



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «РЕТИНАЛАМИНА» В ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМНОЙ НЕЙРООПТИКОПАТИИ И ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

© Ю. С. Астахов¹, Е. В. Бутин², Н. В. Морозова², В. О. Соколов², С. С. Флоренцева²

¹Кафедра офтальмологии с клиникой СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава РФ, Санкт-Петербург;

²СПб ГБУЗ «Диагностический центр №7» (глазной) для взрослого и детского населения, Санкт-Петербург

✦ С 2005 года, при использовании объективных методов исследования, проводилась оценка возможного нейропротекторного действия препарата «Ретиналамин» у больных с первичной открытоугольной глаукомой 1–2-й стадии и ВМД сухой формы, основных инвалидизирующих офтальмопатологий.

✦ **Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация; «Ретиналамин»; эндоназальный электрофорез; первичная открытоугольная глаукома.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Глаукома — одно из наиболее тяжелых глазных заболеваний, занимающее ведущее место среди причин слепоты и слабовидения [8]. Население России в 2010 насчитывало 142,9 миллионов человек. По данным ФГУ «ЦНИИОИЗ Росздрава» от 2009 года, заболеваемость глаукомой составила — свыше 1 000 000 человек, распространенность глаукомы 0,7 на 100 000 взрослого населения. Инвалидность по заболеванию глаукомой — свыше 150 000 человек, свыше 66 000 человек ослепли вследствие глаукомы полностью. В России, по официальным данным, каждый пятый среди инвалидов по зрению ослеп от глаукомы [8]. Первичная инвалидность вследствие глаукомы выросла с 14 % в 1997 году до 29 % в 2005 году. В Санкт-Петербурге, по данным Разумовского М. И., в 2011 году в 30,8 % случаях первичной инвалидности при офтальмопатологии составляет глаукома. В течение многих лет глаукома определялась как специфическая оптическая нейропатия с экскавацией и атрофией зрительного нерва, с характерными изменениями полей зрения. Эти изменения неизменно связывались с повышенным внутриглазным давлением (ВГД) [9].

Повышение ВГД, хотя и является основной причиной повреждения зрительного нерва, однако существование первичной глаукомы с нестабильным течением при нормализованном ВГД, позволяет предположить, что в патогенез глаукомы могут быть вовлечены и другие повреждающие факторы. К таким факторам относят эксайтотоксическое повреждение третьего нейрона и актива-

цию свободно-радикальных процессов в сетчатке и зрительном нерве [4].

Снижение офтальмотонуса у больных глаукомой не всегда приводит к стабилизации зрительных функций [4, 5]. Таким образом, необходим поиск новых путей лечения первичной глаукомы. Речь идет не только о снижении внутриглазного давления до уровня более низкого, чем средне-статистическая норма, но и о путях сохранения волокон зрительного нерва или, как это принято называть, о нейропротекторном лечении. Термин «нейропротекция» при глаукоме подразумевает, что лекарственный препарат достигает сетчатки и замедляет каскад реакций, ведущих к гибели ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва [4].

Дистрофические заболевания сетчатки являются одной из причин необратимой потери зрения лиц среднего и пожилого возраста в развитых странах мира.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением центральной зоны сетчатки [2]. 30 миллионов человек в мире потеряли зрение от этого заболевания.

По сведениям различных авторов [10] ВМД в общей популяции встречается в возрасте 65–74 г. в 15 %, 75–84 г. в 25 % и 85 и более лет в 30 %. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 человек на 1000 населения. В 2011 году в Санкт-Петербурге, по данным Разумовского М. И., в 16,8 % случаев первичной инвалидности при офтальмопатологии составляют заболевание сетчатки.

В последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению частоты дистрофических поражений макулярной области инволюционного характера, что связано с ростом продолжительности жизни и изменением возрастной структуры населения [2]. С другой стороны, за этот период отмечают и «омоложение» данного заболевания, и ВМД чаще диагностируется у лиц среднего возраста.

