

ISSN 1998-7102



ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕДОМОСТИ



Том I № 4 2008



К ВОПРОСУ О ПЕПТИДНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРАХ: РЕТИНАЛАМИН ОБЛАДАЕТ КАТАРАКТОСТАТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ?

УДК 617.741-004.1
ГРНТИ 76.29.56
БАК 14.00.08

© Т. Е. Александрова, Е. И. Александров

ФГУ «Туберкулезный санаторий “Выборг-3” Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Ленинградская область

✧ Дан краткий обзор литературы по истории применения пептидных биорегуляторов в офтальмологической практике.

Проведенная авторами работа показала, что включение ретиналамина в комплексное лечение 57 больных поствоспалительной хориоретинальной дистрофией позволило замедлить темпы созревания сопутствующей осложненной катаракты и предотвратить снижение зрения в течение первого года после лечения в 97,8 % случаев, в течение 2 лет в 95,6 % случаев, в течение 3 лет — в 66,7 % наблюдений, в течение 4 лет — 53,3 % случаев.

✧ **Ключевые слова:** хориоретинальные дистрофии, пептиды, катаракта, ретиналамин.

В последние несколько десятилетий не угасает интерес к механизмам биологической регуляции физиологических процессов в норме и при патологии. Множественность регуляторных систем предполагает наличие универсальных посредников — регуляторных пептидов. Концепция биорегуляции основана на том, что нарушение пептидной регуляции снижает резистентность клеток и тканей организма к дестабилизирующим факторам как внешней, так и внутренней среды. Это может служить одной из причин развития заболеваний, инволюции органов и тканей, а также ускоренного старения [8, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 21, 22, 23, 24, 25]. В 1983 г. впервые в медицинской практике был выделен из сетчатки глаза телят комплекс пептидов, стимулирующий функцию сетчатки глаза, который назывался ретилин (ретиналамин) [10]. Действие препарата на сетчатку проявлялось увеличением амплитуды В-волны электроретинограммы почти в два раза по сравнению с контролем. Дальнейшие экспериментальные и клинические исследования по изучению ретиналамина подтвердили его эффективность при различной дистрофической патологии сетчатки и зрительного нерва [1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 14, 18].

В настоящее время пептидные биорегуляторы рассматриваются не только как патогенетические тканеспецифические средства, но и как перспективные геропротекторы [4]. В этой связи представляет интерес влияние ретиналамина на динамику прогрессирования осложненной катаракты [1].

Хотя общепризнанным лечением катаракты является хирургическое, в офтальмологической практике широко используется ряд препаратов для местного применения, которые, как принято считать, оказывают катарактостатический эффект на ранних стадиях

развития помутнений линзы: квинакс, сенкаталин, вита-йодурол, витафакол, офтан-катахром, тауфон.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка катарактостатического эффекта ретиналамина у пациентов с поствоспалительными хориоретинальными дистрофиями после перенесенного туберкулезного хориоретинита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ФГУ туберкулезный санаторий «Выборг-3» за период 2004–2008 гг. проведена оценка отдаленных результатов лечения ретиналамином по темпам помутнения хрусталика у 57 больных (80 глаз) в возрасте от 36 лет до 73 лет (средний возраст $56,2 \pm 8,9$ лет) с поствоспалительной хориоретинальной дистрофией и с сопутствующей осложненной катарактой различной степени выраженности. Среди пациентов было — 38 (66,7 %) женщин и 19 (33,3 %) — мужчин. Указанные пациенты по способу лечения поствоспалительной хориоретинальной дистрофии были рандомизированы на 2 группы исследования: основную и контрольную.

