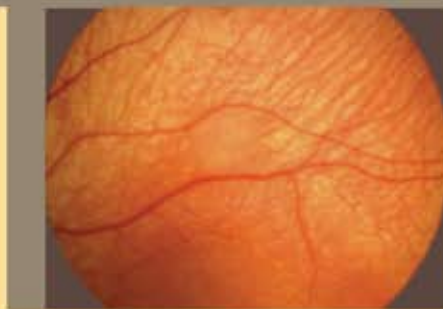


РЕТИНАЛАМИН®

Нейропротекция
в офтальмологии



«Наука»
2007

ПРИМЕНЕНИЕ РЕТИНАЛАМИНА И КОРТЕКСИНА В ЛЕЧЕНИИ ПИГМЕНТНОЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ АБИОТРОФИИ СЕТЧАТКИ

В.Н. Алексеев, доктор медицинских наук, профессор;

Т.Н. Медведникова, кандидат медицинских наук;

И.Б. Литвин

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия*

Введение

Лечение пигментной периферической абииотрофии сетчатки (ППАС) является актуальной и социальной значимой проблемой. Это обусловлено, во-первых, распространенностью ППАС среди населения. Так, С.Ф. Шершевская (1988) сообщала о выявлении ППАС в 0,01% случаев среди обследованного населения. Кроме того, на 5 Международном конгрессе по проблеме пигментного ретинита (1988) указывалось на то, что свыше 99 млн. человек имеют дефективный по пигментному ретиниту ген. Во-вторых, в отличие от артериосклеротических дистрофий, абииотрофические процессы не знают возрастных границ и нередко приводят к инвалидизации молодого трудоспособного населения.

Морфологические изменения в сетчатке при ППАС представляются в следующей последовательности развития процесса: 1) миграция ядер из наружного ядерного слоя в слой палочковидных и колбочковидных зрительных клеток и наружный сетчатый слой; 2) дегенерация фоторецепторов и клеток наружного ядерного слоя; 3) нарушение связи волокон в наружном сетчатом слое; 4) миграция пигментных клеток в сетчатку и концентрация их вокруг кровеносных сосудов в виде изолированных участков; 5) спаяние вышележащих слоев сетчатки в отдельных местах с пигментными клетками, а при их отсутствии, непосредственно с базальной пластинкой; 6) дегенерация внутреннего ядерного и ганглиозного слоев; 7) локализация пигментных очагов – на уровне внутренних слоев сетчатки, образуя вокруг сосудов пигментные муфты [11]. Механизм образования пигментных очагов заключается в том, что детрит, состоящий из пигментных гранул и распавшихся элементов фотосенсорного слоя, становится уже чужеродным для тканей глаза. Лучевые глиоциты проявляют при этом как бы функцию макрофагов, захватывая эти частицы, и перемещают их к внутренним слоям сетчатки [9].

Дегенеративный процесс в сетчатке сопровождается глиозом диска зрительного нерва и распространением глиальных мембран с диска

на сетчатку в заднем полюсе глаза, что особенно заметно в макулярной области. Вторичными являются такие изменения, как миграция пигментных клеток и спаяние сетчатки с базальной пластиной. Они возникают лишь после дегенерации слоя фоторецепторов. В последние годы изучение ультраструктуры сетчатки показало, что в норме происходит постоянная регенерация клеток фотосенсорного слоя путем фагоцитоза пигментными клетками наружных члеников фоторецепторов, что проявляется образованием дополнительных внутриклеточных включений — фагосом. Однако при пигментной дегенерации сетчатки обновление дисков наружных сегментов нарушено, регенерация протекает при этом ненормально быстро. Пигментные клетки и сетчатка «как бы сжигают себя» в результате повышенной активности [11].

Наиболее характерные функциональные и офтальмологические симптомы ППАС следующие: гемералопия, выпадение поля зрения по типу кольцевидной скотомы с последующим концентрическим его сужением и патологические изменения на глазном дне в виде сужения кровеносных сосудов сетчатки, «восковидного» побледнения ДЗН, появление пигментных интратретинальных глыбок, чаще в виде костных телец. Снижение центрального зрения наблюдается в более поздних стадиях болезни.

