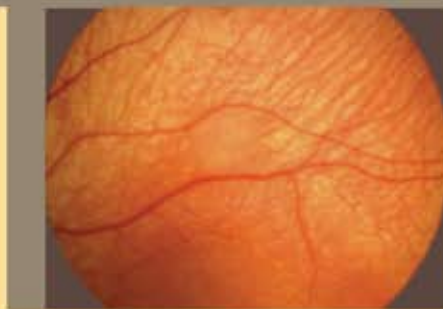


# РЕТИНАЛАМИН®

Нейропротекция  
в офтальмологии



«Наука»  
2007

# НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ. МОРФОЛОГИЯ И КЛИНИКА

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

**Е.Б. Мартынова, А.Л. Аксенова, Н.Ю. Чурилина**

*Санкт-Петербургская государственная медицинская академия*

*им. И.И. Мечникова,*

*Санкт-Петербург, Россия*

По данным ВОЗ в мире имеется около 150 миллионов лиц со значительными зрительными расстройствами, в числе которых — 40 миллионов слепых людей. За последние 20 лет численность незрячих увеличилась на 12 млн. человек (Либман Е.С., 2000). Несмотря на прогресс в методах лечения, глаукома остается одной из основных причин снижения зрения и необратимой слепоты. У 6–7 миллионов человек по всему миру имеет место слепота на оба глаза, непосредственно обусловленная глаукоматозным поражением зрительного нерва (Quigley Н.А., 1996).

Среди населения земного шара в целом, по различным оценкам, глаукомой страдают от 66 до 105 миллионов человек и до 2030 года это количество должно удвоиться. Эпидемиологическое значение глаукомы может быть проиллюстрировано следующими примерами. По данным Национального Института Глаза (National Eye Institute; NEI) в США проживает около 3 миллионов больных открытоугольной глаукомой, что составляет порядка 2% взрослых людей в возрасте 60 лет и старше. В Испании распространенность глаукомы среди лиц старше 40 лет по оценке специалистов составляет 3,5%, в Италии — от 1,5% до 2,5%. В Великобритании распространенность глаукомы составляет примерно 3% среди лиц старше 65 лет и 4,3% среди людей, возраст которых превышает 80 лет. В Швеции распространенность глаукомы составляет 1,4% среди населения старше 45 лет и достигает 5,7% среди лиц в возрасте от 65 до 74 лет. В Японии общая распространенность глаукомы среди лиц старше 39 лет по оценкам специалистов составляет 3,6%.

В России общая пораженность населения в возрастной группе старше 40 лет составляет 1,5%, при общем числе больных превышающем 750 тысяч человек, при этом еще столько же человек не знают о своей болезни. Считается, что ежегодно вновь заболевает один человек из тысячи (более 50 тысяч человек), причем количество больных с возрастом увеличивается и достигает в группе старше 80 лет 14% (Нестеров А.П., 1995; Егоров Е.А. и соавт., 2001). В Санкт-Петербурге число заболевших глаукомой ежегодно увеличивается на 2,5–3 тысячи человек, а число незрячих — на 1 тысячу человек.

Значительное распространение глаукомы, трудности ранней диагностики и серьезный прогноз служат причинами постоянного внимания к этому заболеванию.

Среди клинических форм заболевания наиболее распространенной является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), на долю которой приходится от 70% (Егоров Е.А. и соавт., 2001) до 90% (Tucker, 1993) всех случаев глаукомы. Установлен значительный рост заболеваемости ПОУГ с 1,7 до 4,7 (на 1000 человек населения), а также уровня первичной инвалидности с 0,17 до 0,81 (на 1000 человек населения) (Либман Е.С., Шахова Е.В., Чумаева Е.А., 2000). Значительная распространенность ПОУГ определяется характером течения данной формы глаукомы, незаметными для больных началом и развитием процесса, которые обуславливают трудности диагностики и выявления заболевания в начальных стадиях.

К прогрессивному ухудшению зрительных функций и переходу заболевания в более тяжелую стадию приводит несовершенная система диспансерного наблюдения (Малеванная О.А., 2004), а также недостаточно эффективное лечение больных ПОУГ, что, в свою очередь, обуславливает увеличение количества слепых и слабовидящих, ставших инвалидами вследствие глаукомы (рис. 1).

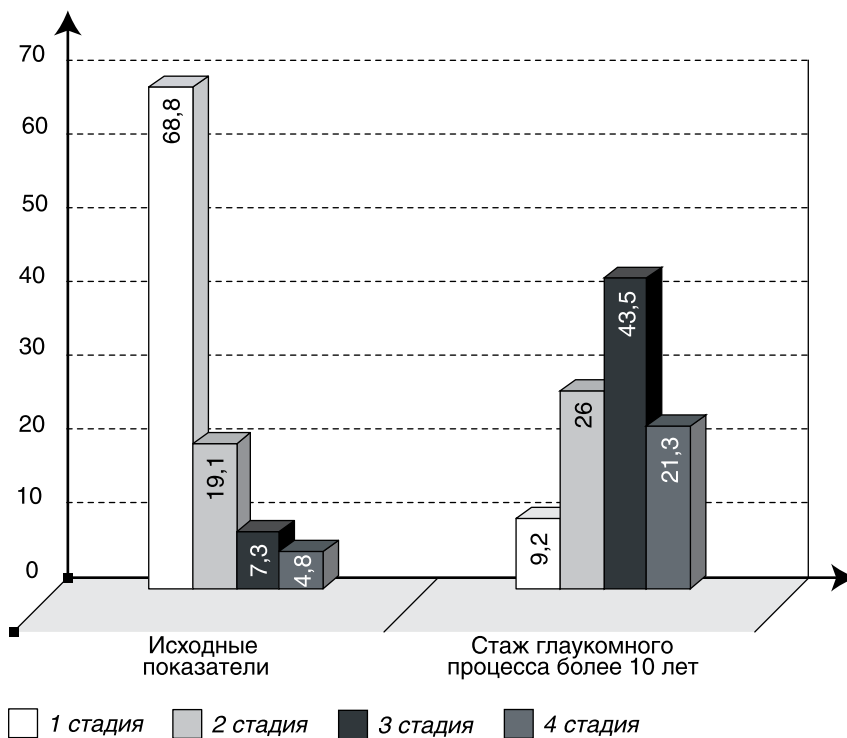


Рис. 1. Динамика глаукомного процесса

Такое положение дел может быть объяснено тем, что объем новой, полезной и крайне интересной информации о развитии глаукоматозного процесса почти не трансформируется в реальные рекомендации для практических врачей о конкретных мероприятиях по контролю за течением глаукоматозного процесса.

