

УДК 617.7-007.681-021.3-085.547.963.3-036.8

Эффективность нейропротекторного лечения постувеальной вторичной глаукомы пиримидиновыми нуклеотидами

В. В. Савко, д-р мед. наук; В. В. Савко (младший), канд. мед. наук

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

E-mail: valchuk2001@ukr.net

Актуальность. Одним из наиболее тяжелых осложнений увеитов является развитие вторичной глаукомы, которая наблюдается у 18-38% больных. Глаукоматозный процесс характеризуется прогрессирующей оптической нейропатией зрительного нерва. Недостаточная эффективность нейропротекторной терапии обуславливает необходимость поиска новых лекарственных средств, способных стабилизировать глаукоматозный процесс.

Цель: изучить эффективность нейропротекторного лечения постувеальной вторичной глаукомы пиримидиновыми нуклеотидами.

Материал и методы. Клинические исследования проведены у 23 больных (23 глаза) в комплексном нейропротекторном лечении которых применялся прямой нейропротектор – препарат Нуклео Ц.М.Ф. Форте, состоящий из двух пиримидиновых нуклеотидов: цитидин-5-монофосфатной кислоты и уридин-5-трифосфатной кислоты. Его вводили по 2,0 мл внутримышечно в течение 10 дней, затем внутрь по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 20 дней. Контрольную группу составили 21 больной (21 глаз), в лечении которых этот препарат не применялся. Всем больным проведена визометрия, периметрия, определение ПЭЧФ и КЧИМФ, оптическая когерентная томография.

Результаты. Под влиянием проведенного лечения функциональные показатели улучшились только у больных основной группы: повышение остроты зрения на 39%, расширение поля зрения на 17%, понижение ПЭЧФ на 22%, повышение КЧИМФ – на 23%. Отдаленные результаты свидетельствуют о стабилизации глаукоматозного процесса, что подтверждается сохранением средней толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки.

Вывод. Включение содержащего пиримидиновые нуклеотиды препарата в комплексную терапию постувеальной глаукомной оптической нейропатии позволяет улучшить функциональное состояние зрительного анализатора и способствует стабилизации глаукоматозного процесса на протяжении 6-8 месяцев.

Ключевые слова:

постувеальная вторичная глаукома, функциональные показатели зрительного анализатора, оптическая когерентная томография, пиримидиновые нуклеотиды

Актуальность. Один из важных и значимых аспектов проблемы увеитов заключается в том, что, несмотря на своевременно и оптимально проведенное лечение, заболевание в ряде случаев приобретает хронический характер, приводящий к развитию осложнений в различных отделах глаза [14]. Одним из наиболее тяжелых осложнений увеитов является развитие вторичной глаукомы, которая наблюдается у 18-38% больных [7, 8, 12].

Повышение внутриглазного давления (ВГД) при увеитах имеет различный характер. В остром периоде может наблюдаться временное повышение ВГД – гипертензия, обусловленная отеком трабекулярной ткани, отложением в ней продуктов воспаления. По мере уменьшения признаков воспаления в сосудистой оболочке и, в частности, в тканях угла передней камеры при купировании воспалительного процесса нормализуется и ВГД. Если нормализации ВГД не происходит в связи с прогрессирующими дистрофическими изменениями тканей угла передней камеры и оно остается

стойко повышенным, то эта форма заболевания трактуется как вторичная постувеальная глаукома [8, 11].

Постувеальную глаукому классифицируют на открытоугольную, закрытоугольную и смешанную. Открытоугольная форма обусловлена дистрофией трабекулярной ткани, круговая задняя синехия приводит к зрачковому блоку и возникновению острой закрытоугольной глаукомы. Хроническая закрытоугольная глаукома может развиваться и без зрачкового блока за счет скопления в углу передней камеры воспалительного экссудата с последующим образованием гониосинехий. Для смешанного типа характерны как поражение трабекулы, так и образование гониосинехий [8, 11].

