

СЕМАКС В ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМАТОЗНОЙ ОПТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С НОРМАЛИЗОВАННЫМ ОФТАЛЬМОТОНУСОМ

**Н. И. Курышева, А. А. Шпак, Е. Э. Иойлева, Л. И. Галантер,
Н. Д. Нагорнова, Н. Ю. Шубина, Н. Н. Слышалова**

*Кафедра глазных болезней (зав. - канд. мед. наук В. П. Артамонов)
Ивановской государственной медицинской академии,
ГУМНТК "Микрохирургия глаза" (и. о. ген. дир. - проф. Л. Ф. Линник), Москва*

SEMAX IN THE TREATMENT OF GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH NORMALIZED OPHTHALMIC TONE

**N. I. Kurysheva, A. A. Shpak, Ye. E. Ioileva, L. I. Galanter,
N. D. Nagornova, N. Yu. Shubina, N. N. Slyshalova**

A complex of neuroprotective therapy, including a new Russian neuropeptide Semax, was used in the treatment of glaucoma patients with normalized ophthalmic tone. Electrophysiological and computer methods of examination demonstrated the advantages of new therapy over traditional neuroprotective treatment for glaucoma. The efficiency is due to pathogenetic activity of Semax possessing both neuroprotective and neurotrophic effects.

Неудовлетворенность в результатах лечения нестабилизированной первичной открытоугольной глаукомы с нормализованным внутриглазным давлением (ВГД) диктует необходимость поиска новых направлений терапии. Несмотря на то, что в отдельных публикациях приводятся данные о высокой эффективности того или иного способа лечения [3,6, 11], в целом проблема далека от решения. Согласно современным представлениям, в патогенезе глаукоматозной оптической нейропатии (ГОН) много общего с хронической ишемией головного мозга [5, 14, 15]. В последние годы значительный успех в лечении ишемических неврологических заболеваний достигнут благодаря использованию нового отечественного неuropeптида "Семакс" [10]. Этот препарат разработан под руководством акад. И. П. Ашмарина учеными ИМ Г РАН и МГУ [1, 2].

В офтальмологии Семакс впервые с успехом был применен для лечения оптических невритов различной этиологии, а также некоторых форм атрофии зрительного нерва [12]. Наряду с интраназальным применением препарата авторы обосновали целесообразность его назначения в виде эндоназального электрофореза.

Цель работы

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности Семакса в лечении ГОН у больных с нормализованным офтальмотонусом.

Методы

Под наблюдением находились 142 больных с первичной открытоугольной глаукомой, ВГД которых было нормализовано с помощью антиглаукоматозной операции, выполненной в сроки от 2 нед. до 1 мес. до начала лечения. Больные были в возрасте от 46 до 73 лет (70 мужчин, 72 женщины). Пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й группе (62 пациента) лечение осуществлялось, согласно разработанной нами ранее схеме [8], включавшей назначение Семакса в виде 10 сеансов эндоназального электрофореза, а далее его интраназального закапывания 2 раза в день в течение 21 дня параллельно с базисной терапией (инъекции в течение 10 дней: внутримышечно витамина В₁₂, парабульбарно трентала, эмоксипина, тауфона; внутрь: аспирин, коринфар, антиоксикапс). Во 2-й группе (группе

сравнения) 50 пациентов получали только базисную терапию, не отличавшуюся от таковой у больных 1-й группы. 3-ю группу (контрольную) составили 30 больных, которым в силу различных причин нейропротективное лечение не проводилось.

Помимо обычных методов офтальмологического обследования, регистрировали зрительные вызванные потенциалы мозга на реверсивный шахматный паттерн (предъявлялись стимулы 20, 60 и 100'). Измеряли пиковую латентность и амплитуду пиков P100и N145.

Наряду с кинетической световой периметрией (периметр фирмы "Carl Zeiss, Jena", Германия) осуществляли статическую компьютерную периметрию на анализаторе "Field Analyzer" фирмы "Humphrey" (Германия) и цветовую компьютерную кампиметрию с помощью программного автоматизированного комплекса "Окуляр".