Конец XX века характеризовался лавинообразным накоплением знаний о сущности глаукоматозного процесса, выявлялись все новые и новые факторы риска, исследовались новые патологические механизмы, как в переднем, так и в заднем отрезке глазного яблока, изучались молекулярные уровни клеточного метаболизма. Существующие теории развития глаукомы: механическая, биомеханическая, сосудистая и метаболическая в настоящее время находят все большее подтверждение. Роль метаболических нарушений с воздействием на структуры дренажной системы глаза свободных радикалов, липоперекисей, vasoактивных пептидов, оксида азота, их повреждающее действие и связанное с этим повышение внутриглазного давления сейчас широко исследуется и обсуждается. Чрезвычайно важными являются экспериментальные данные о токсическом воздействии глутамата и пероксинитрита на задний отрезок глазного яблока — сетчатку и зрительный нерв, что вызывает глаукоматозную оптическую нейропатию, проявляющуюся в виде апоптотической гибели ганглиозных клеток сетчатки и повреждения волокон зрительного нерва [3].

А.П. Нестеров (1995) рассматривает термин «глаукома» как группу заболеваний, которые, как бы ни были разнообразны их патофизиологические механизмы, в конечном счете, всегда связаны с нарушениями в гидростатике и гидродинамике глаза и приводят к развитию глаукомной нейроретинопатии.

Изменения в заднем отрезке глазного яблока не являются непосредственным следствием патологии дренажной системы глаза, а идут параллельно с этими изменениями переднего отрезка глазного яблока [3]. Данное теоретическое предположение подтверждено нашими экспериментальными исследованиями по изучению морфогенеза гистологических изменений в переднем и заднем отрезке глаза при ПОУГ.

## **Цель исследования**

Изучение морфологических изменений в глазу при адреналининдуцированной глаукоме (АИГ) в эксперименте и изучение влияния пептидов на глаукоматозный процесс, как в эксперименте, так и в клинике.

## **Задачи**

1. В эксперименте смоделировать и изучить морфологические изменения при АИГ.
2. На модели сформированной АИГ изучить лечебное воздействие пептидов.
3. Изучить эффективность нейропротекторного действия пептидов в клинике у больных с ПОУГ.

Материалом для исследования являлись экспериментальные животные, разделенные на 3 группы:

- контрольная группа – 5 животных;
- кролики с АИГ-20 животных;
- кролики с АИГ, получавшие пептиды: кортексин – 10 мг внутримышечно, ретиналамин – 5 мг парабульбарно – 20 животных.

## Метод исследования

Кроликам всех групп через каждые 10 дней от начала эксперимента в течение 3-х месяцев измеряли уровень внутриглазного давления (ВГД) при помощи тонометра Маклакова по принятой методике с использованием груза массой 7,5 грамм, исследовалась гидродинамика глаза. Тонографические показатели измерялись 1 раз в месяц в течение этого же времени.

Определялись показатели истинного ВГД (Р), коэффициента легкости оттока водянистой влаги (С), продукции камерной влаги в минуту (F), коэффициента Беккера (Р<sub>0</sub>/С). Показатели С, F, Р<sub>0</sub>/С рассчитывали по таблицам Фриденвальда. После окончания клинической фазы кролики были выведены из эксперимента воздушной эмболией путем введения в ушную вену 10 мл воздуха. По истечении 15–20 минут проведена энуклеация глаз для проведения гистологического, гистохимического, иммуногистохимического и электронномикроскопического исследования.

С целью выявления апоптоза в переднем и заднем отрезке глаза проводилось иммуногистохимическое исследование, и использован набор для обнаружения апоптоза *in situ* Apoptosis Detection Kit TA 200 DAB.

Для исследования активности и идентификации мюллеровских клеток (глиальных макрофагов) использовались моноклональные мышинные антитела, поликлональные антитела для обнаружения глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и моноклональные антитела для обнаружения виментина производства фирмы DAKO; поликлональные кроличьи антитела, предназначенные для обнаружения индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) производства Chemicon International Inc.

Гистологическое, гистохимическое и морфометрическое исследование проведено при помощи светооптического микроскопа Микмед-1. Иммуногистохимическое исследование проведено при помощи микроскопов Микмед-1, Axioskop (Zeiss).

Морфометрическое исследование выполнено с помощью окуляр- и объект-микрометров «Reichert». Подсчет количества и распределения сосудов вблизи фильтрационной зоны в глазу проводился при увеличении 400. Степень фиброза и отложение пигмента вблизи фильтрационной зоны, цилиарном теле, радужке оценивались полуколичественно: 1 балл – слабая степень, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная. Толщина слоя аксонов ганглиозных клеток сетчатки оценивалась при увеличении 400 на расстоянии 350 мкм от края решетчатой пластинки, а количество и распределение ганглиозных клеток в сетчатке – при увеличении от 400 до 750.

Ультратонкие срезы изготавливались на ультратоме LKB-3, изучались в электронном микроскопе JEM-100 S.

