2,5 мм (2500 мкм);
- perifovea — вся остальная периферическая часть желтого пятна.

В самом центре макулы имеется маленькое углубление, диаметром примерно полмиллиметра — центральная ямка, или фовеола. Фовеола — это функциональный центр сетчатки с наиболее высокой зрительной способностью, и именно в эту точку проецируется направление зрения. Фовеола не содержит капилляров, поэтому ее еще называют фовеолярной аваскулярной зоной. Снаружи от нее начинается густая перифовеолярная сеть.

Следует отметить, что факторы риска развития макулопатии в основном те же, что и для диабетической ретинопатии: хроническая гипергликемия, высокая длительность сахарного диабета, артериальная гипертензия, особенно с повышением диастолического давления, а также гиперлипидемия и нефропатия [5, 7, 10]. Риск возникновения отека макулы выше у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. С увеличением тяжести диабетической ретинопатии частота макулярного отека возрастает, достигая 70 % при пролиферативной стадии данного осложнения [3, 6].

Эффективность лазерной фотокоагуляции при диабетическом макулярном отеке доказана [8]. Установлено также, что принципиально важным условием успеха является раннее лазерное лечение. В 1991 г. в качестве абсолютного показания к проведению лазеркоагуляции сетчатки Исследовательской группой по изучению эффективности ранней терапии диабетической ретинопатии (ETDRS) было впервые введено понятие «клинически значимый макулярный отек» (КЗМО).

Согласно протоколу ETDRS диагноз КЗМО ставится в том случае, когда на глазном дне присутствует по крайней мере один из следующих критериев:

- утолщение (отек) сетчатки в центре макулы или в пределах 500 мкм от него;
- твердые экссудаты в этой зоне совместно с утолщением прилежащей к ним сетчатки;
- один либо несколько участков утолщения сетчатки величиной, равной диаметру диска зрительного нерва (1500 мкм), расположенных на расстоянии менее диаметра диска зрительного нерва от центра макулы [9].

Современные стандарты лечения и профилактики диабетической ретинопатии — контроль диабета и гипертензии, лазерная фотокоагуляция сетчатки — позволили добиться значительных результатов в снижении риска слепоты. Несмотря на это, в большинстве стран продолжается активный поиск дополнительных средств медикаментозного лечения этого тяжелого осложнения. Проведено большое количество исследований, в которых изучалась эффективность различных препаратов у пациентов с ДР. Однако в настоящее время не су-

ществует лекарственных средств, эффективность которых в отношении ДР была бы подтверждена с точки зрения доказательной медицины. Тем не менее в мировой практике выделяется несколько наиболее перспективных направлений в изучении лекарственной терапии ДР. К активно изучаемым группам препаратов относятся: блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, ингибиторы протеинкиназы С, аналоги соматостатина, глитазоны, антилипидемические средства.

В последние годы среди механизмов развития поздних сосудистых осложнений диабета особое значение придается окислительному стрессу [1, 2, 4]. Именно поэтому одним из основных направлений лечения сахарного диабета является назначение антиоксидантов — витаминов С, Е, А, альфа-липоевой кислоты.

Альфа-липоевая, или тиоктовая, кислота в течение нескольких десятилетий используется для лечения диабетической нейропатии. Эффективность препарата доказана в ходе многочисленных крупномасштабных исследований — ALADIN, DECAN, ALADIN II, ALADIN III [14, 16]. Положительное влияние препарата на метаболизм осуществляется посредством нескольких механизмов: ингибирования образования продуктов конечного гликозилирования, улучшения эндоневрального кровотока, восстановления пула других антиоксидантов в организме [1, 2]. Альфа-липоевая кислота занимает важное место в повышении энергетической продукции клеток, участвуя в митохондриальной цепи переноса электронов (восполняет дефицит НАДН) [11, 12]. Учитывая общность патогенетических моделей диабетической нейро- и ретинопатии, на основании клинических данных и данных литературы мы сочли целесообразным изучить эффективность длительного применения альфа-липоевой кислоты у пациентов с СД 2-го типа и непролиферативной диабетической ретинопатией (НПДР) в качестве средства, препятствующего развитию клинически значимого макулярного отека.

