ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТОВ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ПО ПОВОДУ ДАЛЕКО ЗАШЕДШЕЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Шишкин М.М.[1], Гаджиева К.Т.[1], Юлдашева Н.М.[1], Сакина Н.Л.[2], Донцов А.Е.[2]

[1] Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова
[2] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

УДК: 617.735.633.66:616-085-089

Резюме

Изучены результаты применения антиоксидантного препарата танакан после выполнения врх у пациентов с далеко зашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР).

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, витрэктомия, антиоксидантная активность, Танакан.

EFFECTIVENESS OF ANTIOXIDANTS IN RESTORATIVE THERAPY OF PATIENTS AFTER VITREORETINAL SURGERY (VRS) FOR AN ADVANCED PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

Shishkin M.M., Hajiyev K.T., Yuldasheva N.M., Sakina N.L., Dontsov A.E.

The results of Tanakan antioxidant product performance have been reviewed after the VRS in patients with advanced proliferative diabetic retinopathy (PDR).

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, vitrectomy, antioxidant activity, Tanakan.

Диабетическая ретинопатия (ДР) – тяжелое осложнение сахарного диабета (СД), возникающее почти у 90% больных СД через 20–30 лет после постановки первичного диагноза. ДР подразделяют на непролиферативную (НПДР) и пролиферативную форму (ПДР). ПДР остается основной причиной тяжелых патологических изменений глаза, нередко приводящих к необратимой потере зрения [9].

Патогенетические механизмы, связывающие гипергликемию с развитием ДР, включают многие факторы, среди которых можно выделить активацию протеинкиназы С, усиление синтеза гексозаминов, увеличение формирования активных форм кислорода (АФК), увеличение продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), прогрессирующий процесс возрастания концентрации AGE-продуктов (конечных продуктов неферментативного гликозирования белков) [19].

Особая роль принадлежит процессу гликозирования белков, в результате которого образуются AGE-продукты, формируемые в реакциях Мейлларда (Maillard) и вызывающие необратимую модификацию белков, липидов и ДНК [15]. Токсичные AGE-продукты накапливаются в ретинальных перицитах на фоне прогрессирования диабета, вызывая их апоптоз и индуцируя экспрессию VEGF [17]. Взаимодействие AGE-продуктов со своими рецепторами (RAGE) активирует сигнальные пути, вызывающие окислительный стресс и провоспалительные ответы в клетках сосудистой стенки, таким образом, усиливая прогрессирование ДР. Есть предположение, что AGE/RAGE взаимодействия являются одним из главных биохимических механизмов, лежащих в основе пролиферативной диабетической ретинопатии.

ПДР развивается на фоне глубокого истощения собственных антиоксидантных резервов организма в целом и интраокулярных структур, в частности [11]. Несмотря на успешно проведенную витреоретинальную хирургию, рецидивы пролиферативной витреоретинопатии развиваются в 11–30% случаев. Одной из причин развития послеоперационных осложнений, как предполагается, является повреждающее действие источников света, лазеров, а также механическое воздействие интраокулярных инструментов на ткань сетчатки, что сопровождается ответной воспалительной реакцией со стороны внутриглазных структур [3]. В этой связи, важное значение приобретает фармакологическая коррекция воспалительных процессов, развивающихся вследствие прогрессирования ПДР, а также как ответная реакция на ВРХ[6, 17]. Для коррекции осложнений ПДР важно, чтобы эти фармакологические препараты обладали не только антиоксидантным действием, но и могли ингибировать образование токсичных AGE-продуктов, подавлять экспрессию RAGE, а также блокировать воспалительные процессы, развивающиеся в результате взаимодействия AGE- продуктов со своими рецепторами.