По современным представлениям глаукоматозный процесс характеризуется развитием хронической прогрессирующей оптической нейропатии зрительного нерва, а не только повышением ВГД и нарушением оттока водянистой влаги [5, 13]. В последние годы те-

рапевтические мероприятия, направленные на предотвращение гибели (апоптоза) нейрональных клеток, приобретают все большее значение. В основе изменений тактики лечения лежат результаты мультицентровых международных исследований, свидетельствующие о том, что даже при эффективном снижении ВГД возможно прогрессирование функциональных глаукоматозных нарушений [3, 4]. Комплекс мер, целями которого являются уменьшение дальнейшей дистрофии аксонов и сохранение структуры неповрежденных нейрональных клеток зрительного нерва, носит название «нейропротекция» [4, 13]. Нейропротекция существует в двух видах: прямом и непрямом. Действие прямых нейропротекторов направлено на блокаду основных факторов повреждения, обусловленных ишемией непосредственно в нейронах сетчатки и волоках зрительного нерва [4, 13]. Непрямая нейропротекция направлена на воздействие повреждающих факторов, среди которых главным выступает повышенное ВГД [13].

В последние годы при лечении глаукомной оптической нейропатии офтальмологи в группе прямых нейропротекторов отдают предпочтение препаратам пептидной структуры, обладающих выраженностью тканеспецифического действия, в частности ретиналамина [15]. Препарат также способствует нормализации синтеза белка, что приводит к восстановлению поврежденных структур глазного дна и сосудистой стенки, обладает протекторным эффектом в отношении эндотелия сосудов, регулирует процессы перекисного окисления липидов [15]. Его применение у больных первичной открытоугольной глаукомой способствует повышению остроты зрения, улучшению электрофизиологических показателей и увеличению средней толщины ретинальных нервных волокон [1-4, 9].

Несмотря на применение современных методов лечения, терапия глаукомы оказывается мало или вовсе не эффективной и заболевание продолжает оставаться одной из главных причин необратимой слепоты в мире [10].

Данная ситуация побудила нас к поиску новых методов прямой нейропротекции. Наше внимание привлекло лекарственное средство, состоящее из двух пиримидиновых нуклеотидов: цитидин-5-монофосфатной кислоты (ЦМФ) и уридин-5-трифосфатной кислоты (УТФ) и выпускающееся в виде препарата Нуклео-Ц.М.Ф. Форте (РП №UA 3396/01/01). В отличие от других представителей нейропротекторов полипептидной структуры, препарат направлен непосредственно на источник патологии. Основным механизмом его действия заключается в синтезе фосфолипидов и гликолипидов, являющихся главными компонентами миелиновой оболочки, что облегчает процесс регенерации аксона после повреждения периферических нервов. Механизм действия препарата основывается также на удлинении цепи ДНК вследствие присоединения ЦМФ и УТФ к свободным концам нуклеотидов, обе-

спечивая постоянный синтез ДНК ганглиозной клетки и задерживая процесс апоптоза [16].

Данный препарат широко применяется в неврологии для лечения невропатий костно-суставного, метаболического и инфекционного происхождения, невралгии лицевого, тройничного нерва, межреберной невралгии, люмбаго.

В офтальмологической литературе имеется лишь единичное сообщение о применении препарата Нуклео-Ц.М.Ф. Форте [6]. Авторы изучали влияние препарата на проводимость зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме и отметили улучшение показателей проводимости, что позволило им рекомендовать данный препарат для внедрения в офтальмологическую практику. Что же касается применения препарата при посттравматической глаукоме, то таких работ мы не встретили.

Цель: изучить эффективность нейропротекторного лечения посттравматической вторичной глаукомы пиримидиновыми нуклеотидами.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 44 больных (44 глаза) смешанной формой вторичной посттравматической глаукомы в возрасте 29-48 лет, из них 26 мужчин и 18 женщин. Давность переднего увеита у 11 больных была до 24 лет, у 16 – до 2-4 лет, у 14 – до 5-7 лет, у 3 – до 8-10 лет. У всех больных воспалительный процесс носил рецидивирующий характер. У 9 больных вторичная глаукома развилась через 10 месяцев – 1 год после перенесенного рецидива заболевания, у 17 – через 1,5-2 года, у 13 – через 3-4 года и у 5 – через 5-6 лет. У 12 больных была выявлена стрептококковая этиология заболевания, у 9 – туберкулезная, у 3 – хламидийная. У остальных больных этиология процесса не была определена.

За весь период наблюдения и лечения у всех больных наблюдалась стойкая ремиссия переднего увеита и компенсация ВГД в пределах 20-26 мм рт.ст., обеспеченная оперативным вмешательством (синустрабекуlectомия) на 17 глазах (37%) и инстилляциями гипотензивных препаратов на 27 глазах (63%).