Следует отметить, что функциональные нарушения, особенно гемералопия, нередко предшествуют офтальмоскопическим изменениям. Нормальный уровень палочковой световой чувствительности при исследовании на адаптометре Кравкова составляет 5,0 Е. Колбочковая чувствительность на 5–7 минуте (ступенька Кольрауша) равна 2,5 Е; при ППАС уровень световой чувствительности в большинстве случаев снижается до 1,0–1,5 Е. Однако, в течение длительного времени у больных сохраняется высокая острота зрения, то есть возникает диссонанс функциональных возможностей палочковидных и колбочковидных зрительных клеток. Это можно объяснить, по-видимому, тем, что при ППАС в фотосенсорном слое сетчатки прежде всего снижается интенсивность обменных процессов, обеспечивающих работу тех механизмов, которые регулируют восприятие света слабых яркостей.

На ранних стадиях заболевания при исследовании полей зрения можно обнаружить неполную кольцевидную скотому, часто имеющую битемпоральный характер. В типичных случаях скотома располагается в носовой половине поля зрения в интервале 20–30°, а в височной — между 30 и 60°. По мере прогрессирования заболевания кольцевидная скотома расширяется к периферии и к центру, сливается с периферическими участками выпадения полей зрения и в дальнейшем наступает концентрическое сужение полей зрения вплоть до «точки фиксации».

Функция цветоощущения определяется преимущественно состоянием макулярной и парамакулярной областей сетчатки. При этом в первую очередь страдает восприятие синего и желтого цветов [7].

Ряд авторов наблюдали изменения преломляющих сред при данной патологии [4]. Деструкция стекловидного тела отмечается у 96,4% больных, с увеличением длительности заболевания она нарастает. Патология стекловидного тела обычно сочетается с атрофией радужной оболочки. Параллельно развивается помутнение хрусталика.

Для картины глазного дна при ППАС характерны 3 кардинальных признака: специфическая окраска ДЗН, сужение кровеносных сосудов сетчатки и пигментация глазного дна. По мере прогрессирования процесса окраска диска становится слегка желтоватой, а в развитой и далеко зашедшей стадиях он приобретает восковидную окраску, которую можно объяснить избыточным развитием глиальных элементов и дистрофией собственно сосудистой оболочки в парапапиллярной области.

По мере развития процесса происходит постепенное сужение кровеносных сосудов сетчатки, причем более сужаются артерии [1], патоморфологически утолщается стенка сосудов, что приводит к ее облитерации [8]. При этом систолическое давление в центральной артерии сетчатки у 46,6% пациентов повышено, у 44,8% нормальное и только у 8,6% — понижено [2].

Характерным офтальмологическим признаком ППАС является скопление в сетчатке пигмента в виде глыбок различной формы — веретенообразной, звездчатой и в виде костных телец диаметром 200-300 мкм; по мере прогрессирования их количество увеличивается, распространяясь от экватора по направлению к диску и макулярной области.

Серьезность и практическая значимость этой проблемы обусловливается также и тем, что офтальмологи практически не располагают достаточно эффективными способами лечения этой патологии сетчатки. Так, долгое время заболевание вообще считалось не подлежащим лечению, но начиная с 20-х годов прошедшего столетия, были предложены многочисленные медикаментозные средства, позднее — физиотерапевтические средства и рефлекторные методы, а также хирургическое лечение. Действие большинства из них (сосудорасширяющая терапия, витамины, тканевая терапия, физиотерапевтические методы, оперативные вмешательства) направлено на улучшение трофики вообще. Основным недостатком этих способов терапии является отсутствие их патогенетической направленности, поэтому наблюдавшееся улучшение оказывалось нестойким, через определенное время зрительные функции возвращались к исходному уровню, заболевание неуклонно прогрессировало, приводя к слепоте.

Цель работы

Исследование эффективности применения ретиналамина и кортексина у больных с ППАС, изучение возможного побочного фармакологического действия ретиналамина и кортексина у больных с ППАС.

Актуальность исследования

Актуальность работы состоит в применении новых, патогенетически направленных лекарственных препаратов для уменьшения инвалидизации больных с ППАС. В этом направлении представляется перспективным применение полипептидного препарата ретиналамина, выделенного из сетчатки глаза телят и активно действующего, в частности, на фоторецепторный слой сетчатки глаза человека, а также эффективного отечественного нейропротектора кортексина.

Материалы и методы исследования

При подборе больных были разработаны критерии включения и исключения.

Критерии включения:

- наличие у больного ППАС 1–3 стадии на обоих глазах с давностью заболевания не менее 3 лет;
- возраст больных не моложе 18 лет и не старше 60.

