

ВЕСТНИК

РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ



2005 № 1 (13)

Ретиналамин в лечении сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки глаза

Abstract: For twenty years 250 patients with various forms of age-related macular degeneration and concomitant cardiovascular pathology have been monitored. In 50% there were diagnosed initial cataract (27,3%), immature cataract (17,8%), primary open-angle compensated glaucoma (4,3%). It was noted that retinalamin had been effective in the treatment of patients suffering from «dry» and «wet» forms of age-related macular degeneration. The use of retinalamin was mostly (98,8%) efficient in early stage of age-related macular

degeneration of non-exudative form with changes mostly in retinopigment epithelium. It was shown that retinalamin should be considered as a basic therapeutic remedy in the complex treatment of the «wet» form of age-related macular degeneration using laser therapy. Stabilization of visual function was noted in 87,5% of cases as the result of a single 10 day-course of retinalamin therapy in the patients at early stages and a two-times 10 day-course of retinalamin during a year in patients with advanced age-related macular degeneration.

Key words: retinalamin, age-related macular degeneration, subretinal hemorrhages

В офтальмологии при лечении сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки глаза наряду с лазерным и хирургическим методами применяют консервативные средства терапии, арсенал которых постоянно пополняется. Лекарственная терапия является одним из наиболее противоречивых разделов современной офтальмологии. Известно, что в конце XVIII в. французский физиолог Броун-Секар впервые предпринял попытку использовать экстракты из семенных желез различных животных в качестве омолаживающего средства. Эта работа послужила прототипом изучения веществ полипептидной природы, так называемых цитомединов, которые спустя два столетия нашли широкое признание.

Одним их представителей препаратов этого класса является ретиналамин - комплекс низкомолекулярных полипептидов с молекулярной массой от 1000 до 10000 дальтон, полученный специалистами Военно-медицинской академии в 1985 г. из сетчатки глаза крупного рогатого скота методом уксуснокислой экстракции [1].

Клинико-экспериментальные исследования установили разносторонний положительный эффект ретиналамина при различной сосудистой патологии глаза. Выявлен его стимулирующий эффект на сетчатку глаза, проявляющийся увеличением амплитуды «В» волны электроретинограммы (ЭРГ) почти в два раза по сравнению с контролем [2]. Доказано ретинопротекторное действие ретиналамина при экспериментальной токсической дистрофии сетчатки у кроликов и генетически обусловленной пигментной дегенерации сетчатки у крыс линии Кэмпбелл [2]. Показана его эффективность при экспериментальном тромбозе вен сетчатки [4].

Представляются ценными результаты клинических наблюдений, которые указывают на положительное тканеспецифическое действие ретиналамина на сетчатку глаза. Об обоснованности такого утверждения свидетельствуют:

- стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки [2, 12, 13];
- улучшение функционального взаимодействия пигментно-эпителия и фоторецепторов [2, 8, 13];

- активация репаративных процессов при заболеваниях и травмах сетчатки глаза [9-11];

- ускорение процесса восстановления световой чувствительности [5, 8].

Кроме того, ретиналамин нормализует коагуляцию крови [3], оказывает протекторное действие на сосудистый эндотелий [4, 14-16], обладает иммуномодулирующими свойствами [3, 8, 13], улучшает метаболизм в клетках, функции клеточных мембран и внутриклеточный синтез белка [9-14], восстанавливает равновесие между прооксидантной и антиоксидантной системами [13].

Результаты многочисленных клинико-функциональных исследований [5-16] расширили диапазон применения ретиналамина в офтальмологии:

- центральные и периферические тапеторетинальные абиотрофии;
- диабетическая ретинопатия;
- посттравматические и поствоспалительные центральные дистрофии сетчатки;
- постоперационная реабилитация больных с отслойкой сетчатки;
- лазерная гиперкоагуляция сетчатки;
- профилактика ретромбоза сосудов сетчатки.

Схема применения ретиналамина, рекомендованная МЗ РФ, разрабатывалась Северо-Западным отделением РАМН, Санкт-Петербургским институтом биорегуляции и геронтологии, Московским НИИГБ им. Гельмгольца, кафедрой офтальмологии ВМедА. Она регламентирует ежедневное парабульбарное или внутримышечное введение 5-10 мг ретиналамина, растворенного в 1,0 мл воды для инъекций или в 1,0 мл 0,5% раствора новокаина в течение 10 дней. В условиях дневного стационара рекомендуется однократное введение 5-10 мг ретиналамина в субтеноново пространство глазного яблока.