## Клинический материал и методы исследования

Для изучения эффективности альфа-липоевой кислоты были сформированы две группы пациентов. Критериями включения были: сахарный диабет 2-го типа, терапия — пероральные сахароснижающие препараты и/или инсулин; уровень HbA1c в пределах 10,5 %; уровень АД в пределах 160/90 мм рт.ст.; наличие легкой или умеренной стадии НПДР по классификации ETDRS, 1991 [9]. Тяжелая форма непролиферативной ретинопатии, наличие клинически значимого макулярного отека, а также признаки пролиферативной стадии являлись критериями исключения из исследования.

Группу I составили 32 пациента (64 глаза). В этой группе в течение 2 лет проводилась терапия альфа-липоевой кислотой в дозе 600 мг в сутки. В группу I вошло 17 женщин и 15 мужчин; длительность СД 2-го типа —  $10,60 \pm 2,54$  года; средний возраст составил  $58,80 \pm 2,45$  года; средний уровень HbA1c —  $8,34 \pm 1,08$  %. По тяжести ретинопатии распределение было следующим: легкая стадия НПДР, при которой на глазном дне определяются только микроаневризмы, что соответствует уровню 20 по шкале ETDRS, определялась в 26 глазах (40,7 %). Умеренная НПДР, соответствующая уровню 35–43 по итоговой шкале ETDRS: на глазном дне присутствует один или более из следующих признаков — ретинальные геморрагии, твердые экссудаты, мягкие (ватобразные) очаги, интравитреальные микрососудистые аномалии, венозные петли, определяемые в I поле. Умеренная стадия была выявлена исходно в 38 глазах (59,3 %).

Группу II (контрольную) составили 15 пациентов (30 глаз), которые получали стандартную терапию сахарного диабета без применения альфа-липоевой кислоты. В группу II вошли 13 женщин и 2 мужчины с СД 2-го типа длительностью  $11,30 \pm 1,82$  года; средний возраст составил  $56,8 \pm 1,7$  года, уровень HbA1c —  $8,11 \pm 0,49$  %; в 12 глазах (40 %) имелись признаки легкой НПДР, в 18 (60 %) — умеренной стадии НПДР.

Все пациенты были обследованы исходно (до начала лечения) и далее через каждые 6 месяцев. Длительность наблюдения составила 2 года.

Во время контрольных визитов проводилось комплексное клиническое обследование пациентов с измерением роста и веса, артериального давления, проведением общего и биохимического

анализов крови, определением уровня гликемии натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), сыровоточных липидов, а также экспресс-тест на микроальбуминурию. Кроме этого, фиксировались любые побочные эффекты и изменения в сопутствующей медикаментозной терапии.

Офтальмологическое обследование включало определение остроты зрения, контрастной чувствительности, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию и фоторегистрацию картины глазного дна. В ряде случаев проводилась флюоресцентная ангиография.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в соответствии с правилами вариационной статистики. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . Для сравнения данных использовали парный t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) при проверке полученных статистических данных принимали меньше 0,05.

## Результаты

Закономерность в динамике зрительных функций, наблюдаемая у пациентов с диабетическим поражением сетчатки, общеизвестна: начальные стадии ретинопатии, как правило, не сопровождаются снижением остроты зрения. Однако нарастание ретинальной ишемии ввиду отсутствия адекватного лечения основного заболева-

ния способствует прогрессированию органических изменений в сетчатке. Переход в более тяжелые стадии ДР сопровождается значительными зрительными расстройствами.

Изучение эффективности альфа-липоевой кислоты проводилось на основании динамической оценки зрительных функций и картины глазного дна. В группе I острота зрения оставалась стабильной у большинства пациентов (78,1 % — 50 глаз) на протяжении всего исследования. Так, средняя острота зрения с коррекцией в начале исследования составила  $0,81 \pm 0,05$ ; в конце исследования (через 2 года наблюдения) этот показатель соответствовал  $0,74 \pm 0,06$ , что является статистически недостоверным изменением ( $p > 0,05$ ). Ухудшение произошло в 21,8 % случаев (14 глаз).