Критерии исключения:

- зрение $< 0,005$ хотя бы на 1 глазу;
- высокая осложненная миопия;
- сахарный диабет и диабетические поражения глазного дна;
- патология хрусталика и оптических сред, которые значительно снижали остроту зрения и не позволили бы достоверно оценить эффективность лечения по динамике зрительных функций;
- тяжелые заболевания печени, почек и эндокринной системы;
- злокачественная артериальная гипертензия;
- инфекционные заболевания в активной форме;
- онкологические заболевания;
- злоупотребление алкоголем или наркомания;
- беременность;
- аллергические реакции на исследуемые препараты.

Сроки наблюдения составили в среднем 1,5 года. При проведении клинических испытаний ретиналамина и кортексина было отобрано и пролечено 52 пациента ППАС в 1–3 стадии с длительностью заболевания от 4 до 23 лет. Среди больных было 41 (78,8%) женщина и 11 (21,1%) мужчин в возрасте от 24 до 57 лет. Возраст большинства обследованных и пролеченных пациентов (81%) не превышал 50 лет. Из всей группы больных 43 (82,6%) пациента ранее получали курсы консервативной терапии, состоящие из инъекций АТФ, ЭНКАД, витаминотерапии и терапии тканевыми препаратами; у 10 (19,2%) пациентов ППАС была выявлена впервые, 9 (17,3 %) больных от предлагавшегося ранее офтальмологом лечения отказывались, 21 (40,4%) пациент из этой группы лечились ежегодно в поликлинической сети, либо в стационаре по месту жительства. При анализе имеющихся у пациентов документов установлено, что у всех происходило неуклонное снижение зрительных функций. Шести пациентам (11,5% от общего числа), входящим в эту группу, было проведено оперативное лечение: четырем – реваскуляризация хориоидеи на обоих глазах, двоим – операции по Мулдашеву с вживлением аллоплантов. Послеоперационный эффект повышения зрительных функций не превышал 1/2 года у 3 пациентов, у других оперативное вмешательство эффекта не дало.

Методы исследования. Все пациенты детально осматривались офтальмологом перед проведением курса терапии, ежедневно во время лечения, после окончания курса и затем – 1 раз в 3 месяца в течение 18 месяцев. Каждый осмотр включал: внешнее обследование глаз, биомикроскопию, офтальмоскопию, эхобиометрию, проверку остроты зрения с помощью проектора и цифровых таблиц («Цейсе», Иена). Кроме того, при первом

визите, визите в конце проведенной терапии и последующих визитах исследовались: поля зрения на полусферическом периметре («Цейсе», Иена) (диаметр пятна 3 мм — 1° на сетчатке), ВГД, темновая адаптация. Для более детального определения тяжести патологического процесса и характера патологических изменений был использован электрофизиологический метод обследования — электроретинография (ЭРГ). ЭРГ отводили, помещая активный электрод под нижнее веко, а индифферентный — на мочку уха. Чувствительность системы регистрации ЭРГ — 3 мкВ после суммации 50 ответов на вспышку 0,3 Дж с угловым размером 50–60°. Измеряли амплитуду В-волны от минимума до максимума.

Схема терапии больных. Всем больным была проведена стандартная схема терапии, которая состояла из 10 парабульбарных инъекций (оба глаза) ретиналамина в дозе 5 мг и 10 инъекций кортексина 5 мг, внутримышечно. Препараты вводились ежедневно при отсутствии выраженного постинъекционного отека через 24 часа после очередной инъекции. При проведении курса лечения больные продолжали принимать препараты, назначенные для терапии сопутствующей соматической патологии. Медикаментозные средства, принимавшиеся пациентами до исследований и имевшие в качестве побочных эффектов вазоконстрикторное или нейротоксическое действие, были отменены.

Статистическая обработка результатов. Учет полученных результатов клинических и лабораторных исследований проводился с использованием блоккарт и создания баз данных. Статистическая обработка цифровых данных осуществлялась методом вариационной статистики, с использованием критерия Стьюдента при количестве наблюдений более 30.