Больные были разделены на две группы: основную – 23 больных (23 глаза) и контрольную – 21 больной (21 глаз). Больные обеих групп были сопоставимы между собой по полу ($p=0,734$), возрасту ($p=0,689$), длительности основного заболевания ($p=0,562$), остроте зрения ($p=0,717$), которая колебалась в пределы 0,08-0,3, полю зрения ($p=0,692$), уровню нормализованного ВГД ($p=0,807$), а также по основным клиническим признакам заболевания: степени инъекции глазного яблока ($p=0,911$), характеру гониосинехий ($p=0,883$), наличию пигментации корнеосклеральных трабекул и шлеммова канала ($p=0,573$), наличию атрофии корня радужки ($p=0,426$), характеру задних синехий ($p=0,767$), состоянию хрусталика ($p=0,623$), помутнений стекловидного тела). У всех больных на глазном дне наблюдалась глаукоматозная оптическая нейропатия.

Больным обеих групп проводилась терапия: АТФ 0,5 мл парабульбарно и 1,0-1,5% мл внутримышечно в течение 10 дней, витамин В6 1,0 внутримышечно в течение 10 дней, пентоксифиллин 400 мг внутрь 3 раза в день в течение 1 месяца. Больным основной группы дополнительно внутримышечно вводился препарат Нуклео ЦМФ Форте по 1,0 мл в течение 10 дней, затем внутрь по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 20 дней.

Всем больным проводилась визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия по Маклакову, гониоскопия с помощью трехзеркальной линзы Гольдмана, определение суммарного поля зрения по восьми меридианам, определение порога электрической чувствительности по фосфену (ПЭЧФ) и критической частоты исчезновения мелькающего фосфена (КЧИМФ) в режиме «1,5» проводилась на приборе «Фосфен-1». Оптическая когерентная томография (ОКТ) проводилась на приборе «ОПТОРЛ» (SOCT Copernicus, Польша), учитывалась средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (RNFL).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 11,0. Количественные показатели подвергались математической обработке с использованием t-критерия Стьюдента. При сравнении межгрупповых показателей, характеризовавших степень выраженности основных клинических признаков заболевания, применяли непараметрический метод для независимых выборок (критерий Манна-Уитни).

Результаты

Результаты исследования функциональных показателей у больных обеих групп до и после лечения приведены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, наиболее существенные, значимые изменения функциональных показателей произошли только у больных основной группы. Так острота зрения повысилась на 0,17 (0,09) до 0,28 (0,16), т.е. на 39%, суммарное поле зрения рас-

ширилось с 17% – от 337,2° (23,5) до 405,8° (30,2), ПЭЧФ понизился на 22% – от 135,3 мкА (21,6) до 110,6 мкА, КЧИМФ повысилась от 29,7 (8,2) Гц до 38,2 (9,1) Гц (на 23%). Средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки у больных обеих групп не изменилась и составила 69,3 (16,8) мкм в основной и 73,2 (19,3) мкм в контрольной группах.

Под влиянием проведенного лечения функциональные показатели контрольной группы больных значимо не изменились.

Отдаленные результаты проведенной медикаментозной терапии удалось проследить у 18 больных основной и у 15 больных контрольной групп в сроки 6-8 месяцев, которые представлены в таблице 2.

Из таблицы следует, что функциональные показатели в основной группе больных значимо не изменились, что свидетельствует о стабилизации глаукоматозного процесса. В то же время у больных контрольной группы отмечено значимое ухудшение показателей: понижение остроты зрения от 0,17 (0,11) до 0,12 (0,008) – на 41%, сужение поля зрения от 382,8 (22,1) до 338,9° (17,4) – на 13%, повышение ПЭЧФ от 135,2 (21,6) до 155,7 (22,4) мкА – на 14%, понижение КЧИМФ от 34,6 (16,3) до 30,2 (15,6) Гц – на 15%.

Следует особо подчеркнуть, что в основной группе больных средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки была сохранена на протяжении всего срока наблюдения, хотя и отмечались незначительное уменьшение на 3% от 70,2 (19,3) мкм до 68,1 (17,2) мкм, ($p > 0,05$). В контрольной группе потеря перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки была значительно существеннее: средняя их толщина к окончанию наблюдения оказалась сниженной от 71,4 (15,6) до 62,8 (14,1) мкм – на 8,6 мкм, т.е. на 14% ($p < 0,01$).

Полученные результаты свидетельствуют о стабилизации глаукоматозного процесса у больных основной группы.