В группе II у 66,6 % пациентов (20 глаз) острота зрения осталась на прежнем уровне, а у 33,3 % (10 глаз) произошло ухудшение на 0,2 дптр и более. Средний показатель в группе II также достоверно ухудшился: в начале исследования средняя острота зрения с коррекцией составила  $0,84 \pm 0,03$ , в конце исследования —  $0,68 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ). Таким образом, несмотря на тот факт, что в целом острота зрения не изменилась у большинства пациентов в обеих группах, в группе I этот показатель был более стабильным (рис. 1).

По данным литературы, снижение контрастной чувствительности

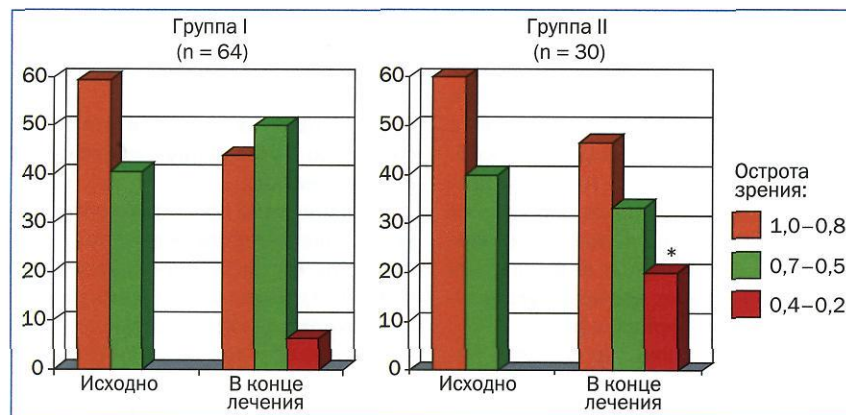


Рисунок 1. Острота зрения у пациентов сравниваемых групп исходно и в конце исследования

Примечания: n — количество глаз; \* —  $p < 0,05$  при сравнении между группами.

Таблица 1. Частота развития макулярного отека у пациентов I и II групп (94 глаза) на этапах исследования, количество глаз, (%)

|                     | 0 (исходно) | 6 мес.  | 12 мес. | 18 мес. | 24 мес. | Всего    |
|---------------------|-------------|---------|---------|---------|---------|----------|
| Группа I<br>n = 64  | —           | —       | 3 (4,6) | —       | 5 (7,8) | 8 (12,5) |
| Группа II<br>n = 30 | —           | 1 (3,3) | 3 (10)  | 1 (3,3) | 2 (6,6) | 7 (23,3) |

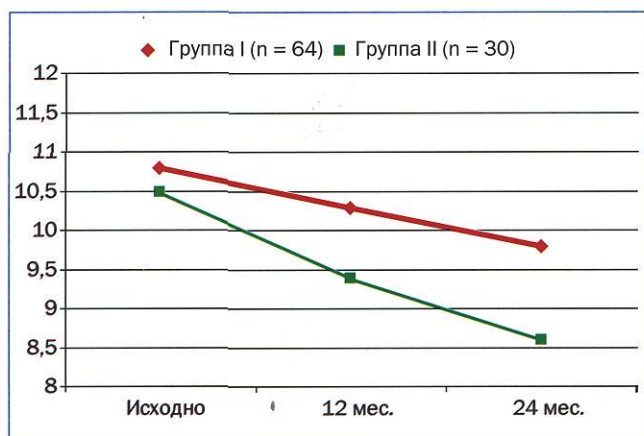


Рисунок 2. Динамика контрастной чувствительности у пациентов I и II групп

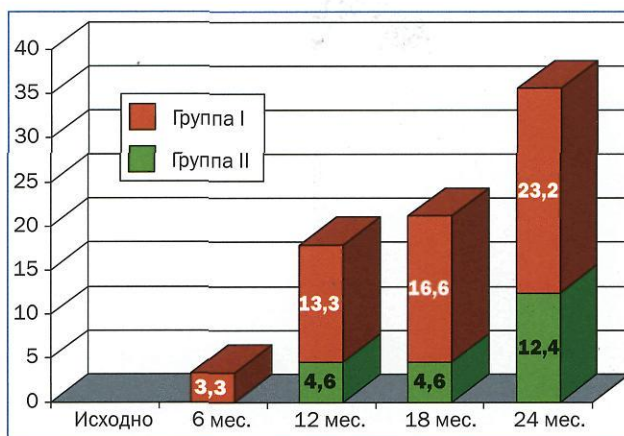


Рисунок 3. Частота развития макулярного отека у пациентов в сравниваемых группах (%)

отражает субклинические изменения сетчатки у больных сахарным диабетом [15]. В группе I исходный уровень контрастной чувствительности составил  $10,80 \pm 0,82$ , в группе II —  $10,50 \pm 0,34$  ( $p > 0,05$ ). В ходе наблюдения в обеих группах отмечалось постепенное снижение показателей контрастной чувствительности. Однако в группе II отрицательная динамика была более выраженной (рис. 2).