В основной группе в терапии применяли ретиналамин по 5,0 мг парабульбарно через день курсом 10 процедур. В контрольной группе применялась традиционная дедистрофическая терапия 1%-м раствором эмоксипина (препарат из группы антиоксидантов) в виде парабульбарных инъекций через день по 0,5 мл препарата на каждый глаз курсом 10 процедур. В статье, опубликованной нами ранее [2], были подробно описаны результаты лечения 97 больных поствоспалительными хориоретинальными дистрофиями с применением ретиналамина. Поэтому мы не приводим анализ зрительных функций и электрофизиологических показателей в динамике у пациентов, отобранных для

оценки отдаленных результатов, а рассматриваем только эффект ретиналамина у 57 человек из обеих групп исследования. Эти больные III группы диспансерного учета ежегодно, в течение 4 лет, поступали в санаторий для повторных курсов восстановительного лечения. Для оценки помутнения хрусталика мы использовали классификацию, основанную на колориметрической характеристике хрусталикового вещества и имеющую 5 градаций плотности [20]:

- I степень плотности — мягкая катаракта характеризуется прозрачным или слегка серым ядром небольших размеров, чаще всего сочетаемым с кортикальными или субкапсулярными помутнениями;
- II степень — катаракта малой плотности с серым или серовато-желтым ядром; встречается чаще при пресенильных катарактах, в основном задне-капсулярных;
- III степень — катаракта средней плотности желтого цвета при ядерной катаракте с большим ядром или серого цвета при кортико-капсулярной катаракте у пациентов старше 60–65 лет;
- IV степень — плотная катаракта с янтарно-желтым цветом ядра, сочетаемым, как правило, с большими его размерами;
- V степень — сверхплотная катаракта с коричневым или бурым ядром с оттенками от янтарного до черного.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере в программе «Statistica for Windows» версии 5,5 фирмы «StatSoft Inc», США.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как следует из таблицы 1, в обеих группах до лечения преобладали пациенты с сопутствующей катарактой I и II степени. Катаракта III степени плотности встречалась значительно реже, как правило, у лиц старше 60 лет. Так, в основной группе, через год после курса лечения, доля клинических случаев с катарактой первой степени уменьшилась на 2,2 %, в то время как число случаев с катарактой второй степени практически на столько же возросло за счет перехода в это число глаз с помутнением хрусталика первой степени год назад. Доля наблюдений с катарактой третьей степени плотности за год оставалась без изменений. В контрольной группе через год после курса традиционной дедистрофической терапии число наблюдений с катарактой первой степени значительно снизилось по сравнению с аналогичными показателями в основной группе. Также возросли количества глаз с катарактой второй и третьей степеней плотности (с 31,4 до 54,3 % и с 5,7 до 17,4 % соответственно) примерно в 1,5–2 раза.

Через 2 года в основной группе число глаз с катарактой первой степени снизилось уже более заметно по сравнению с исходным количеством (с 42,2 до 37,7 %). Число наблюдений с катарактой второй степени оставалось таким же, как в предыдущий год, зато несколько возросло число глаз с помутнением хрусталика третьей степени. В контрольной группе за 2 года число случаев с катарактой первой степени уменьшилось по сравнению с исходными данными (с 62,9 до 22,9 %) почти в 2 раза. Во столько же раз по сравнению с исходным показателем возросло число случаев с катарактой второй степени (с 31,4 до 60 %). Количество глаз с помутнением хрусталика третьей степени за 2 года увеличилось более чем в 1,5 раза (с 31,4 до 60 %). Через два года в 2,9 % случаев развилась катаракта четвертой степени за счет перехода в этот процент наблюдений с третьей степенью помутнений хрусталика. Следует отметить, что в основной группе через 2 года не зарегистрировано глаз с катарактой четвертой степени.

