

Дравица Л.В., Ларионова О.В., Конопляник Е.В., Альхадж Хусейн Анас
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Dravitsa L., Larionova O., Konoplyanik E., Alhaji Hussein Anas
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Возможности применения ликопиносодержащих препаратов в комплексной терапии диабетической макулопатии

Possibilities of lycopene containing preparations use in complex therapy of diabetic maculopathy

Резюме

Рост числа пациентов с сахарным диабетом вынуждает искать новые доступные методы терапии как самого заболевания, так и его осложнений. Диабетическая ретинопатия (ДР) – постоянный объект внимания офтальмологов. В комплексной терапии ДР существенную роль играют антиоксиданты каротиноиды. Некоторые из них, в частности ликопин, имеют большой потенциал для терапии ДР. Изучена возможность применения ликопинсодержащего препарата Шэ-Бэ в комплексной терапии ДР.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая макулопатия, ретинопатия, антиоксиданты, ликопин, Шэ-Бэ.

Abstract

The growing number of patients with diabetes mellitus forces to search for new available therapies of the disease and its complications. Diabetic retinopathy (DR) is a constant object of ophthalmologists' attention. Antioxidants-carotenoids play an important role in the treatment of DR. Some of them, such as lycopene, have a great potential for the treatment of DR. The possibility of lycopene-containing preparation She-Be used in the treatment of DR has been studied.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic maculopathy, retinopathy, antioxidants, lycopene, She-Be.

■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – глобальная медико-социальная и гуманитарная проблема XXI в., которая затронула сегодня все мировое сообщество. В декабре 2006 г. ООН на своей 61-й сессии Генеральной ассамблеи приняла специальную резолюцию №61/225 по сахарному диабету, в которой признала диабет тяжелым хроническим заболеванием, представляющим серьезную угрозу не только для благополучия отдельных



людей, но и для экономического и социального благосостояния государств. Таким образом, раннее выявление СД, лечение и профилактика является приоритетной задачей современной медицины.

В 1965 г. в мире насчитывалось 30 млн пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), в 1972 г. – уже 70 млн, в настоящее время ВОЗ насчитывает 150 млн человек. Ежегодно количество пациентов с СД возрастает на 5–7 млн человек и, по данным экспертов (IV Международная встреча по Сент-Винцентской декларации), к 2025 г. может достигнуть 250–300 млн, что составит 6–8% населения планеты.

Достижения современной эндокринологии и геронтологии значительно увеличили продолжительность жизни пациентов с СД. Однако глаз по-прежнему остается уязвимым органом. У пациентов с СД в 25 раз выше риск развития слепоты, по сравнению с лицами, не страдающими СД [1].

Офтальмологический аспект проблемы СД связан не только с активным участием офтальмологов в ранней диагностике и контроле за течением СД, но и с задачей предупреждения развития и повышения эффективности лечения такого тяжелого и распространенного осложнения болезни, как диабетическая ретинопатия (ДР). Увеличение количества пациентов с СД и продолжительности их жизни привело к тому, что ДР в развитых странах стала одной из основных причин слепоты и слабоумия у лиц трудоспособного возраста (от 25 до 65 лет). По данным разных авторов, ДР отмечается у 25–98,5% пациентов с СД. Наиболее тяжелое поражение сетчатки – пролиферативная ДР – отмечается с частотой до 40% от всех случаев СД [2, 3].

У пациентов с инсулинозависимым диабетом (СД 1-го типа) через 5–7 лет после начала заболевания клинически определяемые признаки ДР обнаруживаются в 15–20% случаев, через 10 лет – в 50–60%, а через 30 лет – почти у всех пациентов. При инсулинонезависимом диабете (СД 2-го типа) в связи с поздней диагностикой признаки ДР обнаруживают уже при постановке диагноза СД в 15–30% случаев, через 10 лет – в 50–70%, а через 30 лет – более чем у 90% пациентов [4, 5].