Кроме того, в ходе исследования было обнаружено, что у тех больных, у которых отмечалось снижение контрастной чувствительности, в последующем развился макулярный отек. Также нами была установлена высокая степень корреляции между значениями контрастной чувствительности и тяжестью ДР ( $r = -0,78$ ). Таким образом, снижение контрастной чувствительности можно считать ранним прогностическим признаком диабетической макулопатии.

Главным критерием эффективности проводимого лечения была частота развития клинически значимого макулярного отека. Во время каждого визита фиксировалось количество новых случаев возникновения КЗМО (табл. 1). Как видно из табл. 1, частота развития макулярного отека была выше у пациентов контрольной группы (рис. 3). Кроме того, при оценке длительности периода от включения в исследование до развития макулярного отека нами было отмечено, что в группе I этот период составил в среднем 19,5 месяца, а в группе II — 15,4 месяца ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, диабетическая ретинопатия характеризовалась более стабильным течением у пациентов, получающих альфа-липоевую кислоту. Проведенное исследование показало, что длительный прием альфа-липоевой кислоты снижает риск развития тяжелых форм ретинопатии, тормозит

формирование КЗМО, уменьшая тем самым необходимость в лазерном лечении. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что терапия альфа-липоевой кислотой оказывает положительное влияние на течение начальных стадий поражения сетчатки, замедляя прогрессирование диабетической ретинопатии.

#### Литература

1. Балаболкин М.И., Кремская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами  $\alpha$ -липоевой кислоты // Проблемы эндокринологии. — 2005. — Т. 51, № 3. — С. 22-32.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2005.
3. Балашевич Л.И., Бржеский В.В. и др. Глазные проявления диабета. — СПб.: МАПО, 2004. — С. 123-199.
4. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. — М.: Практическая медицина, 2005. — С. 48.
5. Миленькая Т.М., Щербачева Л.Н., Терентьев В.С. Диабетическая ретинопатия: диагностика, лечение // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 6. — С. 791-796.
6. Bresnick G.H. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema // Ophthalmology. — 1983. — 90 (11). — 1301-1317.
7. Donnelly R. Vascular complications of diabetes. — Blackwell Publishing, 2005. — P. 189-213.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS Report № 1: Photocoagulation for diabetic macula edema // Arch. Ophthalmol. — 1985. — V. 103. — 1796-1806.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic

retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report № 10 // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 786-806.

10. Klein R., Klein B.E. et al. The Wisconsin epidemiologic study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes // Ophthalmology. — 1998. — V. 105. — 1801-1815.

11. Melhem M.F., Craven P.A., Lichenko J. Alfa-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes // Journal Am. Soc. Nephrology. — 2002. — V. 13(1). — 108-116.

12. Morcos M., Borcea V., Isermann B. et al. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on the progression of endothelial cell damage and albuminuria in patients with diabetes mellitus // Diab. Res. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 52. — P. 175-183.

13. Porta M., Bandello F. Diabetic retinopathy: a clinical update // Diabetologia. — 2002. — V. 45. — 1617-1634.

14. Reljanovic M., Reichel G., Lobisch M. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxydant thioctic acid (alfa-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II) Alfa-lipoic acid in diabetic neuropathy // Free Radical Reseach. — 1999. — Vol. 31. — P. 171-179.

15. Sokol S., Moscowitz A., Skarf B., Evans R. et al. Contrast sensitivity in diabetics with and without background retinopathy // Archives of Ophthalmology. — 1985. — 103(1). — 51-4.

16. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnu K. et al. The ALADIN III Study Group. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxydant alfa-lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1296-1301. ■