Через 3 года в основной группе катаракта первой степени была зарегистрирована на 26,7 % глаз, что почти в 2 раза меньше по сравнению с показателем до лечения. Катаракта второй степени выявлена на 28,9 % глаз, что меньше по сравнению с показателем до лечения примерно в 1,3 раза за счет того, что часть больных с катарактой второй степени в предыдущий год к настоящему времени уже имела катаракту третьей степени плотности, зарегистрированную на 40 % глаз. Также у некоторых из больных за три года развилась катаракта более высоких степеней плотности: четвертой и, даже пятой степеней — в равных процентах случаев 2,2 %. В контроле за три года число глаз с катарактой первой степени составило 20 %, что меньше примерно в 3 раза по сравнению с исходным показателем. Катаракта второй степени зарегистрирована на 65,7 % глаз, что обуславливает возрастание более чем в 3 раза по сравнению с показателем до лечения. Катаракта третьей и четвертой степеней через три года зарегистрирована в равных соотношениях случаев — 5,7 %. Часть пациентов с катарактой первой и второй степени в предыдущем году в настоящее время имели более выраженное помутнение хрусталика, соответствующее четвертой и также пятой степени — в 2,9 % случаев.

Через 4 года в основной группе катаракта первой степени была зарегистрирована в 24,4 % наблюдений, что меньше исходного показателя примерно в 2 раза. Число глаз с катарактой второй степени за 4 года сократилось с 42,2 % случаев до 22,2 % (примерно в 2 раза). Катаракта третьей степени имела место на 44,5 % глаз, что примерно в 3 раза превосходило число глаз до лечения. Катаракта четвертой степени зарегистрирована на 6,7 % глаз, что в 3 раза больше по сравнению с предыдущим годом. Число глаз с катарактой пятой степени не изменилось по

Таблица 1

Влияние терапии на темпы развития сопутствующей возрастной катаракты у больных поствоспалительной хориоретинальной дистрофией

Сроки наблюдения	Степень плотности хрусталика											
	Основная группа (n = 45 глаз), %						Контрольная группа (n = 35 глаз), %					
	I	II	III	IV	V	По сравнению с показателем «до лечения»	I	II	III	IV	V	По сравнению с показателем «до лечения»
До лечения	42,2	42,2	15,6	—	—		62,9	31,4	5,7	—	—	
Через 1 год	40	44,5	15,6	—	—	R = 0,48 p > 0,05	28,6	54,3	17,4	—	—	R = 0,61 P < 0,05
Через 2 года	37,7	44,5	17,8	—	—	R = 0,62 p > 0,05	22,9	60	14,3	2,9	—	R = 0,73 P < 0,05
Через 3 года	26,7	28,9	40	2,2	2,2	R = 0,76 P < 0,05	20	65,7	5,7	5,7	2,9	R = 0,76 P < 0,05
Через 4 года	24,4	22,2	44,5	6,7	2,2	R = 0,80 P < 0,05	—	48,6	28,6	14,3	8,6	R = 0,82 P < 0,05

сравнению с предыдущим годом. В контроле за 4 года не осталось пациентов с катарактой первой степени. Подавляющее большинство — 48,6 % случаев составляли глаза со второй степенью помутнения хрусталика. На втором месте по частоте — 28,6 % глаз выявлена катаракта третьей степени. Также в 14,3 % наблюдений зарегистрирована катаракта четвертой степени. В 8,6 % случаев встречалось помутнение хрусталика пятой степени. Представленные соотношения обусловили достоверность различий между сравниваемыми группами. Так, в основной группе разница между количествами глаз с более сильной степенью катаракты через 1 год и через 2 года по сравнению с исходными количествами (до лечения) статистически недостоверна (p > 0,05). Лишь через 3 и 4 года после лечения различия между сравниваемыми группами (до лечения и в год наблюдения) по приросту количества глаз с более зрелыми катарактами оказались статистически достоверными (p < 0,05). В контроле разница между количествами глаз с более сильной степенью катаракты за каждый год наблюдения в течение 4 лет по сравнению с исходными количествами (до лечения) статистически достоверна (p < 0,05).