Известно, что препараты, приготовленные из листьев Гинкго двулопастного (Ginkgo biloba), которые на протяжении веков использовались в традиционной китайской медицине, успешно применяются для лечения заболеваний, в этиологии которых лежит окислительный стресс, например, болезни Альцгеймера. В настоящее время производится стандартный экстракт из листьев Гинкго двулопастного – EGB761 (танакан), содержащий около 40 активных ингредиентов, в том числе флавоноидные

гликозиды и терпены. Эффективность препарата обеспечивается жестким соотношением его компонентов: 24% составляют флавоноидные гликозиды (специфический ряд гинко билоба), 6% – терпеновые вещества (гинколиды A, B, C, I и билобалиды, обусловливающие основные свойства Танакана). Кроме того, в препарате содержится незначительное количество проантоцианидинов, органических кислот, отвечающие за такие свойства, как гидрофильность и высокая биодоступность.

Возможностям фармакологической коррекции ПДР препаратами EGB761 (танакан) посвящено большое количество исследований [2, 6, 7, 8]. Так, в ряде исследований показано, что танакан достоверно уменьшает выраженность окислительного стресса, улучшает микроциркуляцию и функциональное состояние сетчатки при ПДР [8]. Значительное улучшение микроциркуляции регистрируют в мелких сосудах [12]. Сравнительно недавно было показано, что EGB761 влияет на регуляцию экспрессии рецепторов RAGE [18].

Все это позволяет предположить эффективное профилактическое действие EGB761 на развитие осложнений ПДР после витреоретинальной хирургии.

Цель настоящего исследования – оценить действие препарата танакан (EGB761) на течение послеоперационного периода у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР после выполнения витреоретинальной хирургии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 21 пациент в возрасте от 22 до 84 лет (средний возраст 62,5±17,9) с СД I и II типов и далеко зашедшей стадией ПДР. Длительность сахарного диабета у обследуемых составила в среднем 17,8 ± 4,2 лет. Показаниями для проведения витреоретинальной хирургии были: гемофтальмы различной степени выраженности – в 36,7% случаев, витреомакулярный и витреопапиллярный тракционный синдромы – 41,7%, регматогенная отслойка сетчатки – 28,3% и тракционная отслойка сетчатки – в 46,7% случаев. Всем пациентам была выполнена витреоретинальная хирургия по щадящей методике [9]. Во всех случаях с целью визуализации витреальных структур в стекловидную камеру в ходе операции вводили триамцинолона ацетонид (4 мг).

Были выделены 2 группы наблюдения. I группу составили пациенты (n=9), которым после операции в течение 2–3 недель проводили только стандартную медикаментозную терапию (местные инстилляции антибиотиков и гормональных препаратов). Пациентам II группы (n=13) назначали препарат EGB761 французской фирмы «Beaufour-Ipsen» (торговая марка – Танакан) в дозе 120 мг/сутки в течение 3 месяцев, начиная со дня операции на фоне стандартной терапии. Методы исследования включали визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию передних отделов глаза и задних отделов с помощью бесконтактных (78D) линз, B-сканирование витреальной полости и оптическую когерентную томографию витреоретинального интерфейса. Общеклинические методы исследования включали определение уровня гликозированного гемоглобина (HbA1c) [1]; определение величины общей антиоксидантной активности в сыворотке крови и слезной жидкости хемилюминесцентным методом [4]; определение концентрации продуктов пероксидации, активных в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты) в сыворотке крови [16]; определение активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови и слезной жидкости [10].

Выбранные группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, полу и длительности основного заболевания. В анализируемых группах средняя острота зрения оперируемого глаза не превышала 0,08.

Все биохимические методы исследования были выполнены на базе Института Биохимической Физики им. Н.М. Эмануэля РАН (Москва). Оценку биохимических показателей в сыворотке крови и слезной жидкости проводили в сравнении с аналогичными показателями 20 соматически здоровых лиц того же возраста (не вошли в анализируемые группы)(табл. 1).

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена с помощью пакета прикладных программ статистического анализа AnalystSoft, BioStat 2007.