В основе ДР лежит микроангиопатия, являющаяся одним из характерных проявлений СД, которая представляет собой диффузный генерализованный патологический процесс, поражающий всю микрососудистую систему организма. Патогенез диабетических ангиопатий является многофакторным. Несомненно, что ведущую роль играют два основных фактора – внутренний и внешний. К внутреннему фактору следует отнести генетическую предрасположенность (т.е. наследование ангиопатий). Однако такое наследование не передается каким-то одним геном, а, вероятнее всего, имеется полигенный тип передачи. Для реализации генетической предрасположенности к развитию ангиопатий необходимо участие внешних факторов, в роли которых выступают в первую очередь гипергликемия и связанный с ней каскад метаболических, гормональных, реологических и иммунных нарушений.

При диабетической ретинопатии, которая сопровождается разрушением кровеносных капилляров и нарушением кровоснабжения сетчатки, наблюдается резкое падение плотности макулярных пигментов (примерно в 2,5 раза по сравнению с нормой), что, вероятнее всего, связано с нарушением транспорта каротиноидов с током крови [6].

Каротиноиды – это природные органические пигменты, окрашенные в желтый, оранжевый или красный цвета, тетратерпены и тетратерпеноиды, формально являющиеся производными (продуктами гидрирования, дегидрирования, циклизации, окисления либо их комбинации) ациклического предшественника – ликопина. Человек не в состоянии синтезировать каротиноиды, и все каротиноиды, обнаруженные в тканях человека, должны поступать с пищей, причем их концентрация в организме зависит от содержания в рационе [7].

Биологическая и физиологическая роль каротиноидов заключается в формировании и функционировании органа зрения младенцев, антиоксидантном действии с функционированием в качестве оптического фильтра, защищающего сетчатку от повреждающего действия света с длиной волны от 480 до 510 нм (голубой свет).

В комплексной терапии дегенеративно-дистрофических изменений на глазном дне одним из направлений лечения является применение лекарственных средств, получаемых из растительного сырья, которые содержат различные биофлавоноиды и антоцианоиды, а также оксикаротиноиды. Важную роль в поддержании антиоксидантного состояния тканей глаза играют природные антиоксиданты – каротиноиды, оксикаротиноиды, витамины. Кроме того, необходимым условием функционирования многих ферментных систем, в том числе обеспечивающих антиоксидантную защиту, является достаточный уровень ряда микроэлементов [8].

При сахарном диабете нарушается равновесие между процессами окисления и антиоксидантной защиты. Организм хуже нейтрализует свободные радикалы. В результате происходит окисление белков, липидов и ДНК, наступает окислительный стресс. Высокий уровень сахара в крови приводит к активации окислительного стресса и провоцирует возникновение осложнений. Поэтому при сахарном диабете необходима антиоксидантная защита организма. Антиоксидантная терапия (витамин А, ликопин, лютеин и др.) при сахарном диабете помогает приводить в норму обменные процессы и предотвращать наступление окислительных стрессов. Следует отметить, что как и лютеин, ликопин также относится к каротиноидам и не вырабатывается в организме, но в отличие от первого содержит гораздо больше двойных сопряженных связей и обладает большим антиоксидантным потенциалом, по своей антиоксидантной силе ликопин в 2,2 раза превосходит ретинол (бета-каротин) и в 100 раз витамин Е.

Биологически активная добавка к пище Шэ-Бэ («Oxford, Индия») – это ликопинсодержащий комбинированный препарат, содержащий витамин А (ретинола пальмитат) – 1400 МЕ эквивалент 0,77 мг, ликопин 5 мг, лютеина 4 мг и натуральный экстракт ягод черники 10 мг. Компоненты, входящие в состав средства Шэ-Бэ, обладают антиоксидантным и цитопротективными свойствами, участвуют в поддержании нормального ночного зрения и физиологической функции зрительного аппарата.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку эффективности использования препарата Шэ-Бэ в комплексной терапии диабетической макулопатии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 34 пациента (68 глаз), страдающих сахарным диабетом I и II типов. Средний возраст пациентов составил $64 \pm 6,8$ года (от 49 до 74 лет). Диагноз сахарного диабета 1-го типа документирован у 6 пациентов, 2-го типа – у 28 пациентов. Длительность заболевания СД составила $17,6 \pm 8,8$ года. По стадии диабетической ретинопатии пациенты распределились следующим образом: диабетическая ретинопатия (ДР I) – 13 пациентов (38,24%), препролиферативная диабетическая ретинопатия (ДР II) – 13 (38,24%), пролиферативная диабетическая ретинопатия (ДР III) – 8 пациентов (23,52%).