Впервые в стране в клинике офтальмологии ВМедА проведены исследования по лечению ретиналамином больных с различными формами возрастной макулодистрофии (ВМД) [6,

7]. Под наблюдением находились 200 больных с «сухой» и 50 - с «влажной» формами макулодистрофии в возрасте 55-75 лет, из них преимущественно женщины (63,3%). Почти у 50% наблюдаемых больных также диагностированы возрастная начальная катаракта (27,3%), незрелая катаракта (17,8%), первичная открытоугольная компенсированная глаукома (ПОУГ) (4,3%). У всех обследованных больных была выявлена сердечно-сосудистая патология: гипертоническая болезнь у 118 больных (47,2%), атеросклероз сосудов головного мозга и коронарных артерий у 79 (31,6%), хроническая ишемическая болезнь сердца у 53 (21,2%).

Для объективизации результатов исследования использовали: визометрию, визоконтрастометрию (ВКМ), тестирование центрального поля зрения (сетка Амслера, МЦСП, «Окуляр»), электрофизиологические исследования (общая и макулярная электроретинограмма - ЭРГ), прямую офтальмоскопию, флуоресцентную ангиографию глазного дна. Все больные ВМД в зависимости от стадий (ранней или поздней), форм (сухой или влажной) заболевания и состояния зрительных функций и сетчатки глаза были подразделены на 3 группы (табл. 1-2).

I группа (89 больных, 178 глаз) - ранняя стадия ВМД с незначительными изменениями в пигментном эпителии макулярной области сетчатки. У больных этой группы острота зрения достаточно высокая (от 0,7 до 1,0) при незначительном снижении пространственной контрастной чувствительности (ПКЧ) в диапазоне средних и высоких частот. В центральном поле зрения выявлялись центральные относительные или парацентральные скотомы в пределах 5-7 град. Электрофизиологические показатели в норме. В макулярной области сетчатки офтальмоскопировались мелкие единичные друзы и перераспределение пигмента. На флуоресцентных ангиограммах наблюдались изменения в виде окончатых дефектов

РПЭ - «люков» и единичных гиперфлуоресцирующих точек без пропотевания красителя.

II группа (73 больных, 127 глаз) - ранняя стадия ВМД с множественными мелкими, твердыми, друзами в макулярной области, атрофией РПЭ. У этой группы больных острота зрения колебалась в пределах от 0,2 до 0,6; ПКЧ в диапазоне средних и высоких частот умеренно снижены, определялись многочисленные центральные относительные скотомы в поле зрения и субнормальные показатели локальной макулярной ЭРГ (ЛЭРГ). На флуоресцентных ангиограммах выявлялись многочисленные рассеянные фокальные друзы без пропотевания красителя. Друзы флуоресцировали с постепенно нарастающей интенсивностью, которая в позднюю венозную фазу медленно угасала.

III группа (38 больных, 68 глаз) - поздняя стадия ВМД с негеографической и географической атрофией ретинального пигментного эпителия, значительным снижением остроты зрения (от сотых до 0,1), отсутствием ПКЧ в диапазоне высоких частот, патологической макулярной ЭРГ и выраженными деструктивными изменениями РПЭ на ФАГ.

При офтальмоскопии видны большие атрофические очаги без пигмента, располагающиеся преимущественно в заднем полюсе с атрофией и склерозированием крупных сосудов хориоидеи. Формирование неоваскулярной мембраны, как правило, не наблюдалось. Географическая атрофия возникала как на фоне средних и больших друз, так и отслойки пигментного эпителия.

Негеографическая атрофия пигментного эпителия не имела четких границ и при офтальмоскопии выглядела как чередование пигментированных и гипопигментированных хориоретинальных очажков в макулярной области сетчатки глаза.