Полученные клинические данные не противоречат литературным данным и свидетельствуют, что гидро- и гемодинамика глаза при экспериментальной адреналининдуцированной глаукоме, наряду с другими факторами, находится под контролем адренорецепции. Таким образом, модель АИГ у животных может быть сопоставима с развитием первичной открытоугольной глаукомы у человека.

В результате исследований установлено, что глаз в нормальном состоянии теряет вследствие апоптоза 5000 ганглиозных клеток в год. Таким образом, ежедневно сетчатка теряет 13–14 ганглиозных клеток и вероятность обнаружения апоптоза составляет 0,0014%. У здорового кролика количество ганглиозных клеток в срезе составило, в среднем 509, а при АИГ их число сократилось до 279. На 100 дней эксперимента потеря ганглиозных клеток составила 47,3% или 0,47% ежедневно. В итоге от апоптоза при АИГ в день гибнет 1334 ганглиозные клетки.

Доказано, что при АИГ происходит истончение слоя аксонов с 129,1 мкм до 78,85 мкм. Потеря аксонов составляет 38,9%. Такая потеря приводит к развитию глаукоматозной экскавации и закономерному снижению зрительных функций, что не является непосредственным следствием патологии дренажной системы глаза, а идет параллельно с этими изменениями переднего отрезка глазного яблока.

В переднем отрезке глаза в 100% случаев через три месяца после начала эксперимента выявлено сужение угла передней камеры глаза за счет укорочения гребенчатой связки и атрофии трабекулярного аппарата, склеротические процессы с затруднением оттока водянистой влаги (прил., фото 1).

Отмечены разные стадии повреждения коллагена у 78% кроликов и накопление гликозаминогликанов (ГАГ), отложение пигмента меланина в тканях цилиарного тела, особенно в зонах дренажа.

Патологические изменения в заднем отрезке глаза характеризуются склерозом стенок хориоидеи у 95% животных, сужением их просвета к центру, в сетчатке у 100% лабораторных животных развивались поражение и атрофия ганглиозного слоя.

При подсчете клеток ганглиозного слоя в группе АИГ их слой разрежен, количество достоверно снижается на 45,5%, в большей мере за счет мелких – на 49%. Количество средних снижается на 46%, крупных – на 36% (прил., фото 2).

Выявляется нарушение соотношения клеток (мелкие-средние-крупные): их процент в норме составил 36–45–19%, а при глаукоме 33–44–22%.

Слой фоторецепторов и биполярных клеток, по нашим данным не страдал.

Снижается толщина слоя аксонов ганглиозных клеток на 39%, что формирует довольно выраженную экскавацию диска зрительного нерва (прил., фото 3).

В зрительном нерве в 82% случаев наблюдался отек, пролиферация глии и склероз, демиелинизация, нарушение строения нервных волокон, что вызывало экскавацию диска зрительного нерва, прогибание решетчатой пластинки. На электроннограммах в этих наблюдениях выявлено повреждение миелиновых оболочек аксонов в виде разволокнения и расщепления миелина, образование вакуолей, демиелинизация отдельных

волокон, перераспределение и очаговая деструкция аксоплазмы. Подвергались склерозу микрососуды зрительного нерва, что ухудшало как его трофику, так и трофику сетчатки.

Характерен перикапиллярный склероз и исчезновение ГАГ, что отмечает при глаукоме М.Р.Нернандез (1997). Типовые для глаукомы изменения в зрительном нерве подтверждаются электронномикроскопическим исследованием.

Таким образом, установлено, что при ПОУГ патологические процессы развиваются в переднем и заднем отрезках глаза одновременно: склеротические процессы и повреждение коллагена способствуют нарушению оттока водянистой влаги из передней камеры глаза. При этом уже имеются изменения в ганглиозном слое сетчатки и развивается демиелинизация волокон зрительного нерва.

Перенос морфологические данные на клинику, можно обосновано проводить лечение глаукомы по двум направлениям:

- нормализация ВГД (медикаментозная, лазерная или хирургическая);
- медикаментозная коррекция метаболических нарушений, улучшение гемодинамики, нейропротекция, проводимые с учетом ведущих факторов риска.

То, что морфологические изменения, по крайней мере при АИГ, формируются одновременно в переднем и заднем отрезках глазного яблока, позволяет утверждать, что нейропротекцию необходимо проводить с момента установления диагноза, не дожидаясь появления функциональных изменений. Идеальная терапия по нейропротекции и сохранению зрительных функций может эффективно проводиться только на фоне нормализованного ВГД.

Мы разделяем (1998) нейропротекцию на:

- прямую, когда используемые препараты непосредственно защищают ретинальные ганглии и аксоны зрительного нерва;
- непрямую, когда нейропротекторное действие сказывается через влияние на различные факторы риска и замедляет гибель нейроэлементов.

Пептидные препараты способствуют продлению жизни человека, они представляют собой нуклеопротеиновые комплексы, получаемые из тканей и органов животных. В качестве лекарственных препаратов для коррекции функции головного мозга применяют кортексин, для коррекции функции эндокринной системы — эпиталамин, коррекции зрительных функций — ретиналамин (ретилин).

Ретиналамин (ретилин) — комплекс пептидов, выделенных из сетчатки глаза крупного рогатого скота. Препарат регулирует процессы метаболизма в сетчатке, стимулирует функции ее клеточных элементов, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при различной патологии сетчатки, усиливает активность ретинальных макрофагов, оказывает нормализующее влияние на коагуляцию крови и обладает выраженным протекторным эффектом в отношении сосудистого эндотелия. Ретиналамин также усиливает активность мюллеровских клеток, которые при глаукоме являются инактиваторами глутамата (Izumi Y. et al., 1999; Winkler B.S. et al., 2000).