Результаты исследования

Распределение по видам рефракции было следующее: миопия высокой степени (неосложненная) у 4 (7,7%) пациентов, миопия средней степени у 42 (80,7%), у 3 (5,8%) была гиперметропия, и у 3 — эметропия. Из глазных заболеваний помимо ППАС диагностировались: открытоугольная глаукома — с компенсированным ВГД у 3 (5,8%) пациентов, закрытоугольная — у 2 (3,9%) (оба глаза ранее прооперированы: лазерная иридэктомия), начальная осложненная катаракта на обоих глазах у 17 (32,7%) пациентов. У 1 пациента была двусторонняя артификация. У 4 (7,7%) пациентов наблюдались старые помутнения роговицы в параоптической зоне, размерами от 0,5 до 2,5 мм, не влияющие на остроту зрения.

При распределении пациентов на группы в соответствии со стадиями заболевания использовались основные положения существующей классификации ППАС [3]. Больные с остротой зрения 0,8–1,0, кольцевидными и полукольцевидными скотомами в 20–45° от точки фиксации, незначительным сужением артерий и минимальными изменениями на сетчатке в экваториальной зоне в виде костных телец (1 стадия) были отнесены в 1 группу — 12 человек (23%).

При остроте зрения 0,6–0,8 с концентрическим сужением полей зрения до 15°, «восковидном» диске зрительного нерва, резко суженными сосудами и костными тельцами, локализующимися в парамакулярной области (2 стадия) пациенты определялись во 2 группу — 17 человек (32,7%).

К 3 группе относились больные с остротой зрения 0,1–0,5, концентрическим сужением полей зрения до 5–6° от точки фиксации, «восковидным» диском зрительного нерва и нитевидными сосудами. Костные тельца у этих больных занимали всю площадь глазного дна кроме макулярной области, нормальный рефлекс которой отсутствовал (3 стадия). В эту группу вошли 23 пациента (44,2%).

Распределение больных по типу наследования заболевания определялось после консультации со специалистом по клинической генетике (табл. 1). Анализ этих данных показывает, что распределение больных в исследуемой группе по типу наследования заболевания близко к распределению, известному по литературе.

В результате лечения ретиналамином и кортексином наблюдалось повышение основных зрительных функций у большинства больных. Наиболее значимыми являются результаты, зарегистрированные сразу после окончания курса лечения, через 6, 12, и 18 месяцев.

Острота зрения. Как видно из таблицы 2, у большинства больных отмечено достоверное повышение остроты зрения сразу после окончания курса лечения, а также положительная динамика через 6 и 18 месяцев.

Внутриглазное давление. У всех исследуемых пациентов была отмечена нормотония в пределах $21,57 \pm 2,5$ мм. рт. ст. В процессе лечения достоверного повышения или снижения ВГД отмечено не было.

Поля зрения. При оценке динамики полей зрения применялась следующая методика: суммировалось цифровое значение сохраненных участков по 8 меридианам, затем вычислялся процент сохраненного поля зрения по отношению к норме. При оценке динамики расширения полей зрения (табл. 3), было отмечено, что наиболее значимый эффект выявлен у пациентов сразу после лечения. Примеры динамики расширения полей зрения у 2-х больных представлены на рис. 1, 2.

Электроретинография. До лечения В-волна отмечалась у 4 пациентов 1 группы, 2 пациентов 2 группы и у 1 пациента 3 группы – всего 7 больных

Таблица 1

Распределение больных ППАС по типу наследования заболевания

Тип наследования ППАС	Абс. число	%
Аутосомно-рецессивный	3	5,8
Аутосомно-доминантный	5	9,6
Сцепленный с X-хромосомой	1	1,9
Спорадические случаи	43	82,7

Таблица 2

Динамика восстановления остроты зрения у больных ППАС различных групп после лечения ретиналамином и кортексином

Сроки наблюдения	1 группа	2 группа	3 группа
До лечения	0,85±0,05	0,65±0,05	0,38±0,16
После лечения	0,95±0,05*	0,79±0,06*	0,48±0,07*
Через 6 мес. после лечения	0,97±0,03*	0,83±0,05*	0,52±0,05*
Через 18 мес. после лечения	0,97±0,03*	0,85±0,05*	0,53±0,06*