Следует особо сказать о корреляционной связи между степенью плотности хрусталика и временем после лечения. После расчета ранговой корреляции для порядковых признаков были получены следующие соотношения. Как видно из таблицы 1, в основной группе через год совокупность клинических случаев прогрессирования катаракты изменилась крайне незначительно, что обусловило умеренную корреляцию этих признаков (R = 0,48). Через 2 года число глаз с прогрессирующей катарактой увеличилось в целом в 1,3 раза, что соответствует более высокому коэффициенту корреляции R = 0,62. Тем не менее корреля-

ция оставалась умеренной. Через три года число глаз с прогрессирующей катарактой увеличилось в целом в 2 раза, что обусловило сильную корреляцию при коэффициенте R = 0,76. Через 4 года количество глаз с прогрессирующей катарактой увеличилось практически в 3 раза, что подтверждается еще более сильной корреляцией с коэффициентом R = 0,80.

В контрольной группе наблюдалась отчетливая корреляционная связь между степенью плотности хрусталика и временем после лечения. Так, через год после лечения число глаз с прогрессирующим помутнением хрусталика увеличилось в среднем в 2 раза, что обусловило среднюю корреляцию с коэффициентом R = 0,61. Через 2 года число клинических случаев с прогрессирующей катарактой увеличилось в среднем в 2,4 раза; соответственно коэффициент корреляции возрос до R = 0,73; корреляционная связь оставалась умеренной. На третий год наблюдения число глаз с прогрессирующей катарактой возросло в 2,6 раза, что соответствовало сильной степени корреляции при коэффициенте R = 0,76. Через 4 года число глаз с прогрессирующим помутнением хрусталика увеличилось в 3,3 раза, что соответствовало еще более сильной корреляционной зависимости с коэффициентом R = 0,82. В обеих группах исследования корреляционная связь была прямая.

Через год после лечения ретиналамином в основной группе средняя острота зрения была выше по сравнению с исходной на 0,08; в то время как в контроле разница составляла лишь 0,04 (см. табл. 2). Через два года в обеих группах средняя острота зрения незначительно снизилась (на 0,01 в основной группе и на 0,02 в контрольной). Через три года отмечалось дальнейшее снижение остроты зрения у пациентов как основной (в среднем на 0,02), так и контрольной групп (в среднем на 0,03). На четвертый год наблюдения у больных основной группы средняя острота зрения практически при-

Таблица 2

Динамика остроты зрения за 4 года у больных с поствоспалительной хориоретинальной дистрофией и сопутствующей катарактой

Сроки наблюдения	Острота зрения, средняя ($M \pm m$)	
	Основная группа (n = 45 глаз)	Контрольная группа (n = 35 глаз)
До лечения	$0,32 \pm 0,20$	$0,34 \pm 0,25$
Через 1 год	$0,4 \pm 0,38$	$0,38 \pm 0,36$
Через 2 года	$0,39 \pm 0,37$	$0,36 \pm 0,34$
Через 3 года	$0,37 \pm 0,32$	$0,33 \pm 0,31$
Через 4 года	$0,33 \pm 0,30$	$0,30 \pm 0,28$

близилась к исходной, в то время как в контроле средняя острота зрения была ниже исходной в среднем на 0,04 (см. табл. 2). Межгрупповая разница не достоверна.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ отдаленных результатов применения ретиналамина в комплексном санаторном лечении больных поствоспалительной хориоретинальной дистрофией показал замедление темпов созревания сопутствующей осложненной катаракты и стабилизацию остроты зрения в течение первого года после лечения в 97,8 % случаев, в течение 2 лет в 95,6 %, в течение 3 лет — в 66,7 %, в течение 4 лет — 53,3 % случаев. В контрольной группе пациентов замедление темпов созревания сопутствующей катаракты и стабилизация остроты зрения через год после лечения имело место в 65,7 % случаев, через 2 года — в 60 %, в течение 3 лет — в 57,1 % наблюдений, через 4 года — только в 37,1 % случаев. Можно полагать, что у больных, пролеченных ретиналамином, катаракта созревала значительно медленнее в первые 2 года, чем у больных, получавших традиционное дедистрофическое лечение, что позволило стабилизировать зрительные функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдаленные результаты наблюдения за больными с вторичными хориоретинальными дистрофиями, которые получали местно ретиналамин в комплексном лечении, свидетельствуют в пользу катарактостатического эффекта препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Т. Е., Александров Е. И. Лечение больных туберкулезом органа зрения с применением пептидного биорегулятора ретиналамина // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 2. — С. 15–20.