Кортексин — комплекс пептидов, выделенных из коры головного мозга крупного рогатого скота. Препарат регулирует процессы метаболизма в головном мозге, оказывает церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие, обладает способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга, нормализует процессы перекисного окисления в нейронах. Кроме того, кортексин адекватно воздействует на волокна зрительного нерва и запускает механизмы саморегуляции в нейронах сетчатки.

В процессе исследований подтверждается, что кортексин повышает активность ферментов антиоксидантной защиты. Ретиналамин, кроме протекторного действия на эндотелий сосудов, оказывает защитное действие в отношении соединительной ткани (Воскресенская Л.К. и соавт., 1998). Все пептидные препараты усиливают экспрессию рецепторов на Т- и В-лимфоцитах, увеличивают фагоцитарный показатель и индекс, степень завершенности фагоцитоза (Кузник Б.И. и соавт., 1998).

Исследованию эффективности нейропротекторов при ПОУГ предшествовало проведенное изучение и сравнение нейропротекторного действия препаратов при АИГ у экспериментальных животных, что позволило сделать следующие выводы:

1.1. В случае применения комплекса — ретиналамина и кортексина, складывающийся глаукоматозный симптомокомплекс претерпевал значительные изменения. Это проявлялось меньшей степенью нарастания офтальмогипертензии, менее выраженным нарушением циркуляции водянистой влаги в глазу (ее продукция и отток).

1.2. Выявлен выраженный противофибропластический эффект в группе, получавшей пептиды. Они предотвращают развитие мукоидного отека, при их применении наблюдается лишь некоторое накопление ГАГ с незначительной индукцией коллагенообразования и деструкцией аргирофильного каркаса.

— компенсаторно-приспособительный процесс при АИГ в виде новообразования капилляров в местах деструкции соединительной ткани выражен при применении пептидных препаратов, ангиогенное влияние выявлено на капилляры цилиарного тела и цилиарных отростков. Несомненно, что процесс неоангиогенеза имеет существенное значение для улучшения гидродинамики в глаукоматозном глазу;

— при морфометрической оценке количества сосудов и степени сужения артериол выявлено, что при применении пептидов общее количество сосудов оказалось снижено на 42%, капилляры располагались в местах деструкции коллагена в цилиарном теле, что отражает положительное влияние этих препаратов на ангиогенез (прил., фото 4);

— корреляция топографии, закономерности и степени отложения меланина в цилиарном теле, трабекулярном аппарате, по ходу нервных терминалей и в стенках сосудов с фиброзом позволяют считать, что свободный меланин усугубляет склеротические изменения в этих зонах и нарушает отток водянистой влаги в шлеммов канал; значительное уменьшение отложения меланина наблюдается при применении пептидов.

1.3.1. Если при формировании глаукомы в первую очередь подвергались атрофии и гибели мелкие и средние ганглиозные клетки сетчатки, количество крупных клеток также достоверно снижалось, а процентное содержание их по отношению к общему числу клеток увеличивалось, то в группах, где одновременно с адrenaлином животным вводили пептиды складывалась обратная ситуация – общее количество клеток, количество мелких и средних ганглиозных клеток статистически достоверно было более высоким, чем при глаукоме (прил., фото 5).

Количество крупных клеток статистически не отличалось от группы АИГ, но процентное содержание их по отношению к общему количеству обратно пропорционально снижалось, в то время как процентное содержание мелких и крупных повышалось.

Важно отметить, что при развитии глаукомы и атрофии клеток ганглиозного слоя и слоя их аксонов не страдал слой биполярных клеток и фоторецепторов, в котором изменения не были обнаружены.

В группе с использованием пептидов общее количество клеток снижается на 22% , из них мелких – на 19%, средних – на 18%, крупных – на 35,5%.

Общее количество клеток, количество мелких и средних клеток было статистически достоверно более высоким, чем в группе АИГ ( $p < 0,001$ ), а количество крупных статистически не отличалось от нее ( $p > 0,05$ ). Увеличение количества клеток происходило за счет мелких и средних, а соотношение мелкие – средние – крупные составило 37–47–16% (рис. 2). Толщина слоя аксонов меньше на 17% , что вызывает слабо выраженную экскавацию диска. Эти объективные данные свидетельствуют о нейропро-

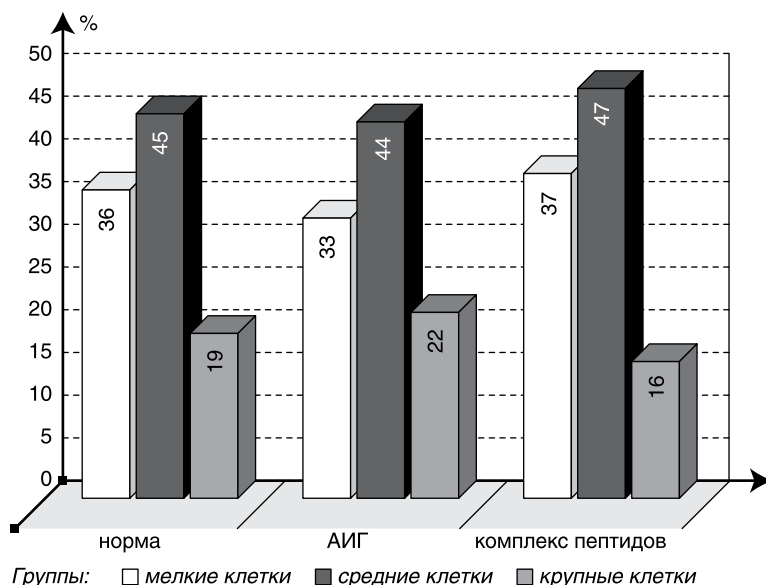


Рис. 2. Сравнительное процентное распределение ганглиозных клеток в сетчатке глаз кроликов от их общего количества

текторном действии комплекса пептидов (ретиналамин, кортексин) на слой ганглиозных клеток сетчатки и слой их аксонов, и сберегающее действие этих препаратов в первую очередь на мелкие ганглиозные клетки, в меньшей степени на средние и в последнюю очередь на крупные клетки сетчатки.