Таблетированные формы сахароснижающих препаратов использовали 4 пациента, инсулинотерапия проводилась у 30 пациентов. Между формой диабетической ретинопатии, длительностью заболевания СД и методом корректировки уровня гликемии выявлена статистически значимая зависимость ($p < 0,05$). Пациентам был назначен препарат Шэ-Бэ производитель «Oxford, Индия» в дозировке 1 капсула 1 раз в день после еды курсом 1 мес.

Дизайн офтальмологического исследования до и после проведенного курса лечения включал визометрию, рефрактометрию, фундускопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ), а также субъективную оценку пациентами зрительных функций.

Обработка данных проводилась методами описательной статистики; для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена, t-test для независимых выборок; результаты до и после лечения сравнивали с помощью критерия Вилкоксона (Statistica 8.0, StatSoft, USA). Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные средние значения некорригированной остроты зрения составили $0,3 \pm 0,26$, средняя корригированная острота зрения – $0,4 \pm 0,27$ ($p < 0,05$).

При проведении фундускопии диагностированы фокальный отек сетчатки в fovea centralis, точечные и пятнистые кровоизлияния, извитость венозных и артериальных сосудов, интратинальные микрососудистые аномалии, ретинальные друзы, перераспределение пигмента.

Показатели ОКТ до лечения: минимальная толщина fovea (Thickness Fovea Minimum) составила $233,7 \pm 86,1$ мкм, средняя толщина fovea (Average Retinal Thickness Fovea, microns) – $256,8 \pm 69,2$ мкм, средний объем fovea (Volume Fovea, cubic mm) – $0,2 \pm 0,05$ мм³. Обнаружена закономерность в средних значениях минимальной толщины fovea, средней толщины и объема fovea ($p < 0,05$).

Средние показатели толщины и объема макулярной области сетчатки в зоне 3 и 6 мм до лечения представлены в табл. 1.

Средняя толщина и средний объем 4 отделов макулярной области в 3 и 6 мм от fovea имел статистическую закономерность в средних значениях ($p < 0,05$).

Показатель общего объема макулярной зоны сетчатки составил $8,13 \pm 1,1$ мм³.

Таблица 1

Средние показатели толщины и объема макулярной области сетчатки в зоне 3 и 6 мм до лечения

Отдел макулярной области	Средняя толщина (мкм)		Средний объем (мм ³)	
	зона 3 мм	зона 6 мм	зона 3 мм	зона 6 мм
Назальный	302,3±46,3	291,6±55,8	0,48±0,07	1,54±0,3
Верхний	315,6±52,4	287,2±51,1	0,49±0,08	1,53±0,3
Темпоральный	306,4±54,8	279,2±49,3	0,48±0,08	1,48±0,3
Нижний	308,6±50,9	271,4±37,9	0,48±0,08	1,43±0,2

После проведенного курса приема препарата Шэ-Бэ при опросе пациентов были отмечены улучшение цветовосприятия, уменьшение пребиопических жалоб.

Средний показатель некорригированной остроты зрения увеличился на 0,1 и составил 0,4±0,3. Корригированная острота зрения значительно возросла на 0,1 и составила 0,5±0,3 ($p<0,002$).

ОКТ выявила значимое увеличение минимальной и средней толщины fovea и ее объема через месяц после начала приема препарата. Так, минимальная толщина fovea увеличилась на 10 мкм и составила 243,3±95,6 мкм, средняя толщина fovea после применения препарата составила 266,9±72,88 мкм (увеличилась на 10,1 мкм) ($p<0,05$), средний объем fovea увеличился на 0,09 и составил 0,29±0,3 мм³ ($p<0,03$). Выявлена прямая корреляция между увеличением средней толщины fovea на 10,1 мкм и возрастанием корригированной остроты зрения на 0,1 ($p<0,002$). Вероятно, это может быть объяснено накоплением лютеина и ликопина в макулярной зоне сетчатки в результате приема препарата, а также уплотнением слоя пигментного эпителия сетчатки по данным ОКТ (рис. 1, 2).