2. Александрова Т. Е., Александров Е. И. Результаты применения ретиналамина в лечении туберкулезных хориоретинитов // Вестн. офтальмол. — 2007. — № 2. — С. 25–28.

3. Алексеев В. Н., Медведникова Т. Н., Литвин И. Б. Применение ретиналамина и кортексина в лечении пигментной периферической абiotрофии сетчатки // Ретиналамин®. Нейропротекция в офтальмологии. Под ред. И. Б. Максимова, В. В. Нероева. — СПб.: Наука, 2007. — С. 89–97.

4. Анисимов В. Н. «Горячие точки» современной геронтологии // Материалы Международного конгресса «Социальная адаптация, поддержка и здоровье пожилых людей в современном обществе». Санкт-Петербург, 2007. — С. 46–47.

5. Астахов Ю. С., Бутин Е. В., Морозова Н. В., Соколов В. О. Оценка нейропротекторного действия ретиналамина в лечении больных с первичной открытоугольной глаукомой // Ретиналамин®. Нейропротекция в офтальмологии. Под ред. И. Б. Максимова, В. В. Нероева. — СПб.: Наука, 2007. — С. 38–46.

6. Днепровская А. И., Харинцева С. В. Влияние пептидов из сетчатки глаз на состояние гемостаза, иммунитета и течение экспериментальных ретинопатий // Цитомедины: Сб. научн. трудов / Под ред. Б. И. Кузника; Чита, 1988. — С. 35–36.

7. Игнатьев С. А., Максимов И. Б., Зозуля Т. А. Лечебная эффективность пептидных биорегуляторов при травмах сетчатки, зрительного нерва и их последствиях // Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма. СПб., 1996. — С. 45, 137.

8. Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н. Взаимосвязь между иммуногенезом и системой гомеостаза: Единая система защиты организма // Успехи соврем. биологии. — 1991. — Т. 92. — Вып. 2. — С. 243–260.

9. Максимов И. Б., Анисимова Г. В. Инволюционные центральные хориоретинальные дистрофии: применение пептидных биорегуляторов в комплексном лечении. — СПб.: Фолиант, 2001. — 88 с.

10. Морозов В. Г., Хавинсон В. Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем. — цитомедины // Успехи соврем. биологии. — 1983. — Т. 96, Вып. 3(6). — С. 339–352.

11. Нероев В. В., Рябина М. В. Опыт применения ретиналамина в лечении диабетической ретинопатии // Ретиналамин®. Нейропротекция в офтальмологии. Под ред. И. Б. Максимова, В. В. Нероева. — СПб.: Наука, 2007. — С. 76–79.

12. Синицкая Н. С., Хавинсон В. Х. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма // Успехи соврем. биологии. — 2002. — Т. 122. — № 6. — С. 557–568.

13. Слепушкин В. Д., Анисимов В. Н., Хавинсон В. Х. и др. Эпифиз, иммунитет и рак: (Теоретические и клинические аспекты). — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1990. — 148 с.

14. Ставицкая Т. В. Изучение возможности использования электроретинографии для оценки фармакокинетики препаратов, оказывающих ретинопротекторное действие // Клиническая офтальмология. — 2003. — Т. 4. — № 3. — С. 1–7.

15. Тутельян В. А., Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Физиологическая роль коротких пептидов в питании // Бюл. эксперим. биол. и медицины. — 2003. — Т. 135. — № 1. — С. 4–10.