1.3.2. Выявлено, что под действием изученных нейропротекторов происходит значительная активизация Мюллеровских клеток, которые, кроме опорной, осуществляют функцию регуляторов метаболизма.

Наши иммуногистохимические исследования выявили усиленное выделение Мюллеровскими клетками:

- глутаминтрансферазы,
- NO-синтазы,
- глиального фибриллярного кислого белка,
- виментина-белка промежуточных нитей Мюллеровских клеток,
- белка, связывающего ретиноевую кислоту.

Таким образом, доказано, что в эксперименте пептиды обладают выраженным нейропротекторным эффектом, его тенденция и направленность действия сохраняется как на ганглиозные клетки сетчатки, так и на толщину слоя их аксонов.

Принимая во внимание то, что в наших экспериментальных исследованиях выявлено формирование к концу 3 месяца не только трабекулопатии, но и значительных изменений в ганглиозных клетках сетчатки, их аксонах и зрительном нерве, нейропротекцию целесообразно начинать немедленно при установлении диагноза ПОУГ.

Клиническое исследование и сравнительная оценка нейропротекторной эффективности пептидных препаратов у больных с различными стадиями ПОУГ, проведены нами на базе кафедры офтальмологии.

## **Материалы и методы**

120 больных ПОУГ 1–3 ст., были разделены на 3 клинические группы, сопоставимых по возрастному и общесоматическому статусу. Каждая клиническая группа включала примерно равное количество пациентов с начальной, развитой и далекозашедшей стадиями ПОУГ (рис. 3).

1. группа – парабульбарные инъекции ретиналамина 5,0 мг и внутримышечные инъекции кортексина 10,0 мг. Курс 10 дней 1 раз в год.

2. группа – ретиналамин 5,0 мг вводился однократно в субтеноново пространство 1 раз в год.

3. группа – кортексин 10,0 мг вводился однократно в субтеноново пространство 1 раз в год.

В каждую группу входило по 40 пациентов.

Введение препаратов в субтеноново пространство осуществлялось следующим образом: после субконъюнктивального введения 2% раствора лидокаина производился разрез конъюнктивы и теноновой капсулы в нижненаружном квадранте в 10–12 мм от лимба, размером 2 мм; доступ в субтеноново пространство проверялся шпателем; препарат вводился струйно медленно через канюлю по направлению к заднему полюсу глазного яблока; после извлечения канюли накладывался узловый шов на конъюнктиву 8–0; субконъюнктивально вводилось 0,2 мл дексазона и 0,2 мл

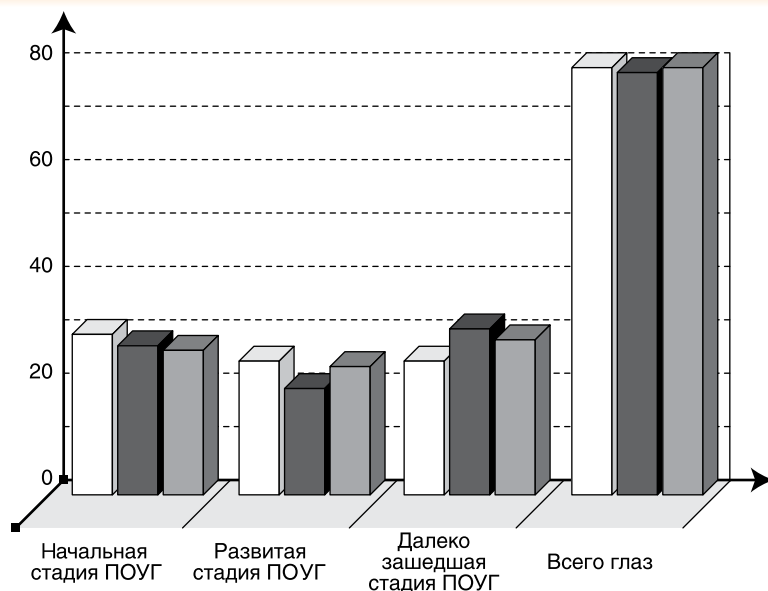


Рис. 3. Характеристика клинических групп (число глаз)

линкомицина. Введение препаратов в субтеноново пространство выполнялось только после получения отрицательного результата на скарификационную пробу [6, 7].

Критерии исключения: непереносимость препаратов, используемых в исследовании, отсутствие устойчивой компенсации внутриглазного давления, грубая макулярная патология.

Срок наблюдения за пациентами от 6 месяцев до 3-х лет.

Всем пациентам в начале лечения нейтропротекторами проводили визометрию, тонометрию по Маклакову (груз 10,0 г), офтальмоскопию, периметрию с оценкой СГПЗ, статическую периметрию, исследование контрастной чувствительности (on-off активности колбочковой системы), компьютерную периметрию Периком по программе «Глаукома», фотографирование переднего отрезка глаза цифровой камерой. Контроль данных параметров проводился через 10 дней, 3, 6, 12, 18, 24, 36 месяцев. Наиболее информативными для оценки результатов явились сроки 3, 6, 12 месяцев. В процессе проведения исследования выяснялась субъективная реакция пациентов на препараты, оценка ими своего состояния, для чего был разработан специальный опросный лист. Математическую обработку полученных клинических данных проводили методами вариационной статистики на персональном компьютере Acer System Intel(R) Celeron(R)M с пакетом прикладных программ и использованием программы «Microsoft Excel». Определяли среднее значение ( $\bar{X}$ ), стандартное отклонение ( $\sigma$ ), дисперсию ( $\sigma^2$ ), ошибку среднего ( $m$ ), достоверность различий между группами сравнения с вычислением критерия Стьюдента ( $t$ ) и уровня значимости ( $\alpha$ ), доверительный интервал ( $p$ ), который для медицинской статистики равен 0,05.