Средние значения толщины макулярной зоны сетчатки в назальном, верхнем и нижнем отделах в зоне 3 мм от fovea увеличились на 4,1 мкм, 2,9 мкм и 0,9 мкм соответственно. Показатель толщины макулярной области в темпоральном отделе в зоне 3 мм от fovea характеризовался достоверным увеличением средних значений на 12,9 мкм ($p<0,03$) и составил 319,3±60,9 мкм.

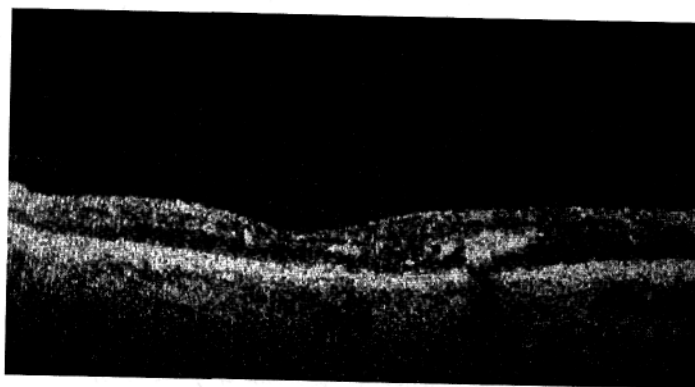


Рис. 1. Правый глаз – данные ОКТ пациента К. до лечения. ID399011 от 22.09.2015



Рис. 2. Правый глаз – данные ОКТ пациента К. после лечения. ID399011 от 29.10.2015

Средние значения толщины макулярной зоны сетчатки в назальном, верхнем и нижнем отделах в зоне 6 мм от fovea уменьшились на 4,2 мкм, 0,9 мкм и 3,5 мкм соответственно.

Средние показатели объема макулярной области в назальном, темпоральном и нижнем отделах в зоне 6 мм от fovea характеризовались уменьшением на 0,01 мм³, 0,04 мм³ и 0,01 мм³ соответственно. В верхнем отделе средний объем макулярной области остался неизменными и составил 1,53±0,3 мм³.

Показатель общего объема макулярной зоны сетчатки уменьшился на 0,1 мм³ и составил 8,2±1,1 мм³.

В сравнении со средними показателями ОКТ толщины и объема центральной области сетчатки здоровых лиц Республики Беларусь: средняя толщина сетчатки составляет 244 мкм (95%-й ДИ 242,3–245,1 мкм), средний объем – 6,80 мм³ (95%-й ДИ 6,76–6,84 мм³), средняя толщина фовеолярной области зоны 193 мкм (95%-й ДИ 191–195) [9, 10]. В исследуемой группе были следующие пороговые значения толщины сетчатки: фовеолярной – 220 мкм, парафовеолярной (по секторам: верхний – 293 мкм, нижний – 294 мкм, носовой – 292 и височный – 280 мкм) и перифовеолярной (соответственно 258 мкм, 259 мкм, 281 мкм и 241 мкм) зон. Таким образом, у всех пациентов с сахарным диабетом, входящих в исследование, выявлено увеличение толщины сетчатки в фовеолярной, пара- и перифовеолярной зоне сетчатки.

Таблица 2

Средние показатели толщины и объема макулярной области сетчатки после проведенного курса лечения препаратом Шэ-Бэ

Отдел макулярной области	Средняя толщина, мкм		Средний объем, мм ³	
	зона 3 мм	зона 6 мм	зона 3 мм	зона 6 мм
Назальный	306,4±54	287,4±50,4	0,48±0,08	1,53±0,3
Верхний	318,5±50,9	286,3±55	0,51±0,08	1,53±0,3
Темпоральный	319,3±60,9	280,3±53,1	0,49±0,1	1,44±0,3
Нижний	309,5±45,9	267,9±40,4	0,48±0,07	1,42±0,2