Особая значимость ВМД сухой формы объясняется центральной локализацией процесса и двухсторонним характером поражения. По мнению ряда авторов, вероятность вовлечения парного глаза составляет 10–15 % в год после поражения первого, и через 5–8 лет 70 % больных страдают утратой центрального зрения обоих глаз [10].

Распространенность, неуклонный рост заболеваемости среди лиц среднего возраста, тяжелый исход и инвалидизация трудоспособного населения, определяют социальную значимость первичной открытоугольной глаукомы и ВМД, в частности сухой формы, составляющей 80 % от всех случаев заболевания. При ВМД сухой форме лекарственная терапия направлена на профилактику формирования друз и отложенный липофусцина.

Е. А. Егоров, Ю. С. Астахов, Т. В. Ставицкая [6], отмечают, что ткани глаза, особенно те, которые отвечают за зрительные функции, хорошо изолированы от системного кровообращения барьерами, которые обеспечивают высокую степень отбора для попадающих из крови растворимых веществ. Это, своего рода, защитный механизм. Но именно низкомолекулярные биологически активные нейропептиды обладают способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер и непосредственно поступать к нейронам.

Учитывая тканеспецифичное воздействие цитокинов, использование нейропептидов в офтальмологии имеет большие возможности в лечении ВМД сухой формы и первичной открытоугольной глаукомы

«Ретиналамин» — комплекс пептидов, выделенных из сетчатки телят. Он регулирует процессы метаболизма в сетчатке, стимулирует функции ее клеточных элементов, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, усиливает активность ретинальных макрофагов, стимулирует репаративные процессы при атрофических, дистрофических заболеваниях и травмах сетчатки, ретинопатиях. «Ретиналамин» разработан в Военно-

медицинской академии в 1985 г.. Полипептидный комплекс из сетчатки глаза крупного рогатого скота был выделен методом уксуснокислой экстракции. Выделенный полипептидный комплекс оказывал стимулирующий эффект на сетчатку глаза. «Ретиналамин» — это комплекс низкомолекулярных полипептидов с молекулярной массой от 1000 до 10000 дальтон, способный проникать через гематоофтальмический барьер. «Ретиналамин» используется в практике внутримышечно, парабюльбарно, субконъюнктивально, субтеноново и методом эндоназального электрофореза [1, 4].

МАТЕРИАЛЫ

С 2005 года и по настоящее время в диагностическом центре № 7 (глазном) для взрослого и детского населения, Санкт-Петербурге, проводятся исследования эффективности лечения основных инвалидизирующих заболеваний глаз нейропептидом «Ретиналамин». Клинические наблюдения за больными, применявшими препарат, основывались как на оценке сохранности зрительных функций и, в первую очередь, полей зрения [4, 5], так и на оценке результатов инструментальных методов исследования: электрофизиологических, морфометрических и гемодинамических. Эти методы позволяли определить возможность изменения или сохранения зрительных функций при воздействии лекарственного препарата.

С 2008 года в СПб ГБУЗ ДЦ № 7 (глазной) проводилось два плацебо контролируемых рандомизированных исследования по программе «Методика электрофореза и пептиды» при ВМД, сухой формы и у больных с первичной открытоугольной глаукомой 1–2-й стадии. Методика эндоназального электрофореза «Ретиналамина» была предложена и запатентована филиалом Новосибирского МНТК при лечении миопии высокой степени у детей [1]. В наших работах была определена биодоступность (электрофоретичность) «Ретиналамина» для проведения эндоназального электрофореза [7]. Установлено, что изоэлектрическая точка препарата «Ретиналамин» соответствует рН 7,4, оптимальная полярность активного электрода положительная, наибольшая эффективность электрофореза имеет место при рН 5,4–5,8 [4].