16. Хавинсон В. Х., Морозов В. Г., Серый С. В., Кузнецов С. В. Разработка пищевых добавок (парафармацевтиков) на основе пептидных биорегуляторов // Материалы Международного симпозиума «Геронтологические аспекты пептидной регуляции функций организма». — СПб., «Наука», 1996. — С. 86–87.

17. Хавинсон В. Х., Малинин В. В. Механизмы геропротекторного действия пептидов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2002. — Т.133. — № 1. — С. 4–10.

18. Хватова А. В., Хлебникова О. В., Мешкова Г. И. и др. Ретиналамин. — новый этап в лечении абитрофий сетчатки у детей // TERRA MEDICA nova. — 2004. — № 2. — С. 1–7.

19. Anisimov S. V., Boheler K. R., Khavinson V. Kh. et al. Small peptides epitalon and vilon slow ageing in CBA mice: microarray analysis of gene expression // Meeting «Molecular genetics of ageing», Cold Spring Harbor, New York, 2002: Abstr. — 2002. — P. 14.

20. Emery J. M., Little J. H. Phacoemulsification and Aspiration on Cataracts; Surgical Techniques, Complications and Results // St. Louis, CV Mosby, 1979. — P. 46–47.

21. Grigoriev E. I., Khavinson V. Kh., Malinin V. V. et al. Effect of immunoactive peptides at super-low doses as important aspect of endoecology // International Ecologic Forum: St.-Petersburg, Russia, June 29 — July 2, 2003: Environment and human health (ed. G. A. Sofronov). — St.-Petersburg. — 2003. — P. 513.

22. Grigoriev E., Malinin V., Khavinson V. Kh. Prospects of applying synthetic peptide geroprotectors at low and super-low doses // V European Congress of Gerontology, Barselona, Spain, 2–5 July 2003: Abstr. — 2003. — Geriatria y gerontologia. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 10.

23. Khavinson V. Kh., Morozov V. G., Malinin V. V. Mechanisms of immunoregulatory small peptides during ageing // Mechanisms

of ageing and longevity: Abstr. of the Symposium. — England, 1999. — P. 13–14.

24. Khavinson V. Kh. Peptide regulation of ageing // 17-th World Congress of the Int. Association of Gerontology, Vancouver, Canada, 2001: Abstr. — Gerontology. — 2001. — Vol. 47, Suppl. 1. — P. 545.

25. Khavinson V. Kh. Peptides and ageing // Neuroendocrinology Letters. — Special Issue, 2002. — 144 p.

**PEPTIDE BIOREGULATORS REVISITED:
DOES RETINALAMIN POSSESS
CATARACT-STATIC ACTIVITY?**

Alexandrova T. Ye., Alexandrov Ye. I.

✧ **Summary.** The investigation, showed that combination therapy, including retinalamin, of 57 patients with post-inflammatory chorioretinal degeneration also slowed the progression of complicated cataract. This reduced the visual loss within the first year after treatment in 97,8% of cases, within two years — in 95,6 % of cases, within three years — in 66,7 % of cases, within four years — in 53,3 % of cases.

✧ **Key words:** chorioretinal degenerations, peptides, cataract, retinalamin.

Сведения об авторах:

Александрова Татьяна Евгеньевна, врач-офтальмолог, ФГУ «Туберкулезный санаторий “Выборг-3” ФА по здравоохранению и социальному развитию». 188800, Ленинградская обл., Выборгский р-н, п. Красный Холм. E-mail: tevg tub@rambler.ru.

Александров Евгений Иванович, к. м. н., Заслуженный врач РФ, главный врач, ФГУ «Туберкулезный санаторий “Выборг-3” Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» 188800, Ленинградская обл., Выборгский р-н, п. Красный Холм, д. 41. E-mail: tevg tub@rambler.ru.