Следует отметить, что ранняя стадия неэкссудативной формы ВМД, как правило, протекала с небольшими видимыми и

Таблица 1

Распределение больных «сухой» формой ВМД

№ группы	Стадия заболевания	Возраст						Итого
		от 55 до 65 лет		от 65 до 75 лет		от 75 лет и старше		
		муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	
1	Перераспределение пигмента в макулярной области, единичные друзы (ранняя стадия)	4	7	34	44	-	-	89
2	Множественные твердые мелкие друзы (ранняя стадия)	8	18	22	25	-	-	73
3	Географическая и негеографическая атрофия РПЭ (поздняя стадия)	-	-	3	5	12	18	38
Итого		12	25	59	74	12	18	200

Таблица 2

Распределение больных «влажной» формой ВМД

№ группы	Состояние сетчатки	Возраст						Итого
		от 55 до 65 лет		от 65 до 75 лет		от 75 лет и старше		
		муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.	
1	Серозная ОПЭ, обусловленная слиянием больших мягких друз	-	3	3	5	-	-	11
2	Серозно-геморрагическая ОПЭ	-	7	-	11	-	6	24
3	Хориоидальная неоваскуляризация	-	-	-	4	5	6	15
Итого		-	10	3	20	5	12	50

функциональными нарушениями. В 56% случаев острота зрения была 0,5 и выше. На видеограммах в диапазоне высоких частот практически у всех пациентов наблюдалось снижение ПКЧ. При тестировании центрального поля зрения у каждого второго больного имелись центральные относительные скотомы. Офтальмоскопическими маркерами неэкссудативной ВМД были твердые, мелкие четко очерченные друзы - субпигментные точечные желтоватого цвета очажки.

В группе с «влажной» формой ВМД (50 больных - 61 глаз) были учтены особенности зрительных функций, изменения при офтальмоскопии и флуоресцентной ангиографии глазного дна.

У всех больных «влажной» формой ВМД выявлены изменения на сетке Амслера, МЦСП и «Окуляре» визоконтрастометрии и макулярной ЭРГ.

Наиболее часто встречающимися офтальмоскопическими изменениями при «влажной» ВМД были макулярный отек, субретинальные кровоизлияния, «твердый» экссудат. Большие сливные друзы, серозную отслойку пигментного эпителия рассматривали как факторы высокого риска развития хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ).

В зависимости от выявленных изменений на флуоресцентных ангиограммах «влажная» форма ВМД нами была подразделена на:

- серозную отслойку пигментного эпителия сетчатки (ОПЭ) и (или) серозную отслойку сенсорной части сетчатки (ОНЭ);
- серозно-геморрагическую отслойку пигментного эпителия;
- хориоидальную неоваскуляризацию.

У наблюдаемых 11 больных (17 глаз) серозная отслойка пигментного эпителия (ОПЭ) была обусловлена слиянием больших мягких друз. Начиная с ранних фаз исследования, при серозной ОПЭ наблюдалась интенсивная однородная гиперфлуоресценция в четко очерченном образовании пигментного эпителия сетчатки. Пропотевание красителя в окружающую сетчатку при ОПЭ отсутствовало. Гиперфлуоресцирующие очаги

ОПЭ, как правило, четко очерчены и ярко флуоресцировали. В отличие от ОПЭ, ОНЭ четких границ не имела.

При серозно-геморрагической ОПЭ наблюдали гиперфлуоресценцию. Последняя обусловлена блоком хориоидальной флуоресценции в результате субретинального кровоизлияния и гиперфлуоресценцией как следствие повышенной проницаемости хориокапилляров и дефектов пигментного эпителия. Серозную отслойку пигментного эпителия (ОПЭ) и серозно-геморрагическую ОПЭ диагностировали соответственно в 27,9% (17 глаз) и 47,5% случаев (29 глазах).

При офтальмоскопии 15 больных (15 глаз) «влажной» ВМД с хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ) выявлены следующие косвенные ее офтальмоскопические симптомы:

- отек в макулярной области сетчатки с нечеткими границами (ОПЭ);
- изменение цвета отечной сетчатки (грязно-серый);
- наличие геморрагий и скопление «твердого экссудата» вокруг отечной сетчатки.

С помощью флуоресцентной ангиографии в 24,6% случаев (15 глаз) выявлены новообразованные сосуды, имеющие характерный вид «кружев», «колес» или «спиц в колесе», с последующим экстравазальным выходом флуоресцеина в ткань сетчатки.

По результатам представленных исследований, в 98,8% случаев ретиналамин оказался эффективным в лечении 250 больных (434 глаза) возрастной макулострофией «сухой» и «влажной» форм (табл. 3). Так, после лечения, остроту зрения 0,8-1,0 выявили на 215 глазах (49,5%); 0,5-0,7 - на 107 (24,7%); 0,2-0,4 - на 49 (11,3%); 0,05-0,1 - на 36 (8,3%); 0,02-0,04 - на 27 глазах (6,2%). Полученные результаты повышения остроты зрения у больных, пролеченных ретиналамином стабильно сохранялись в течение 6-12 месяцев.