Уровень тонометрического внутриглазного давления (ВГД) во время курсов лечения и всего периода наблюдения у всех больных был в пределах 19–20 мм. рт. ст.

Для сравнения была взята группа из 40 человек, страдающих ПОУГ и состоящая на диспансерном учете в городских поликлиниках, исследованная Малеванной О.А. Данным пациентам за аналогичный период наблюдения нейротекторная терапия не проводилась. Динамика развития глаукомного процесса в данной группе была следующей: по истечении 3 лет только 22,8% от 68,8% исходных сохранили 1 стадию заболевания; процент пациентов со 2 стадией увеличился с 19,1% до 42,7%; с 3 – с 7,3% до 22,5%; а с 4 стадией с 4,8% до 12%.

## Результаты

### 1. Переносимость препаратов

У ряда пациентов, получавших ретиналамин парабульбарно отмечалось появление местной реакции на введение препарата (отек век). В последующие дни эта реакция исчезала самопроизвольно. В 2-х случаях нам пришлось отказаться от парабульбарного введения ретиналамина из-за сильных болевых ощущений, нарастающих с каждой последующей инъекцией.

При введении ретиналамина и кортексина в субтеноново пространство отмечалась небольшая гиперемия конъюнктивы на следующий день после операции, что, по нашему мнению, вызвано манипуляциями на глазном яблоке, а не собственно препаратами. В большинстве случаев не было необходимости в наложении конъюнктивального шва, так как при минимальном разрезе собственных адгезивных свойств конъюнктивы оказалось вполне достаточно.

### 2. Функциональные результаты

2.1. Данные визометрии оказались статистически непоказательны.

2.2. Начиная с 3-го месяца после начала лечения всеми препаратами отмечено значительное статистически достоверное расширение СГПЗ (пороговой чувствительности сетчатки), более выраженное при начальной и развитой стадии заболевания.

При введении кортексина в субтеноново пространство расширение границ поля зрения менее значительно (на 10–15°), появляется через 2–3 месяца и, так же, исчезает к 6 месяцу (рис. 4).

При введении ретиналамина в субтеноново пространство и комбинированном применении ретиналамина и кортексина зарегистрированы почти одинаковые результаты: появление эффекта через 3 месяца (расширение СГПЗ на 35–40°), нарастание эффекта к 6-му месяцу (расширение СГПЗ на 40–45°), устойчивое сохранение показателей до 12 месяцев (рис. 5).

2.3. При проведении квантитативной статической периметрии в центральной зоне (30°) было отмечено достоверное уменьшение количества и глубины скотом в характерных для глаукомы зонах в группах, получавших комбинацию пептидов и в группе с введением ретиналамина в субтеноново пространство. Этот эффект оказался стойким практически у всех пациентов из групп № 1 и 2. У пациентов, получавших монотерапию кор-

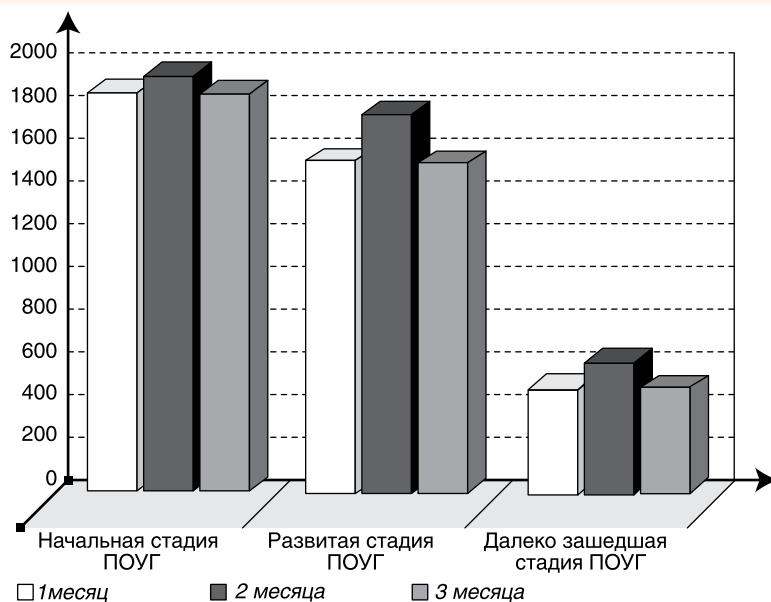


Рис. 4. Увеличение пороговой чувствительности сетчатки в группе №3

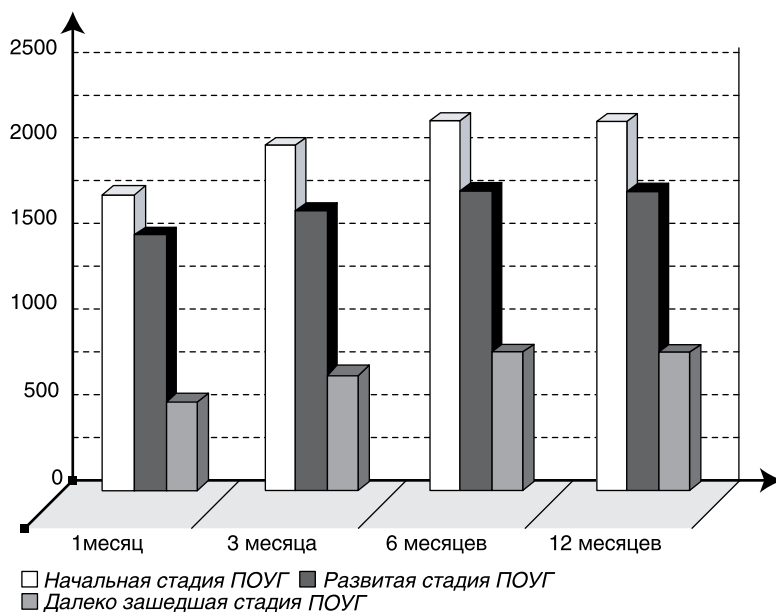


Рис. 5. Увеличение пороговой чувствительности сетчатки в группах №1 и №2

текстином, уменьшение количества и глубины скотом было статистически не достоверно.