Состояние головки зрительного нерва (ГЗН) оценивали методом компьютерного колориметрического анализа фотоизображений, полученных при использовании фундус-камеры "Carl Zeiss" и цифровой фотокамеры "Kodak". Метод основан на сопоставлении изменений цвета ГЗН в динамике [13].

Для исследования местной гемодинамики определяли реографический коэффициент на приборе "Рео-Спектр-3 (фирма "Нейрософт", Россия) и линейную скорость кровотока в глазничной артерии путем ультразвуковой доплерографии на приборе PC-DOP-842 фирмы "SciMed" (Англия). Использовали датчики частотой 8,4 и 2 МГц.

Агрегационные свойства эритроцитов (показатель агрегации) исследовали методом микроскопирования в камере Горяева с помощью светового микроскопа ТУР TVO 6/50 (Россия) путем подсчета количества свободных эритроцитов и их агрегатов [9].

Указанные обследования проводили до начала лечения, через 10 дней, 1 мес. и 0,5 года.

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета стандартных статистических компьютерных программ.

Таблица 1.

Исходные клиничко-функциональные показатели у больных глаукомой при различных видах нейропротективного лечения

| Стадия глаукомы | Группа больных | Острота зрения | СГПЗ | ЧДПЗ | AP100 на стимул 20', мкВ | Пороги на цвета по данным цветовой кампиметрии («Окуляр») | | |
|-----------------|--------------------|----------------|--------------|------------|--------------------------|---|------------|------------|
| | | | | | | красный | зеленый | синий |
| Начальная | Основная (n=20) | 0,85 ± 0,04 | 511 ± 12,3 | 6,0 ± 2,2 | 6,0 ± 1,9 | 8,1 ± 1,5 | 6,3 ± 0,9 | 10,1 ± 0,7 |
| | Сравнения (n=15) | 0,91 ± 0,13 | 520 ± 9,8 | 5,8 ± 1,9 | 5,9 ± 0,3 | 7,9 ± 2,3 | 6,9 ± 1,9 | 9,8 ± 1,2 |
| | Контрольная (n=10) | 0,87 ± 0,08 | 500 ± 10,3 | 6,2 ± 0,3 | 6,1 ± 1,1 | 8,0 ± 1,7 | 6,1 ± 0,8 | 10,4 ± 0,9 |
| Развитая | Основная (n=46) | 0,79 ± 0,02 | 380,5 ± 9,8 | 9,4 ± 3,5 | 4,9 ± 2,1 | 14,1 ± 1,4 | 8,7 ± 1,2 | 17,8 ± 1,2 |
| | Сравнения (n=30) | 0,86 ± 0,07 | 374,7 ± 10,6 | 9,8 ± 2,1 | 5,1 ± 1,9 | 14,8 ± 2,1 | 8,4 ± 0,9 | 18,3 ± 0,9 |
| | Контрольная (n=10) | 0,81 ± 0,08 | 389,5 ± 9,0 | 9,6 ± 1,8 | 4,7 ± 2,2 | 13,7 ± 2,3 | 8,2 ± 1,1 | 17,5 ± 0,4 |
| Далеко зашедшая | Основная (n=54) | 0,19 ± 0,03 | 210,0 ± 11,4 | 19,5 ± 2,3 | 3,1 ± 1,8 | 25,2 ± 1,1 | 16,8 ± 2,3 | 34,2 ± 1,5 |
| | Сравнения (n=35) | 0,23 ± 0,05 | 215,0 ± 13,7 | 21,2 ± 1,4 | 2,9 ± 0,9 | 25,8 ± 2,2 | 15,9 ± 1,9 | 34,5 ± 1,7 |
| | Контрольная (n=18) | 0,21 ± 0,02 | 220,0 ± 12,4 | 19,1 ± 0,8 | 2,7 ± 1,3 | 24,6 ± 1,8 | 17,0 ± 1,1 | 33,2 ± 1,8 |

Примечание: Здесь и в табл. 2: СГПЗ — суммарные границы поля зрения в градусах по 8 меридианам, ЧДПЗ - число дефектов поля зрения по данным статической периметрии. Различия по всем исходным показателям между группами статистически недостоверны.