Для определения сравнительных результатов эффективности «Ретиналамина», введенного с помощью эндоназального электрофореза и путем субконъюнктивальных инъекций, **были проведены рандомизированные слепые контролируемые путём имитации ФТЛ исследования** у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией сухой фор-

мы (категория 1–3 AREDS) и у пациентов с ПОУГ начальной и развитой стадии.

МЕТОДЫ

В исследование с установленным диагнозом ВМД сухой формы были включены 120 человек. Использованы следующие методы диагностики:

Субъективные

Визометрия (проектор знаков Торсон- АСР 7 (Япония); авторефрактометрия (рефрактометр Tomey-RC 4000 (Япония); стандартная автоматизированная периметрия (Oculus); биомикроофтальмоскопия; измерение ВГД тонометром Маклакова.

Объективные

- макулярная электроретинография, ритмическая электроретинография (30 Гц). (электроретинограф МБН, Россия),
- лазерная конфокальная сканирующая томография макулярной области (гейдельбергский ретинальный томограф (HRT-2, Германия)), конфокальная сканирующая ангиография (гейдельбергский ретинальный ангиограф (HRA, Германия)), оптическая когерентная томография макулярной области (Торсон 3D Oct-1000, Япония), реофтальмография (Мицар РЕО, Россия), доплерография (Минимакс-Допплер-К, Россия).

Указанные методики выполнялись в четырёх группах пациентов до начала лечения «Ретиналамином», через 3 и 6 месяцев после начала лечения. Затем пациенты получали повторный курс лечения через 6 месяцев. После окончания лечения снова проводились исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ ВМД СУХОЙ ФОРМЕ

По данным субъективных методик выявлено улучшение клинических показателей:

- Повышение остроты зрения, больше в группе, получавшей эндоназальный электрофорез с «Ретиналамином».
- Уменьшение количество абсолютных и относительных скотом, больше в группе, получавшей эндоназальный электрофорез с «Ретиналамином».

По данным объективных методик получена положительная динамика в 2 группах (с/к и ФТЛ):

- Уменьшение индекса отечности макулярной области (лазерная конфокальная сканирующая томография макулярной области (HRT-2)).
- Стабилизация толщины сетчатки макулярной области (оптическая когерентная томография (Торсон 3D Oct-1000)).
- Стабилизация площади отложения липофусцина (аутофлюоресценция (HRAII)).

- Повышение функциональной активности наружных и внутренних слоев сетчатки в макулярной области: увеличение амплитуды волн (А, В) (макулярная электроретинограмма — МЭРГ, ритмическая электроретинограмма (30 Гц) — РЭРГ.
- Улучшение регионарного кровоснабжения (коэф. по Янтчу).

Все данные исследований достоверны (p<0,05).

При ПОУГ начальной и развитой стадии, в исследование было включено 109 человек с установленным диагнозом. В работу были включены пациенты с нормализованным ВГД после лазерного и хирургического лечения.

В процессе исследования всем больным проводились визометрия (проектор знаков Торсон-АСР 7 (Япония)), авторефрактометрия (рефрактометр Tomey-RC 4000 (Япония)), стандартная автоматизированная периметрия (Oculus), биомикроофтальмоскопия, измерение ВГД тонометром Маклакова.

Дополнительно использовались следующие объективные методы исследования:

- лазерная конфокальная сканирующая томография ДЗН (HRT-2, Германия),
- вакуум-компрессионная проба с контролем зрительных вызванных корковых потенциалов с использованием «чашечки-присоски» («МБН» «ОЭОФ — 01» Россия).