* – $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения

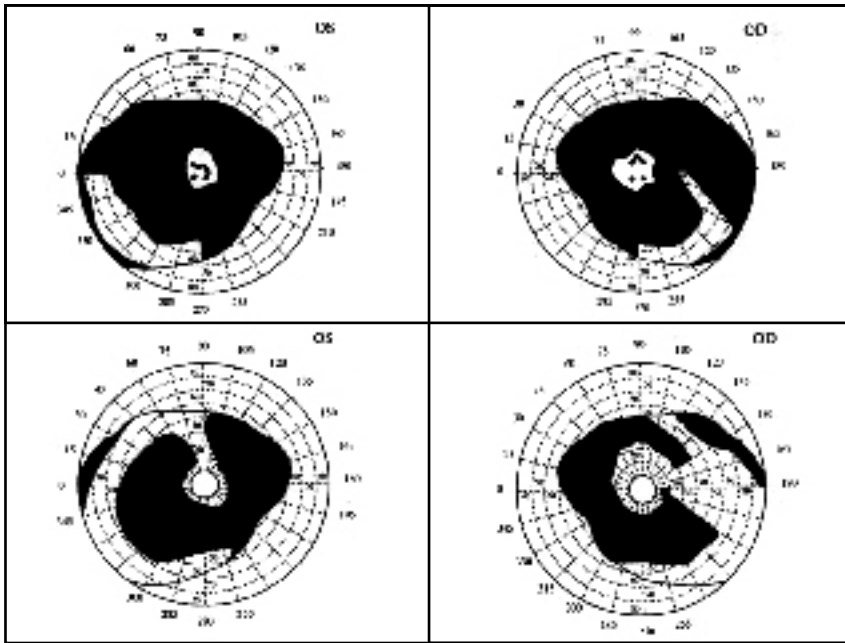


Рис. 1. Больная Ч., 51 год. А – поля зрения до лечения. Б – поля зрения через 18 мес. после лечения ретиналамином и кортексином

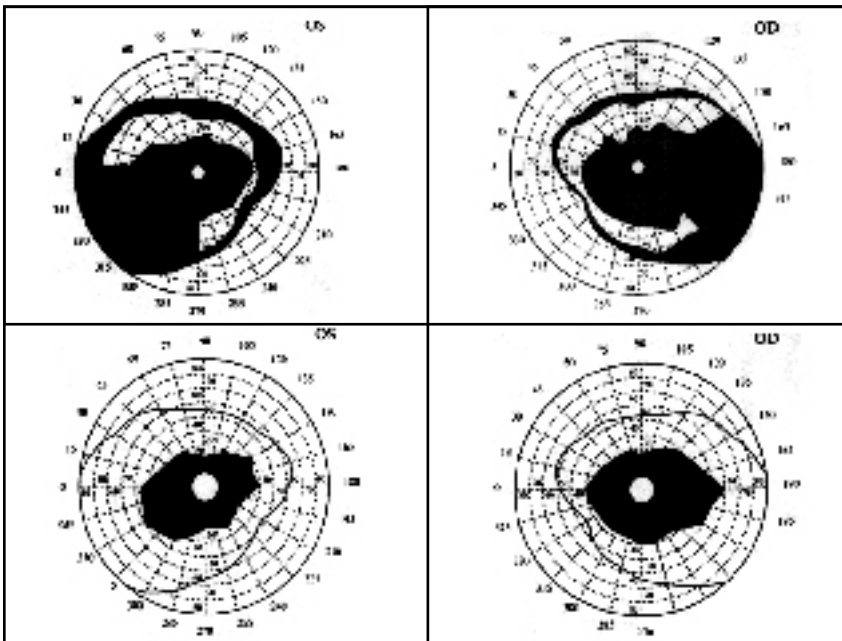


Рис. 2. Больная С., 40 лет. А – поля зрения до лечения. Б – поля зрения через 18 мес. после лечения ретиналамином и кортексином

Динамика восстановления полей зрения у больных ППАС различных групп после лечения ретиналамином и кортексином (% по отношению к нормальным показателям)

Сроки наблюдения	1 группа	2 группа	3 группа
До лечения	72,2±3,8	32,7±4,8	21,5±3,9
После лечения	86,9±2,5*	56,4±3,5*	41,3±3,0*
Через 6 мес. после лечения	92,4±3,1*	63,1±2,9*	45,2±2,3*
Через 18 мес. после лечения	94,5±3,2*	68,0±3,3*	47,4±3,2*

* – $P < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения

(13,3%). Сравнение амплитуд В-волны ЭРГ до и после лечения показало, что В-волна увеличилась у пациента, имевших ее до лечения во всех группах; отмечалось появление В-волны у 1 пациента в 1 группе и у 1 – во второй.