■ ВЫВОДЫ

1. После курса приема препарата Шэ-Бэ (производитель «Oxford, Индия») в дозировке 1 капсула в день в течение 1 мес. у обследованных пациентов документировано значимое повышение как скорректированной ($p < 0,002$), так и некорректированной остроты зрения на 0,1. Отмечено субъективное улучшение цветовосприятия, снижение пресбиопических жалоб.
2. Изменения количественных показателей толщины зоны fovea характеризовались их преимущественным увеличением в зоне 3 мм на 4,1; 2,9; 12,9 и 0,9 мкм в назальном, верхнем, темпоральном и нижнем отделах и уменьшением этих показателей в зоне 6 мм на 4,2; 0,9 и 3,5 мкм в назальном, верхнем и нижнем отделах соответственно. Исключение составила толщина сетчатки в темпоральном отделе в зоне 3 мм, которая увеличилась на 12,9 мкм. Средняя толщина fovea увеличилась на 10,1 мкм. Средние показатели объема макулярной области в назальном, темпоральном и нижнем отделах в зоне 6 мм от fovea характеризовались уменьшением на 0,01 мм³, 0,04 мм³ и 0,01 мм³ соответственно. Показатель общего объема макулярной зоны сетчатки уменьшился на 0,1 мм³ и составил $8,2 \pm 1,1$ мм³.
3. Побочных эффектов применения препарата не отмечено ни в одном случае.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Dedov I. (2005) *Saharnyj diabet* [Diabetes]. M.: E'ndokrinologicheskij nauchnyj centr RAMN. (in Russian).
2. Astahov Yu. (2006) *Diabeticheskaya retinopatiya. Klinicheskie rekomendacii «Oftal'mologiya 2006»* [Diabetic retinopathy]. M.: gOe'TAR-Media, pp. 139–163.
3. Balashevich L. (2004) *Glaznye proyavleniya diabeta* [Ocular manifestations of diabetes]. SPb.: SPbMAPO, pp. 383.
4. Nesterov P. (1993) Diabeticheskie porazheniya organov zreniya [Diabetic lesions of view]. *Problemy e'ndokrinologii*, no 3, pp. 16–19.
5. Nesterov P. (2000) Diabeticheskaya retinopatiya [Diabetic retinopathy]. *Russkij medicinskij zhurnal*, no 1, pp. 3–8.
6. Davies Morland (2002) Available at intl-bjo.bmjournals.com (accessed 14 July 2006).
7. Snodderlyom, Augap J.D., Delori F.C. (1984) The macular pigment: Spatial distribution in primate retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, no 25, pp. 674–85.
8. Zimmer J., Hammond B. (2007) Possible influences of lutein and zeaxanthin on the developing retina. *J. Clin. Ophthalmol.*, no 1 (1), pp. 25–35.
9. Morozov V. (2001) *Farmakoterapiya glaznyh boleznej: spravocnik* [Pharmacotherapy Eye Diseases: Directory]. M.: Medicina, pp. 239–241.
10. Zaborovskij I. (2011) Kolichestvennaya ocenka ob'ema setchatki metodom opticheskoy kogerentnoj tomografii kak kriterij diagnostiki diabeticheskogo makulyarnogo oteka [Quantification of retinal volume by optical coherence tomography as a diagnostic criterion for diabetic macular edema]. *ARSmedica. Iskusstvo mediciny*, no 16, pp. 289–292.

11. Imsheneckaya I., Zaborovskij T., Semak G., Yarmak O. (2013) *Metod diagnostiki makulyarnogo oteka i differenciaciya ego tipov u pacientov s saharnym diabetom posredstvom opticheskoj kogerentnoj tomografii: instrukciya po primeniyu № 084–0813: utv. M-vom zdravoohraneniya Resp. Belarus'* [Quantitative estimation of the volume of the retina by optical coherence tomography as a criterion for the diagnosis of diabetic macular edema]. Minsk: BelMAPO. (in Russian).
12. Rozhko Yu., Marchenko L. (2011) Svyaz' mezhdru tomograficheskimi parametrami setchatki i zritel'noj funkciej pri diabeticheskom makulyarnom oteke [Relations between the tomographic parameters of retinal and visual function in diabetic macular edema]. *Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa*, vol. 4 (11), pp. 34–42.
13. Marchenko L., Dalidovich A., Batyutova A., Kachan T., Ivankova L., Rashhinskaya N., Kolyshkina E., Akimova L. (2011) Kombinirovannaya terapiya diabeticheskogo makulyarnogo oteka u bol'nyh s saharnym diabetom vtorogo tipa [Combination therapy of diabetic macular edema in patients with diabetes of type II]. *Oftal'mologiya v Belarusi*, vol. 3 (10), pp. 122–127.

Поступила / Received: 04.02.2016
Контакты / Contacts: dravitsa_lv@mail.ru