Результаты

До операции. Общая антиоксидантная активность и активность супероксиддисмутазы в крови и слезной жидкости были сопоставимы в I и II группах, однако в обеих группах они были достоверно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 1). Напротив, концентрация ТБК-активных продуктов в сыворотке крови у обследуемых до операции была достоверно выше, чем у здоровых доноров (табл. 1). Почти у 80% пациентов была выявлена декомпенсация углеводного обмена. Пациенты обеих групп наблюдения по показателям индекса гликогемоглобина достоверно не различались. Показатель уровеня гликогемоглобина (HbA1c) в обеих группах превышал 8,0% (табл. 3). В этом отношении группа II была несколько менее благополучна в сравнении с группой I (табл. 3).

Табл. 1. Показатели антиоксидантной системы слезной жидкости и сыворотки крови в контроле (здоровые) и у пациентов до проведения витреоретинальной хирургии

Группы наблюдения	Антиоксидантная активность		ТБК-активные продукты пероксидации	Супероксиддисмутазная активность	
	Слеза, μМ аскорбата	Плазма, усл.ед/мл	Плазма нмоль/мл	Слеза, ед/мл	Плазма, ед/мг белка
Группа I	173,1±1,8	1,02±0,24	4,02±0,2	92,7±13,8	12,6±1,2
Группа II	171,4±21,3	1,11±0,07	3,97±0,20	88,9±24,1	12,4±1,6

Табл. 2. Показатели антиоксидантной системы слезной жидкости и плазмы крови в контроле (здоровые) и у пациентов через 1 и 3 месяца после проведения витреоретинальной хирургии и терапии

Группы наблюдения	Антиоксидантная активность		ТБК-активные продукты пероксидации	Супероксиддисмутазная активность	
	Слеза, μM аскорбата	Плазма, усл.ед/мл	Плазма нмоль/мл	Слеза, ед/мл	Плазма, ед/мг белка
Здоровые	309,4±53,0	1,3±0,15	2,43±0,23	126,4±18,2	18,8±4,5
Группа I	через 1 месяц после ВРХ				
	168,3±17,7	0,98±0,27	4,1±1,3	91,5±13,8	12,6±2,3
	через 3 месяца после ВРХ				
	171,8±13,1	1,08±0,13	4,09±1,09	94,8±12,9	12,9±1,9
Группа II	через 1 месяц после ВРХ				
	176,8±24,3	1,12±0,15	3,27±0,70	101,9±14,1	13,9±1,6
	через 3 месяца после ВРХ				
	199,1±17,9	1,21±0,19	3,02±0,40	117,9±18,2	15,4±1,1

Табл. 3. Уровень гликогемоглобина HbA1c у пациентов групп наблюдения до и через 3 месяца после проведения витреоретинальной хирургии

Группа наблюдения	HbA1c, (%)	
	до операции	через 3 месяца после операции
Группа I	8,2±0,3	8,5±0,6
Группа II	8,7±0,4	7,5±0,4

После операции. Геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде были отмечены в 33,3% случаев у пациентов I группы и в 30,8% случаев у пациентов II группы (рис. 1.). Однако в более поздние сроки (2–6 месяцев) развитие передней пролиферации в области склеростом и связанные с ней рецидивирующие витреальные геморрагии регистрировали достоверно реже во II группе (32% против 46%).

Офтальмогипертензия в сроки 1–6 месяцев после витреоретинальной хирургии была зарегистрирована в 44,4% случаев у пациентов I группы и только в 15,4% случаев у больных II группы наблюдения.

Сравнительный анализ динамики зрительных функций в течение 6 месяцев после ВРХ, показал более высокие показатели у пациентов II группы. Так, число пациентов с остротой зрения 0,1 и выше во II группе увеличилось с 7,7% до 30,8%, в то время как в I группе изменилось с 7% до 18%.

Анализ состояния центрального поля зрения у пациентов анализируемых групп показал уменьшение площади скотом в поле зрения у 11,1% больных I группы и у 30,8% больных II группы к 6 месяцу наблюдения после оперативного вмешательства.

Особенности динамики показателей уровня антиоксидантной активности слезной жидкости и плазмы крови после вмешательства и приема препарата Egb761 (танакан) в группах наблюдения представлены в таблице 2. Полученные результаты демонстрируют положительную динамику возрастания показателей антиоксидантной и супероксиддисмутазной активности, а также уменьшение уровня концентрации продуктов пероксидации липидов у пациентов II группы, в сравнении с пациентами I группы, у которых указанные показатели практически не меняются (табл. 2).