Таблица 3

Динамика остроты зрения у больных ВМД до и после лечения ретиналамином (основная группа)

Сроки наблюдения	Острота зрения					
	менее 0,02	0,02-0,04	0,05-0,1	0,2-0,4	0,5-0,7	0,8-1,0
До лечения	6	31	46	101	139	111
После лечения	-	27	36	49	107	215

Известно, что острота зрения имеет прямую зависимость от возраста больных и выраженности изменений РПЭ. Вероятно, этим можно объяснить более быстрое повышение остроты зрения (в среднем на 0,2) при ранней стадии неэкссудативной формы ВМД у больных в возрасте до 65 лет. С увеличением возраста и выраженности дистрофических изменений в хориокапиллярах, мембране Бруха, пигментном эпителии сетчатки и фоторецепторах такой лечебный эффект отсутствовал.

В поздних стадиях ВМД с атрофией РПЭ повышение остроты зрения от сотых до 0,1 отметили в 24,1% случаев; у остальных больных этой группы острота зрения не изменилась.

При «влажной» форме ВМД повышение остроты зрения на 0,1-0,2 выявили у 25 больных. В 49,5% случаев в централь-

ном поле зрения уменьшились скотомы, наблюдали рассасывание геморрагий и субретинальных кровоизлияний, в 4,9% - самостоятельное прилегание ОПЭ. Полное рассасывание геморрагий выявлено в 37,7% случаев, частичное в 50,8% и в 11,5% случаев офтальмоскопическая картина оставалась без изменений. По данным флуоресцентных ангиограмм наблюдалась тенденция к уменьшению отслойки пигментного эпителия. На 11 глазах была проведена лазерная коагуляция.

Представляется, что при «влажной» форме ВМД применение ретиналамина следует рассматривать как местную базисную терапию для последующей лазерной коагуляции.

К концу курса лечения ретиналамином у всех 250 больных отмечено в различной степени повышение остроты зрения и повышение ПКЧ в диапазоне высоких частот, уменьшение в размерах центральных относительных скотом или их

полное исчезновение, улучшение показателей ЭФИ и ФАГ. Повышение показателей МЭРГ, уменьшение пропотевания красителя из сосудов и сужение зон фокальной ишемии на флуоресцентных ангиограммах подтвердили положительное результаты лечения ретиналамином больных ВМД.

В ранних стадиях ВМД для получения стабилизации зрительных функций, по результатам настоящих исследований, достаточно однократного курса лечения ретиналамином. В поздних стадиях ВМД с глубокой атрофией пигментного эпителия и хориокапилляриса следует проводить курс не менее двух раз в год. В этом случае удавалось достигнуть стабилизации зрительных функций в 87,5% случаев и субъективного улучшения общего самочувствия у всех больных, лечение которых осуществляли с применением ретиналамина.

Иные результаты наблюдались в контрольной группе, сформированной из 40 больных (80 глаз), которые в зависимости от стадий и форм ВМД получали комплексную дедистрофическую

терапию (ангиопротекторы, ретинопротекторы, антиоксиданты, антисклеротические препараты, витамины). При неэкссудативной ВМД фармакотерапию сочетали с лазерстимуляцией макулярной области гелий-неоновым лазером. При «влажной» ВМД наряду с консервативным лечением назначали лазерную коагуляцию серозной и серозно-геморрагической ОПЭ. Фармакотерапия включала внутривенные капельные (милдроната 10%-5,0 мл, рибоксина 2%-10,0 мл, витамина С 5%-5,0 мл, на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида) и парабульбарные инъекции (милдроната 0,5 мл или тауфона 4% или эмоксипина 1% по 0,5 мл). Парабульбарные инъекции указанных препаратов при «влажной» ВМД сочетали с парабульбарным введением кортикостероидов (дексаметазон или дексазон по 0,5 мл).

Как видно (табл. 4), эффект традиционного лечения был незначительным. Повышение остроты зрения наблюдалось только на 4 глазах (5%). В остальных случаях изменений в зрительных функциях не отмечено.