Результаты и обсуждение

Распределение больных по стадиям и результаты исходных клинико-функциональных обследований представлены в табл. 1, динамика функциональных показателей к окончанию курса лечения - в табл. 2.

Во всех группах больных наблюдалось улучшение изучаемых параметров, однако достоверно более значимые изменения были получены у пациентов, в комплекс лечения которых был включен Семакс (см. табл. 2). Анализ показал, что у этих больных (особенно в продвинутые стадии заболевания) через 1 мес. после начала лечения ряд функциональных показателей, отражающих состояние зрительного нерва (количество относительных и абсолютных дефектов в центральном поле зрения, суммарные границы периферического поля зрения, а также цветовая чувствительность), существенно улучшились по сравнению с таковыми у пациентов, получавших только базисную терапию.

Важно подчеркнуть, что в целом достигнутое в ходе лечения улучшение функциональных показателей удерживалось значительно дольше у больных, лечившихся Семаксом (в среднем до 5 мес), в то время как у больных группы сравнения стабилизация зрительных функций наблюдалась, как правило, не более 3 - 4 мес. В контрольной группе также было достигнуто улучшение некоторых функциональных показателей (см. табл. 2).

Таблица 2.

Динамика функциональных показателей к окончанию лечения в зависимости от вида нейротропной терапии и стадии глаукомы

| Стадия глаукомы | Группа больных | Острота зрения | СГПЗ | ЧДПЗ | АР100 на стимул 20', мкВ | Пороги на цвета по данным | | |
|------------------------|-------------------------|----------------|---------------|----------------|--------------------------|---------------------------|---------------|----------------|
| | | | | | | красный | зеленый | синий |
| Начальная | Основная (1; n = 20) | 0,03 ± 0,02 | 7,9 ± 4,8 | -5,6 ± 1,3*** | 2,1 ± 0,9** | -4,2 ± 0,8*** | -3,5 ± 0,7*** | -4,0 ± 1,1*** |
| | Сравнения (2; n = 15) | 0,04 ± 0,03 | 6,8 ± 4,9 | -2,9 ± 1,2** | 2,2 ± 1,3 | -2,3 ± 1,7 | -1,8 ± 0,9 | -2,1 ± 1,7 |
| | Контрольная (3; n = 10) | 0,03 ± 0,02 | 6,0 ± 4,1 | -2,6 ± 1,8 | 1,0 ± 0,8 | -1,6 ± 0,8 | -0,9 ± 0,7 | -1,2 ± 1,0 |
| p₁₋₂ | | | | < 0,05 | | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 |
| p₁₋₃ | | | | < 0,05 | < 0,05 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| p₂₋₃ | | | | | < 0,05 | < 0,1 | < 0,05 | < 0,1 |
| Развитая | Основная (4; n = 46) | 0,04 ± 0,03 | 48,9 ± 4,1*** | -5,8 ± 1,3*** | 3,8 ± 1,9* | -4,8 ± 1,1*** | -3,9 ± 1,8* | -10,1 ± 2,3*** |
| | Сравнения (5; n = 30) | 0,03 ± 0,02 | 36,4 ± 3,7*** | -3,4 ± 1,2** | 2,9 ± 1,9 | -1,9 ± 0,9* | -2,0 ± 1,3 | -6,2 ± 1,2*** |
| | Контрольная (6; n = 10) | 0,01 ± 0,008 | 6,9 ± 3,7 | -0,9 ± 0,3*** | 1,1 ± 0,8 | -1,3 ± 1,1 | -1,1 ± 0,9 | -3,8 ± 1,9* |
| p₄₋₅ | | | < 0,05 | < 0,001 | < 0,05 | < 0,01 | < 0,05 | < 0,001 |
| p₄₋₆ | | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,01 | < 0,001 |
| p₅₋₆ | | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,2 | < 0,05 | < 0,01 |
| Далеко зашедшая | Основная (7; n = 54) | 0,11 ± 0,03*** | 51,9 ± 3,6*** | -11,6 ± 2,6*** | 2,5 ± 1,2** | -9,8 ± 2,4*** | -5,6 ± 1,2** | -10,4 ± 1,1*** |
| | Сравнения (8; n = 35) | 0,07 ± 0,04 | 20,1 ± 5,8*** | -6,0 ± 1,2*** | 1,9 ± 1,1 | -5,3 ± 3,8 | -2,8 ± 1,9 | -5,1 ± 2,5* |
| | Контрольная (9; n = 18) | 0,01 ± 0,009 | 9,0 ± 2,3*** | -1,3 ± 1,1 | 0,9 ± 0,7 | -1,12 ± 0,9 | -0,8 ± 0,5 | -1,3 ± 0,9 |
| p₇₋₈ | | < 0,001 | < 0,001 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,001 | < 0,01 | < 0,01 |
| p₇₋₉ | | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |
| p₈₋₉ | | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 | < 0,01 | < 0,001 | < 0,001 |