2.4. При исследовании контрастной чувствительности в центральном поле зрения (1–5–10 град. от точки фиксации) в группах пациентов с начальной стадией ПОУГ, которым вводился кортексин в субтеноново пространство было выявлено достоверное снижение показателей времени сенсомоторной реакции на ахроматические стимулы светлее и темнее фона во всех исследуемых зонах центрального поля зрения, свидетельствующие об улучшении функциональной активности колбочковой системы сетчатки (рис. 6).

Однако при развитой стадии достоверных различий в показателях времени сенсомоторной реакции до и после лечения выявлено не было (рис. 7).

На фоне терапии ретиналамином и кортекстином в комплексе и ретиналамином при введении в субтеноново пространство у пациентов с начальной стадией ПОУГ отмечалось более выраженное улучшение контрастной чувствительности (рис. 8).

Чрезвычайно важно, что у пациентов этих групп с развитой стадией заболевания также отмечено снижение показателей времени сенсомоторной реакции на ахроматические стимулы в зонах 1 и 5 град. от точки фиксации, свидетельствующие о некотором улучшении контрастной чувствительности в данных зонах. Достоверного снижения времени сенсомоторной реакции в зоне 10 град. от точки фиксации зарегистрировано не было (рис. 9).

В этих группах положительный эффект был стойким.

При далекозашедшей стадии ПОУГ статистически достоверного результата не получено.

## **Выводы**

1. Применение прямых нейропротекторов является эффективным и необходимым звеном в лечении ПОУГ.

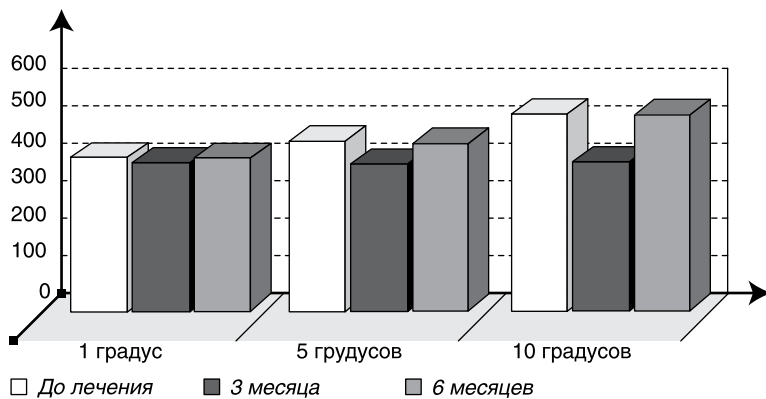
2. Начинать нейропротекторное лечение необходимо с момента постановки диагноза ПОУГ.

3. Использование в качестве нейропротекторов пептидных препаратов обеспечивает выраженный и пролонгированный результат.

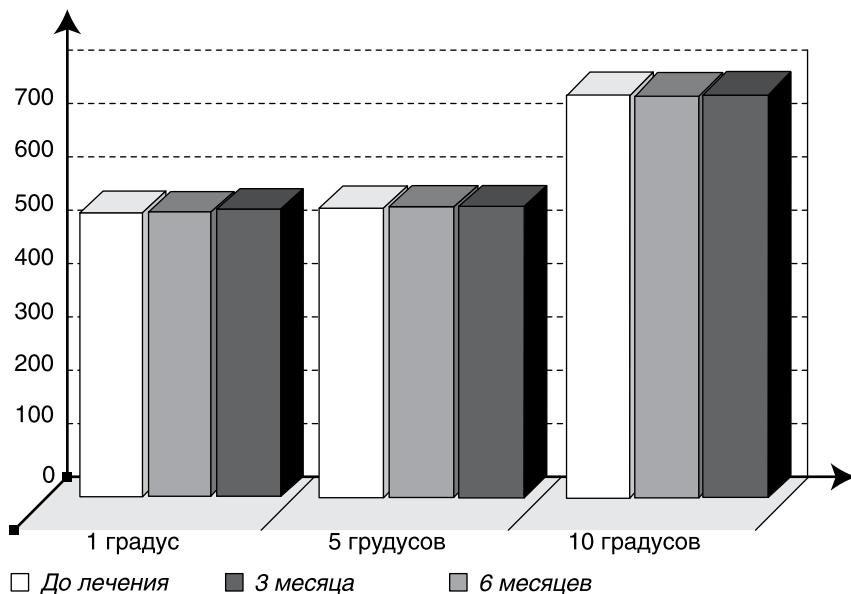
4. Максимальный эффект зарегистрирован при комбинированном использовании кортексина (внутримышечно) и ретиналамином (парабульбарно), а также при монотерапии ретиналамином (при введении его в субтеноново пространство). В данных группах положительный длительный результат получен даже при далекозашедшей стадии ПОУГ. При схожих результатах, вариант введения ретиналамином в субтеноново пространство является более экономичным.

5. Курсы нейропротекторной терапии не должны проводиться реже 1 раза в год.