Таблица 1. Изменение функциональных показателей зрительного анализатора у больных посттравматической глаукомой под влиянием медикаментозного лечения М (SD) (n – количество глаз)

Функциональные показатели	Основная группа (n=23)		Контрольная группа (n=21)		Уровень значимости (p)	
	1. До лечения	2. После лечения	3. До лечения	4. После лечения		
Острота зрения	0,17 (0,09)	0,28 (0,17)	0,15 (0,11)	0,19 (0,13)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$	$p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
Поле зрения, °	337,2 (23,5)	405,8 (30,2)	351,8 (24,8)	378,5 (29,1)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$	$p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$
ПЭЧФ, мкА	135,3 (21,6)	110,6 (15,3)	140,3 (26,2)	130,5 (17,9)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$	$p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$
КЧИМФ «1,5», Гц	29,7 (8,2)	38,2 (9,1)	32,3 (9,6)	35,8 (12,4)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} > 0,05$	$p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} > 0,05$

Таблица 2. Изменение функциональных показателей зрительного анализатора у больных постuveальной глаукомой в отдаленные сроки наблюдения М (SD) (n – количество глаз)

Функциональные показатели	Основная группа (n=18)		Контрольная группа (n=15)		Уровень значимости (p)	
	1. До лечения	2. После лечения	3. До лечения	4. После лечения		
Острота зрения	0,25 (0,08)	0,22 (0,12)	0,17 (0,11)	0,12 (0,08)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$	$p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$
Поле зрения, °	412,6 (30,2)	405,2 (25,6)	382,8 (22,1)	338,9 (17,4)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$	$p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
ПЭЧФ, мкА	115,8 (14,3)	110,3 (17,6)	135,2 (21,6)	155,7 (22,4)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$	$p_{2-4} < 0,01$ $p_{3-4} < 0,05$
КЧИМЧФ «1,5», Гц	37,4 (9,3)	68,1 (17,2)	34,6 (16,3)	30,2 (15,6)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$	$p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
RNFL, μm	70,2 (19,3)	68,1 (17,2)	71,4 (15,6)	62,8 (14,1)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$	$p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$

Выводы

1. Включение в комплексную терапию больных постuveальной глаукомой лекарственного средства, состоящего из пиримидиновых нуклеотидов – цитидин-5-монофосфатной кислоты (ЦМФ) и уридин-5-трифосфатной кислоты (ЦТФ), способствовало повышению остроты зрения на 39%, расширению суммарного поля зрения на 17%, понижению ПЭЧФ на 22%, повышению КЧИМЧФ – на 23%

2. Результаты отдаленных наблюдений свидетельствуют о стабилизации глаукоматозного процесса на протяжении 6-8 месяцев, которые подтверждаются повышением проводимости по волокнам зрительного нерва (по данным ПЭЧФ), улучшением функционального состояния папилломакулярного пучка (по данным КЧИМЧФ), сохранением средней толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки.

3. Применение содержащего пиримидиновые нуклеотиды препарата может явиться перспективным направлением нейропротекторной терапии постuveальной глаукомы.