Темновая адаптация. Уровень световой чувствительности повысился в среднем: в 1 группе – с $1,627 \pm 0,13$ Е до $2,037 \pm 0,12$ Е, во 2 группе – с $1,327 \pm 0,09$ Е до $1,587 \pm 0,12$ Е и в 3 группе – с $1,147 \pm 0,09$ до $1,197 \pm 0,09$ Е.

Результаты наблюдения по типу наследования. Достоверного различия по результатам лечения в зависимости от типа наследования не получено.

Оценка переносимости препарата и побочные эффекты. Серьезных и клинически значимых побочных эффектов в процессе лечения и в течение всего периода наблюдения не выявлено. При проведении испытаний аллергических реакций на ретиналамин и кортексин не отмечалось. Все больные хорошо переносили проводимую терапию.

Заключение

ППАС расценивается многими офтальмологами как инкурабельное заболевание. До последнего времени методы традиционной терапии позволяли временно стабилизировать процесс, при этом повышение зрительных функций наблюдалось у небольшого числа больных. В последнее время во всем мире отмечается рост заболеваемости ППАС, что объясняется, во-первых, улучшением диагностики и, во-вторых, ухудшением экологической обстановки. Среди пациентов с ППАС значительное количество приходится на молодое трудоспособное население, что свидетельствует о том, что эта проблема является не только медицинской, но и социально-экономической.

В данном исследовании проведено комплексное изучение клинической симптоматики у больных с ППАС и изучено корригирующее влияние новых препаратов ретиналамина и кортексина на выявленные при этом нарушения. Оценка проведенного исследования показывает, что ретиналамин и кортексин значительно улучшают зрительные функции у больных с ППАС: повышают остроту зрения, расширяют поля зрения, повышают темновую адаптацию. Следует также отметить, что в результате проведенного лечения 6 больных со 2 стадией и 9 больных с 3 через 18 мес. оценивались как больные с 1 и 2 стадиями соответственно. Таким образом, использование ретиналамина и кортексина в комплексной патогенетической терапии ППАС оказалось достаточно эффективным. Применение ретиналамина и кортексина с целью достижения регресса офтальмологической симптоматики, восстановления электрофизиологических показателей является адекватным и приемлемым для лечения ППАС.

Выводы

Применение ретиналамина и кортексина в терапии периферической пигментной абнотрофии сетчатки привело к повышению зрительных функций и сохранению полученного эффекта в течении длительного времени у 100% больных, что выгодно отличает исследуемые препараты от средств традиционной терапии ППАС.

Ретиналамин – парабульбарно и кортексин – внутримышечно могут быть использованы при лечении периферической пигментной абнотрофии сетчатки в дозе 5 мг ежедневно, 1 раз в течении 10 дней как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими средствами традиционной терапии.

При применении ретиналамина и кортексина у больных с периферической пигментной дегенерацией сетчатки серьезных побочных эффектов, осложнений и лекарственной зависимости от исследованных препаратов не выявлено.

Список литературы

1. **Климник Г.Ю.** // Офтальмол. журн. – 1969. – № 2. – С. 151-154.
2. **Новохатский А.С., Климник Г.Ю.** // Офтальмол. журн. – 1972. – № 2. – С. 109-112.
3. **Новохатский А.С. и др.** Пигментная дистрофия сетчатки. – Киев: Здоров'я, 1986. – 88 с.
4. **Стукалов С.Е., Писаренко С.Л.** Пигментная дистрофия сетчатой оболочки. – Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1980. – 102 с.
5. **Шершевская С.Ф.** Васкулиты и дистрофии сетчатой и сосудистой оболочек. – Кемерово: Кемеров. книжн. изд-во, 1983. – 104 с.
6. **Шершевская С.Ф.** // Офтальмол. журн. – 1988. – № 5. – С. 281-283.
7. **Duce-Elder System of ophthalmology. Vol. X. Diseases of retine.** – London, 1967. – 953 p.
8. **Thirckill C.E., Roth A.M., Takemoto D.L. et al.** // Am. J. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 112. – P. 132-137.
9. **Toni L. Valentino et al.** // X-th congress European society of Ophtalmol. – Milano, 1995. – P. 208.
10. **Wolbarsht M.** // Br. J. Ophthalmol. – 1984. – Vol. 68. – P. 811-814.
11. **Zaal J., Doeker G., Breebaart A.C.** // Ophthalmic Res. – 1982. – Vol. 14 – P. 249-255.