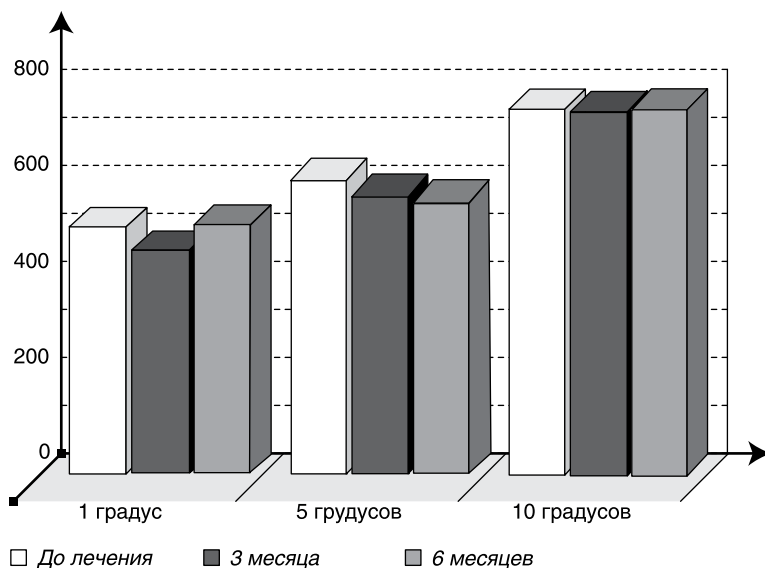
6. Нуждается в дополнительном исследовании эффективность и целесообразность применения пептидов совместно с другими нейропротекторами, применение и выбор нейропротекторов при наличии различных факторов риска.



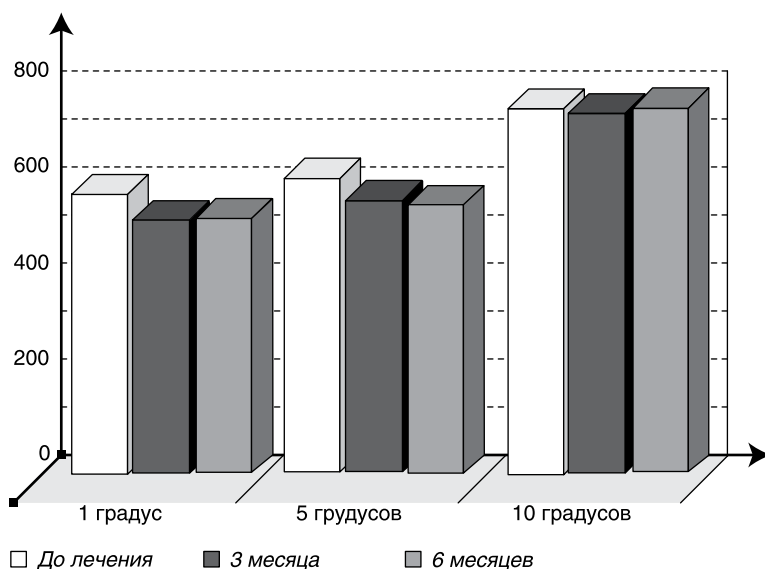
**Рис. 6.** Изменения сенсомоторной реакции у пациентов с начальной стадией ПОУГ в группе № 3



**Рис. 7.** Изменения сенсомоторной реакции у пациентов с развитой стадией ПОУГ в группе № 3



**Рис. 8.** Изменения сенсомоторной реакции у пациентов с начальной стадией ПОУГ в группах № 1 и 2



**Рис. 9.** Изменения сенсомоторной реакции у пациентов с развитой стадией ПОУГ в группах № 2 и 4

## Список литературы

1. **Алексеев В.Н., Малеванная О.А., Новицкая Е.С.** Качество диспансерного наблюдения больных с ПОУГ в поликлиниках города. Научно-практическая конференция «Современные возможности диспансеризации больных глаукомой». Тез. докл. – М, 2004.
2. **Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Аничков Н.Н., Карелина В.Е.** Современные морфологические данные об изменениях заднего отрезка глаза при экспериментальной глаукоме. 7 съезд офтальмологов России. Тез. докл. – Часть I. – М, 2000.
3. **Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Самусенко И.А.** Морфологический взгляд на роль метаболических факторов в развитии глаукомы. Юбилейная научная конференция, посвященная 80-летию профессора В.В. Волкова. «Офтальмология на рубеже веков». Тез. докл. – СПб., 2001.
4. **Еричев В.П., Шамшинова А.М., Ловладзе Д.Н., Егорова И.В., Коломейцева Е.М.** Сравнительная оценка нейропротекторного действия пептидных биорегуляторов у пациентов с различными стадиями ПОУГ. – М. – Глаукома – №1. – 2005.
5. **Максимов И.Б., Нероев В.В., Алексеев В.Н. и др.** Применение препарата ретиналамин в офтальмологии: пособие для врачей. – СПб., 2003.
6. **Максимов И.Б., Зозуля Т.А., Игнатьев С.А., Анисимова Г.В., Цуканова И.Н.** Применение кортексина при хирургическом лечении открытоугольной глаукомы. Юбилейная научная конференция, посвященная 80-летию профессора В.В. Волкова «Офтальмология на рубеже веков». Тез. докл. – СПб., 2001.
7. **Налобнова Ю.В., Егоров Е.А., Ставицкая Т.В. и др.** Изучение влияния пептидного биорегулятора – ретиналамина на состояние зрительных функций у больных ПОУГ. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 10-тый. Тез. докл. – М., 2003.
8. **Налобнова Ю.В., Егоров Е.А., Ставицкая Т.В. и др.** Электорофизиологическая оценка эффективности пептидного биорегулятора – ретиналамина у больных ПОУГ. – Клин. офтальмология. – Т. 4. – №3.
9. **Рыжак Г.А., Малинин В.В., Платонова Т.Н.** Кортексин и регуляция функций головного мозга. – СПб., ИКФ «Фолиант», 2003.
10. **Хавинсон В.Х., Трофимова С.В.** Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. – СПб., 2004.