Примечание. При анализе ЧДПЗ в начальную стадию глаукомы оценивали число относительных дефектов, в остальные стадии — абсолютных. Звездочки - достоверность изменений показателей по сравнению с исходными данными внутри каждой группы: одна - $p < 0,05$, две - $p < 0,01$, три - $p < 0,001$.

Однако большинство из них достоверно не отличалось от исходных. В целом, положительная динамика была значительно менее выражена, чем в первых 2 группах, и удерживалась непродолжительно (не более 1 мес.). Это свидетельствует о том, что сама по себе антиглаукоматозная операция, хотя и приводит к снижению ВГД, а следовательно, к декомпрессии зрительного нерва и к повышению перфузионного давления в сосудах глаза, однако не оказывает достаточного влияния на восстановление нормального функционирования аксонов ганглионарных клеток сетчатки.

Как справедливо отмечала Т. А. Бирич [3], при нормализации ВГД в послеоперационном периоде улучшение микроциркуляции диска зрительного нерва и сетчатки наступает только у 60% больных, а у 40% она остается без изменений или снижается. Улучшение глазной микроциркуляции принято считать одним из приоритетных направлений в лечении ГОН.

В целом, признаки улучшения микроциркуляции были получены в обеих группах больных, получавших нейропротекторное лечение. Параметры, характеризующие реологические свойства крови и глазную гемодинамику, в обеих группах не различались, поэтому ниже приводятся суммарные данные в основной группе и группе сравнения.

Отмечено уменьшение показателя агрегации эритроцитов с $1,31 \pm 0,08$ до $1,18 \pm 0,08$ ($p < 0,05$) при развитой глаукоме, и с $1,53 \pm 0,12$ до $1,39 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) при далеко зашедшей стадии заболевания; повышение линейной скорости кровотока в глазничной артерии с $10,1 \pm 2,1$ до $13,8 \pm 0,8$ ($p < 0,05$), что, однако, наблюдалось только при развитой глаукоме; повышение реографического коэффициента в среднем с $1,32 \pm 0,17$ до $1,98 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) при начальной и развитой глаукоме, и с $1,11 \pm 0,13$ до $1,58 \pm 0,18$ ($p < 0,05$) при далеко зашедшей стадии. В контроле показатель агрегации эритроцитов, линейная скорость кровотока и реографический коэффициент не менялись.

Полученные результаты, свидетельствующие об улучшении глазной микроциркуляции в первых 2 группах больных, можно объяснить включением в комплекс терапии таких препаратов, как коринфар и трентал [7, 11].

Нам не удалось получить достоверных данных о влиянии Семакса на глазную микроциркуляцию. По-видимому, существуют какие-либо иные механизмы, обеспечивающие его нейропротективное действие. В литературе имеются данные, объясняющие эти механизмы. Во-первых, как показали результаты экспериментальных исследований, Семакс оказывает выраженное протекторное действие в отношении развития геморрагического шока [1]. Результаты клинических испытаний, проведенных на кафедре неврологии и нейрохирургии № 1 РГМУ [10], показали, что Семакс, выступая в роли иммуномодулятора, способен активировать продукцию противовоспалительных цитокинов, действие которых уменьшает выраженность воспалительных постишемических повреждений нервной ткани. Это действие семакса представляется весьма существенным в лечении ГОН. Результаты недавних исследований показали участие воспаления в механизме повреждающего действия глутамата и пероксинитрита (продукта взаимодействия оксида азота с супероксид-анионом) на ганглионарные клетки сетчатки при глаукоме [14].