Литература

- Алексеев В.Н. Применение ретиналамина у больных первичной открытоугольной глаукомой / В. Н. Алексеев, Н. В. Козлова // Глаукома. – 2013. – №1. – С.49-52.
- Астахов Ю. С. Результаты применения ретиналамина у больных первичной открытоугольной глаукомой / Ю. С. Астахов, Е. В. Бутин, Н. В. Морозова и др. // Глаукома. – 2016. – №2. – С.43-47.
- Егоров Е. А. Нейропротекторная терапия глаукомы / Е. А. Егоров, А. Е. Егоров, А. Ю. Брежнев. – М.: 2012. – 10 с.
- Егоров Е. А. Эффективность применения ретиналамина у пациентов с компенсированной первичной открытоугольной глаукомой / Е. А. Егоров, Т. Е. Егорова, Ю. Т. Шрамко // Клиническая офтальмология. Репринт. 2016. – 2016. – С. 3-7.
- Жабоедов Г. Д. Особенности диагностики глаукомы по данным Хейдельбергского ретинального тонографа / Г. Д. Жабоедов, А. В. Куроедов, Г. Я. Пархоменко и др. // Офтальмол. журн. – 2008. – №6. – С.9-15.
- Жазыкбаева К. Т. Эффективность перапарта Нуклео ЦМФ Форте в нейропротекторном лечении глаукомы / К. Т. Жазыкбаева, А. Н. Жестанбаева, З. А. Джуматаева // Междунар. центр охраны зрения. Репринт, 2016. – С.1-5.
- Зайцева Н. С. Увеиты // Н. С. Зайцева, Л. А. Кацнельсон. – М.: Медицина, 1984. – 320 с.
- Кашинцева Л. Т. Вторичная глаукома и гипертензия при увеитах и увеопатиях / Л. Т. Кашинцева // Офтальмол. журн. – 1993. – №5-6. – С.257-261.
- Козлова Н. В. Применение препарата ретиналамин у больных с ПОУГ / Н. В. Козлова // V Российский общенациональный офтальмол. форум, 3-5 октября 2012. – Сб. науч. трудов. – М., 2012. – С. 67-68.
- Нероев В. В. Выполнение целевой программы «Ликвидация устранимой слепоты, связанной с глаукомой» // В. В. Нероев, О. А. Киселева, Л. В. Якубова // V Российский общенациональный офтальмол. форум, 3-5 октября 2012. – Сб. науч. трудов. – М., 2012. – С. 19-26.
- Нестеров А. П. Глаукома // А. П. Нестеров. – М.: Медицина, 1995. – 255 с.
- Панченко М. В. Патогенетичне обґрунтування корекції метаболічних, імунологічних і нейрогормональних порушень в лікуванні хворих на ускладнені форми увеїтів: Автореф. дис. ... док.мед.наук: спец. 14.01.18 / М. В. Панченко – Одеса, 2004. – 37 с.
- Рыков С. А. Диагностика и лечение глаукомы / С. А. Рыков, И. В. Шаргородская, И. И. Бакбардина и др. – Киев, 2014. – 71 с.
- Савко В. В. Ефективність патогенетичного орієнтованих методів лікування рецидивуючих увеїтів: Автореф. дис. ... док.мед.наук: спец. 14.01.18 / В. В. Савко – Одеса, 1993. – 27 с.
- Хавинсон В. Х. Предварительные результаты применения пептидных биорегуляторов у больных диабетической ретинопатией / В. Х. Хавинсон, С. В. Трофимова, В. М. Хоканен // Офтальмол. журн. – 1998. – №5. – С.393-398.
- Wattig B. Acceleration of nerve and muscle regeneration by administration of nucleotides – electrophysiological and morphometrical investigations / B. Wattig, G. Schalow, M. Madanss et al. // Acta Histochem. Suppl. – 1992. – Vol.42. – P.333-339.

Поступила 15.12.2017

Ефективність нейропротекторного лікування постувеальної вторинної глаукоми піримідиновими нуклеотидами

Савко В. В., Савко В. В. (молодший)

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»; Одеса (Україна)

Актуальність. Одним з найбільш важких ускладнень увеїтів є розвиток вторинної глаукоми, яка спостерігається у 18-38% хворих. Глаукомний процес характеризується прогресуючою оптичною нейропатією зорового нерва. Недостатня ефективність нейропротекторної терапії обумовлює пошук нових лікарських засобів, які спроможні стабілізувати глаукомний процес.

Мета: вивчити ефективність нейропротекторного лікування постувеальної вторинної глаукоми піримідиновими нуклеотидами.

Матеріал і методи. Клінічні дослідження проведені у 23 хворих (23 ока), у комплексному нейропротекторному лікуванні яких був застосований прямий нейропротектор – препарат Нуклео Ц.М.Ф. Форте, що складається з двох піримідинових нуклеотидів: цитидин-5-монофосфатної кислоти і уридин-5-трифосфатної кислоти. Його вводили по 2,0 мл внутрішньом'язово впродовж 10 днів, в подальшому

– внутрішньо по 2 капсули 2 рази на добу впродовж 20 днів. Контрольну групу склали 21 хворий (21 око), в лікуванні яких цей препарат не застосовувався. Всім хворим проведені візометрія, периметрія, визначення ПЕЧФ і КЧІМФ, оптична когерентна томографія.

Результати. Під впливом проведеного лікування функціональні показники покращилися тільки у хворих основної групи: підвищення гостроти зору на 39%, розширення поля зору на 17%, зниження ПЕЧФ на 22%, підвищення КЧІМФ – на 23%. Віддалені результати свідчать про стабілізацію глаукомного процесу, що підтверджується збереженням середньої товщини перипапільярного шару нервових волокон сітківки.

Висновок. Включення препарату, що містить піримідинові нуклеотиди, в комплексну терапію постувеальної глаукомної оптичної нейропатії дозволяє покращити функціональний стан зорового аналізатора і сприяє стабілізації глаукомного процесу впродовж 6-8 місяців.

Ключові слова: постувеальна вторинна глаукома, функціональні показники зорового аналізатора, оптична когерентна томографія