Указанные методики выполнялись во всех группах пациентов до начала лечения «Ретиналамином», через 3 и 6 месяцев от начала лечения, после чего пациенты получали повторный курс лечения. После окончания лечения исследования проводились повторно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ ПОУГ 1–2

- После проведения курса лечения установлено достоверное повышение остроты зрения (p<0,05, n= 109) с 0,74 до 0,84, и уменьшение % абсолютных скотом с 7,7 % до 7,1 % (p<0,05, n=109)в начальной и развитой стадиях глаукомы, больше в группе получавшей «Ретиналамин» электрофорезом.
- Анализ структурных изменений зрительного нерва (по данным HRT-II) выявил достоверное увеличение средней толщины ретинальных нервных волокон в группах пациентов применявших «Ретиналамин» в начальной и развитой стадиях глаукомы (p<0,05).
- Данные объективных электрофизиологических исследований (ВКП+ЗВКП) показывают, что лекарственный препарат «Ретиналамин» обладает нейропротекторным действием (увеличивает толерантность зрительного нерва к по-

вышенной нагрузке) в начальной и развитой стадии глаукомы ($p < 0,05$).

При электрофорезе «Ретиналамина» в двух исследованиях получен более выраженный положительный клинический эффект (различия достоверны ($p < 0,01$)), отсутствовали аллергические реакции. Процедуры хорошо переносились всеми пациентами.

Выводы

1. Показана возможность лечения сухой формы возрастной макулярной дегенерации и ПОУГ 1–2 стадии «Ретиналамином» методом эндоназального электрофореза.
2. Клиническая эффективность лечения «Ретиналамином» ПОУГ 1–2 стадии и сухой формы ВМД подтверждена как при субконъюнктивальном и парабульбарном введении препарата, так и при использовании метода электрофореза, при котором наблюдался более выраженный клинический эффект. В группе, получавшей плацебо, данные оставались стабильными, с незначительным ухудшением. В группе, получавшей гальванизацию (без препарата), по данным ЭФИ отмечалась небольшая положительная динамика через месяц, но через 3 месяца данные ЭФИ возвращались к исходным значениям.
3. Отмечены преимущества использования в офтальмологической практике методики эндоназального электрофореза: неинвазивность метода, отсутствие болевых ощущений, отсутствие аллергических реакций на препарат, комфортность курса лечения, отсутствие формирования рубцовых изменений конъюнктивы.
4. Анализ результатов наблюдений показывает, что клинический эффект сохраняется 3 месяца, а через 6 месяцев от начала лечения уменьшается.
5. Повторное применение «Ретиналамина» через 6 месяцев позволяет получить более выраженный клинический эффект, больше в группе, получавший лечение физиотерапевтическим методом.
6. Результаты исследований дают основание рекомендовать проведение курса лечения «Ретиналамином» пациентов с ПОУГ 1–2 стадии и сухой формой ВМД с помощью эндоназального электрофореза.
7. Повторное применение «Ретиналамина» через 6 месяцев позволяют получить более выраженный клинический эффект, больше в группе, получавший лечение физиотерапевтическим методом.

Таким образом, на сегодняшний день, нейропротекторная терапия является перспективным направлением лечения глаукомной нейрооптикопатии и сухой формы ВМД. Концепция нейропротекции в офтальмологии требует дальнейшего изучения с внедрением в клиническую практику новых фармакологических средств и методов их введения, обладающих «защитными» свойствами при повреждении нервной ткани, в частности волокон зрительного нерва и ганглиозных клеток сетчатки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анциферова Н. Г., Егорова Е. В., Барто В. И. Комплексное лечение детей с врожденной миопией // Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии. — Изд. Наука, 2007. — 148 с.
2. Астахов Ю. С., Лисочкина А. Б., Шадричев Ф. Е. Возрастная макулярная дегенерация. Клинические рекомендации. Офтальмология / Под ред. Л. К. Мошетовой, А. П. Нестерова, Е. А. Егорова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 164–188.
3. Астахов Ю. С., Кирьянова В. В., Максимов А. В. и др. Оценка нейропротекторного действия препарата «Ретиналамин» при лечении перичной открытоугольной глаукомы 1–2 стадии методом эндоназального электрофореза // Офтальмологические ведомости. — 2010. — Т. 3, № 4. — С. 60.
4. Бутин Е. В. Оценка нейропротекторного действия различных препаратов у больных с первичной открытоугольной глаукомой: Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2010. — С. 1–7.
5. Гамм Э. Г., Абдулкадырова М. Ж. Метод оценки устойчивости зрительного нерва к повышенному внутриглазному давлению // Вестник офтальмологии. — 1989. — № 1. — С. 7.
6. Егоров Е. А., Астахов Ю. С., Ставицкая Т. В. Офтальмофармакология. — Москва, 2004. — С. 418–434.
7. Кирьянова В. В. Гальванизация и лекарственный электрофорез // Нелекарственная медицина. — 2005. — № 1. — С. 9.
8. Либман Е. С., Шахова Е. В. Слепота, слабовидение и инвалидность по зрению в Российской Федерации. Ликвидация устранимой слепоты. Всемирная инициатива ВОЗ // Мат. Росс. межрегион. симпозиума. — Уфа, 2003. — С. 38–42
9. Нестеров А. П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения // Клиническая офтальмол. — 2000. — Т. 1, № 1. — С. 4–5.
10. Holz F. G., Pauleikhoff D., Spaide R. F., Bird A. C. (Eds.) Age-related Macular Degeneration 2nd ed.. — 2012. — 320 p.