Во-вторых, как следует из результатов экспериментальных наблюдений, Семакс оказывает влияние на пластичность нейронов, а следовательно, и их выживаемость, что позволяет заключить, что нейропротективное действие препарата состоит в регуляции уровня экспрессии ряда нейротрофических факторов, в частности фактора роста нерва и нейротрофического фактора мозга [4]. Последний, как было установлено, способствует выживаемости ганглионарных клеток сетчатки и их аксонов при глаукоме [14].

Следует отметить, что нарушения зрения при поражении зрительного нерва первоначально обусловлены не столько выраженностью морфологических изменений в нем, сколько длительным угнетением функционального состояния нервных волокон по типу парабиоза. Если нарушение обмена веществ в волокне становится необратимым, оно подвергается дегенерации и атрофии. На отдельных этапах развития заболевания могут выявляться как интактные волокна, так и волокна на разных стадиях поражения, что связано со сложной системой ветвления сосудов в строме зрительного нерва. Очевидно, эти волокна и являются точкой приложения действия нейропептидов.

Важно подчеркнуть, что Семакс, как и другие препараты, составившие базисную терапию, не устраняет ключевых моментов патогенеза ГОН, которые еще предстоит выяснить. Этим, по-видимому, объясняется тот факт, что через 0,5 года все исследуемые параметры приходили к исходным, что требовало повторения курса лечения.

В целом, проведенное исследование обосновывает принцип комплексного подхода к нейропротекторному лечению первичной глаукомы, важное место в котором должны занимать средства нейротрофического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарин И. П., Левицкая Н. Г., Каменский А. А., Мясоедов Н. Ф. // *Вопр. фармакотер.* — 1997. — № 4. — С. 32—33.
2. Ашмарин И. П., Незавибатько В. Н., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. // *Журн. высш. нервн. деят.* — 1997. — Т. 47, вып. 2. - С. 420-430.
3. Бирич Т. А. Ишемические процессы диска зрительного нерва в патогенезе, диагностике и лечении первичной открытоугольной глаукомы: Автореф. дис...д-ра мед. наук. — М, 1987.
4. Гривенников И. А., Долотов О. В., Гольдина Ю. И. // *Молекул. биол.*, - 1999. - Т. 33, № 1. - С. 120-126.
5. Гусев Е. И. // *Журн. неврол. и психиатр.* — 1999. — № 2.- С. 65-70.
6. Егоров В. В., Сорокин Е. Л., Смолякова Г. П. // *Вестн. офтальмол.* — 2000. - № 4. — С. 3—5.
7. Елисеева Т. О., Свирин А. В., Бишеле Н. А., Бродская М. В. // Там же. — № 1. — С. 33—36.
8. Курышева Н. И., Иойлева Е. Э., Шпак А. А. и др. // *Новые технологии микрохирургии глаза.* — Оренбург, 2000. — С. 82-86.
9. Мчедлишвили Г. И. Микроциркуляция крови. — Л., 1989.
10. Мясоедов Н. Ф., Скворцова В. И., Насонов Е. Л. и др. // *Журн. неврол. и психиатр.* — 1999. -№5. - С. 15—19.
11. Позняк Н. И., Ковшель И. Л., Григорович И. Л. и др. // *Вестн. офтальмол.* — 1998. — № 3. — С. 5—6.
12. Полуниин Г. С., Нуриева С. М., Баяндин Д. Л. и др. // Там же. -2000. -№ I. -С. 15-18.
13. Федоров С. П., Линник Л. Ф., Иойлева Е. Э. и др. Способ диагностики патологии зрительного нерва. — Пат. №2134054 от 10.08.99.
14. Osborne N., Ugarte M., Chao M. et al. // *Surv. Ophthalmol.* —1999. - Vol. 43, N 1. - P. 102-128.
15. Schwartz M., Yoles E. // *Eur. J. Ophthalmol.* - 1999. - Vol. 9,N 1. - P. 9-11.