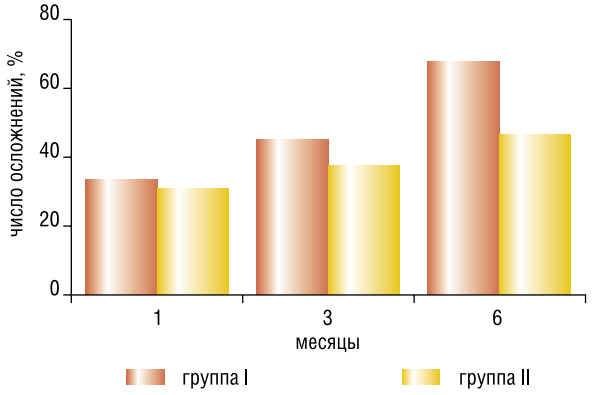

Рис. 1. Сравнительная динамика геморрагических осложнений после витреоретинальной хирургии в 1 группе (стандартная медикаментозная терапия) и во 2 группе (танакан в дозе 120 мг/сутки в течение 3 месяцев)

Обсуждение

Среди соединений, способных защитить сетчатку от повреждающего действия окислительного стресса, усугубляющего течение специфических осложнений витреоретинальной хирургии, важную роль отводят экстракту EGB761 (танакан) [5, 6]. Доказано, что 3-х месячный прием препарата EGB761 значительно понижает уровень продуктов пероксидации липидов в мембранах эритроцитов и повышает эластичность сосудов, эффективно улучшая кровоток в капиллярах сетчатки у пациентов с ДР[12]. Защитное действие препарата EGB761 может быть связано с его способностью селективно влиять на митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK) и фактор транскрипции NFkβ , участвующие в регуляции воспалительного процесса. Возможно, также, что EGB761 оказывает влияние на уровне рецепторов, ответственных за развитие воспалительного процесса. Так, в исследовании Yan et al. (2008) показано влияние EGB761 на экспрессию рецепторов AGE-продуктов – RAGE в

эндотелиальных клетках сосудов мозга. В нашем исследовании фармакологическая коррекция танаканом привела к достоверному снижению уровня гликогемоглобина: удельный вес больных с индексом HbA1c ≤ 7,0 во II группе через 3 месяца составил 41,2%, тогда как в I группе только 25,0% (табл. 3). Это может свидетельствовать об общем снижении содержания токсичных AGE-продуктов, что в свою очередь обуславливает уменьшение связанных с этим вторичных осложнений. Наши данные расходятся с результатами, опубликованными в работе [7], в которой показано, что применение танакана больными СД 2-го типа, практически не оказало влияния на величину индекса HbA1c. Возможно, это связано с отличиями в методике лечения. Так, например, в данном исследовании участвовали больные, которые принимали танакан только 2 месяца, а не три, как в нашем исследовании.

Известно, что интравитреальное введение триамцинолона ацетонида обуславливает развитие в послеоперационном периоде таких осложнений как офтальмогипертензия. Однако данное осложнение у пациентов 2-ой группы наблюдались достоверно реже. Это может быть связано со способностью препарата танакан ингибировать развитие окислительного стресса и предотвращать стероид-индуцированное повреждение трабекулярной ткани и повышение внутриглазного давления [13].

Свойством препарата танакан ингибировать активацию протеинкиназы С, а также активацию апоптоза нейрональных клеток [14] можно объяснить более высокие функциональные результаты и уменьшение площади и количества скотом в центральном поле зрения

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что успешное хирургическое лечение пациентов с далеко зашедшей ПДР, сопровождающейся нарушением антиоксидантного статуса, во многом зависит от проведения адекватной фармакологической терапии. Применение препарата EGB 761 (танакан) после витреоретинальной хирургии далеко зашедшей ПДР способствует снижению частоты более поздних осложнений, а также приводит к улучшению функционального состояния сетчатки в отдаленном послеоперационном периоде.