AN EXPERIENCE OF RETINALAMIN USE IN GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY AND AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Astakhov Yu. S., Butin Ye. V., Morozova N. V., Sokolov V. O., Florentseva S. S.

✧ **Summary.** From 2005, an estimation of possible neuroprotective cytomedicine Retinalamin action was

carried out using objective investigation methods in patients with primary open-angle glaucoma stage 1 and 2 and in those with dry AMD, both being debilitating ophthalmic conditions.

✧ **Key words:** age-related macular degeneration; Retinalamin; endonasal electrophoresis; primary open-angle glaucoma

Сведения об авторах:

Астахов Юрий Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Бутин Евгений Владимирович — к. м. н., заведующий отделением специальных методов исследований СПб ГБУЗ ДЦ №7 (глазной) для взрослого и детского населения. 192028, Санкт-Петербург, ул. Моховая, 38. E-mail: morozova_dc@mail.ru.

Морозова Наталья Владимировна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части. Диагностический центр № 7 (глазной) для взрослого и детского населения. 191028, Санкт-Петербург, Моховая ул., д. 38. E-mail: morozova_dc@mail.ru.

Соколов Виталий Олегович — к. м. н., главный врач. Диагностический центр № 7 (глазной) для взрослого и детского населения. 191028, Санкт-Петербург, Моховая ул., д. 38. E-mail: tav vos50@rambler.ru.

Флоренцева Светлана Сергеевна — врач-офтальмолог, Диагностический центр № 7 (глазной) для взрослого и детского населения. 191028, Санкт-Петербург, Моховая ул., д. 38. E-mail: floroehka1970@mail.ru.

Astakhov Yury Sergeevich — MD, doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Butin Evgeniy Vladimirovich — MD, PhD, head of special examination department. Diagnostic center № 7 (ophthalmological) for adults and children. 191028, St.Petersburg, Mokhovaya str., 38. E-mail: morozova_dc@mail.ru.

Morozova Natalia Vladimirovna — candidate of medical science, deputy head of the center, Diagnostic center № 7 (ophthalmological) for adults and children, 191028, St.Petersburg, Mokhovaya str., 38. E-mail: morozova_dc@mail.ru.

Sokolov Vitaly Olegovich — candidate of medical science, ophthalmologist, head of the center. Diagnostic center № 7 (ophthalmological) for adults and children, 191028, St. Petersburg, Mokhovaya str., 38. E-mail: tavvos50@rambler.ru.

Florentseva Svetlana Sergeevna — ophthalmologist, Diagnostic center № 7 (ophthalmological) for adults and children, 191028, St.Petersburg, Mokhovaya str., 38. E-mail: floroehka1970@mail.ru.