Таблица 4

Динамика остроты зрения у больных ВМД до и после традиционного лечения (контрольная группа)

Сроки наблюдения	Острота зрения					
	менее 0,02	0,02-0,04	0,05-0,1	0,2-0,4	0,5-0,7	0,8-1,0
До лечения	6	6	16	12	22	18
После лечения	6	6	14	14	20	20

Выводы

1. Ретиналамин является высокоэффективным препаратом в лечении «сухой» и «влажной» форм возрастной макулодистрофии. Наибольшая эффективность отмечена в ранней стадии ВМД неэкссудативной формы с преимущественными изменениями в ретинальном пигментном эпителии.

2. При комплексном лечении «влажной» формы ВМД с использованием лазерной терапии ретиналамин следует рассматривать как базисное средство.

3. В ранних стадиях ВМД рекомендуется однократный курс лечения ретиналамином в течение 10 дней, а в поздних - два курса в течение года.

Литература

- Хавинсон В.Х., Морозов В.Г., Сидорова Н.Д. и др. Способ получения вещества, стимулирующего функцию сетчатки глаза: А.С. 1436305 СССР, МКИ⁴ А 61 К 35/44.- № 3899333/28-14; Заявк. 21.05.85; Зарегистр. 08.07.88.
- Хавинсон В.Х., Разумовский М.И., Балашов Н.В. и др. Влияние пептидов сетчатки на регенерацию нейрорецепторного аппарата глаза //Реактивность и регенерация тканей. - Л., 1990.- С.15.
- Днепрова А.И., Харинцева С.В. Влияние пептида из сетчатки глаз на состояние гемостаза, иммунитета и течение экспериментальных ретинопатий //Цитомедины: Сб. науч. трудов / Под ред. Б.И.Кузника; Читин.гос. мед. ин-т. - Чита, 1988.-С.35-36
- Харинцева С.В. Влияние ретилина на течение экспериментального тромбоза сосудов конъюнктивы и сетчатой оболочки //Регуляторные пептиды в норме и патологии (цитомедины) - Чита, 1996.- С.28-30.
- Гармаева А.Ш. Применение ретилина для лечения диабетической ретинопатии //Регуляторные пептиды в норме и патологии (цитомедины). - Чита, 1991. - С.72-73.

- Журавлева Л.В. Препарат сетчатки в лечении центральных инволюционных дистрофий сетчатки // Пептидные биорегуляторы-цитомедины. СПб., 1992.- С.60-61.
- Даниличев В.Ф. Журавлева Л.В. Сенильные макулярные дистрофии.- Метод. рекомендации. М.,- 1995.- 15 с.
- Восильева Л.А. Применение ретилина для лечения пигментной периферической абитрофии сетчатки //Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - СПб., 1992. - 20 с.
- Даниличев В.Ф., Максимов И.Б. Травмы и заболевания глаз: применение ферментов и пептидных биорегуляторов // Минск: Наука и техника, 1994. - 223 с.
- Максимов И.Б. Комплексная пептидная коррекция при микрохирургическом лечении травм глаз и их последствий // Дисс. ... докт. мед. наук. - М., 1996. - 318 с.
- Зозуля Т.А. Применение пептидных биорегуляторов в комплексном лечении огнестрельных повреждений глаз: Автореф. дисс. ... канд.мед. наук.- М., 1998.- 21 с.
- Трофимова С.В. Применение пептидных биорегуляторов при лечении диабетической ретинопатии //Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.- СПб, 1999, 15 с.
- Трофимова С.В. Возрастные особенности регуляторного действия пептидов при пигментной дегенерации сетчатки // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. - СПб.- 2003.-36 с.
- Максимов И.Б., Анисимова Г.В. Инволюционные центральные хориоретинальные дистрофии: применение пептидных биорегуляторов в комплексном лечении. - СПб., 2002. - 88 с.
- Хватова А.В., Хлебникова О.В., Мешкова Г.И., Тарасенков А.О., Шуватова Е.Л., Стримова О.В. Ретиналамин - новый этап в лечении абитрофий сетчатки у детей // Terra medica – 2004.- №2. - С. 42-45.
- Налобнова Ю.В., Егоров Е. А, Ставицкая Т.В., Асророва Г.К. Применение цитомединов в офтальмологии / Журн. клин. офтальмологии, 2003. - №2. - С. 176-178.

Рецензент: В.Ф. Даниличев