Литература

1. Гриншпун М.Н., Галенок В.А., Мазовецкий А.Г., и др. Сравнительный анализ методов определения гликозированного гемоглабина // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – С. 51–54.
2. Егорова Т.Е. Возможности применения Танакана в офтальмологии. Обзор литературы // Клиническая офтальмология – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 148–151.
3. Кагиров Р.Р. Применение гистохрома с целью профилактики интравитреальных кровоизлияний и антиоксидантной защиты сетчатки при хирургическом лечении ПДР. Дис. … к.м.н., Москва. – 2005. – 123 с.
4. Кравчук Е.А., Донцов А.Е. Антиоксидантный статус водянистой влаги и тканей глаза кролика. Экспериментальное исследование // Офтальмология. – 2005. – Т. 2, № 3. – С. 88–91.
5. Салимжанова Г.В., Шишкин М.М. Антиоксидантная защита сетчатки при витреоретинальной хирургии // Офтальмология на рубеже веков: Сб. науч. статей. – СПб., 2001. – 267с.
6. Солонина С.Н. Антиоксидантная защита в хирургическом лечении больных с пролиферативной витреоретинопатией // Дис. … к.м.н. Ст.Петербург, 2003. – 188 с.
7. Строков И.А., Лаврова И.Н., Моргоева Ф.Э. Антиоксидантная терапия полиневропатии и ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Русск. Мед. Журн. – 2004. – № 12. – С. 585–589.
8. Шилкин Г.А., Колединцев М.Н., Юханова О.А. Опыт применения препарата танакан (EGb 761) в офтальмологии (обзор литературы) // Русск. Мед. Журн. – 2008. – Т. 9(2). – С. 63–71.
9. Шишкин М.М., Бойко Э.В., Миронов А.В. Щадящий вариант витреоретинальной хирургии при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии / / Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. – М., 2002. – С. 409–414.
10. Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: improved assays and an assay applicable to acrylamide gels. Anal. Biochem., 1971, Vol. 44(1), – P. 276–287.
11. Böker T. et al. Increased lipid peroxide level and myeloperoxidase activity in the vitreous of patients suffering from proliferative vitreoretinopathy. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1994; 232(11): 652–656.
12. Huang S.Y., Jeng C., Kao S.C., Yu J.J., Liu D.Z. Improved haemorrheological properties by Ginkgo biloba extract (Egb 761) in type 2 diabetes mellitus complicated with retinopathy. Clin. Nutr., 2004, Vol. 23(4), – P. 615–621.
13. Li-Yun Jia et al. Effect of Topical Ginkgo biloba Extract on Steroid-Induced Changes in the Trabecular Meshwork and Intraocular Pressure //Arch. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 126(12). – P. 1700–1706.
14. Li-Jun Zhou et al. Reactive Oxygen Species-Induced Apoptosis in PC12 Cells and Protective Effect of Bilobalide. // JPET – 2000. – Vol. 293, N.3. – P. 982–988.
15. Nessar A. Advanced glycation endproducts – role in pathology of diabetic complications // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 67. – P. 3–21.
16. Ottolenghi A. Interaction of ascorbic acid and mitochondrial lipids // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 79. – P.355–363.
17. Yamagishi S, Amano S, Inagaki Y, et al. Advanced glycation end products-induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor in bovine retinal pericytes // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2002. – Vol. 290. – P.973–978.
18. Yan F.L., Zheng Y., Zhao F.D. Effects of ginkgo biloba extract Egb 761 on expression of RAGE and LRP-1 in cerebral microvascular endothelial cells under chronic hypoxia and hypoglycemia // Acta Neuropathol. – 2008. – Vol. 116(5). – P. 529–535.
19. Yokoi M. et al. Positive correlation between vitreous levels of advanced glycation end products and vascular endothelial growth factor in patients with diabetic retinopathy sufficiently treated with photocoagulation // British J. of Ophthalmol. – 2007. – Vol. 91. – P. 397–405.

Контактная информация

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70
e-mail: nmhc@mail.ru