УДК 612.819.2:616.832-004.2:615.216.84

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «КОРТЕКСИН®» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЧАСТИЧНОЙ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Ионкина И.В., Ковтун О.П.

ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», ГОУ ВПО Росздрава «Уральская государственная медицинская академия», Екатеринбург

Среди патологии зрительного нерва оптические невриты встречаются в 30–40% случаев. Большинство исследователей считают, что у 80% больных оптический неврит может быть первым, а иногда и единственным проявлением рассеянного склероза, при этом в 13% случаев оптический неврит возникает уже на фоне общей клиники рассеянного склероза. В настоящее время рассеянный склероз рассматривается не только как демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, но и как нейродегенеративное заболевание. Применение препаратов, обладающих нейротрофическим, антиоксидантным эффектом, проникающих через гематоэнцефалический барьер, является важным компонентом патогенетической терапии различных поражений центральной нервной системы, в том числе и рассеянного склероза. В отличие от большинства заболеваний пациенты с рассеянным склерозом могут быть выявлены на начальных стадиях заболевания, что способствует раннему началу и снижению нейродегенеративных процессов, приводящих к прогрессированию заболевания и инвалидности пациента.

Ключевые слова: рассеянный склероз, оптический неврит, нейротрофические препараты.

APPLICATION OF THE "CORTEXIN" FOR TREATMENT OF PARTIAL OPTIC NERVE ATROPHY IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Ionkina I.V., Kovtun O.P.

Among the pathologies of the optic nerve optical neuritis occur in 30-40% of cases. Most researchers believe that 80% of patients it can be the first and sometimes the only manifestation of MS, while 13% of cases, it arises on the background of general clinics multiple sclerosis. Currently, multiple sclerosis is considered not only as a demyelinating disease of the central nervous system, but also as a neurodegenerative disease. The use of drugs with neurotrophic, antioxidant effect, which penetrate through the blood-brain border is an important component of the pathogenetic therapy of various lesions of the central nervous system, including multiple sclerosis. Unlike most diseases, patients with multiple sclerosis may be identified in the initial stages of the disease, which contributes to early onset and reduce the neurodegenerative processes that lead to progression of disease and disability patient.

Keywords: multiple sclerosis, optical neuritis, neurotrophic preparation

Распространенность рассеянного склероза (РС) – хронического заболевания центральной нервной системы (ЦНС) растет во многих странах мира, что связано не только с увеличением продолжительности жизни больных, но и с очевидным ростом заболеваемости. Болезнь, как правило, поражает лиц молодого и среднего возраста. В последние годы РС стал чаще

выявляться, что, возможно, связано с улучшением ранней диагностики и появлением магнитно – резонансной томографии, электрофизиологических исследований [5,11].

Среди патологии зрительного нерва (ЗН) оптические невриты (ОН) встречаются в 30–40% случаев. Большинство исследователей считают, что у 80% больных ОН может быть первым, а иногда и единственным проявлением РС, при этом в 13% случаев ОН возникает уже на фоне общей клиники РС [8,9]. Особенностью ОН при РС является разрушение миелина – особого типа плазматических мембран, формирующих оболочку вокруг аксонов. Снижение зрения при ОН вызвано возникновением блока проводимости. Задержка проведения, выявляемая при помощи зрительно – вызванных потенциалов (ЗВП), может возникать раньше клинических проявлений. В дальнейшем, в результате возникшей ишемии, компрессии и воздействия токсических продуктов, происходит разрушение аксонов, что приводит к возникновению частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) у 35–50% больных.

Е.А. Егоров, Ю.С. Астахов, Т.В. Ставицкая (2004) отмечают, что ткани глаза, особенно те, которые отвечают за **зрительные** функции, хорошо изолированы от системного кровообращения множеством барьеров, обеспечивающих высокую степень отбора растворимых веществ. При системном **применении** в среднем около 0,01 – 0,07% введенной дозы лекарства достигает тканей глаза [10].

Ряд авторов проводили сравнительные исследования эффективности воздействия на глаз лекарств при введении их разными способами [1,2,6,15]. Так, при анализе концентрации **препаратов** в тканях глаза после перорального, внутримышечного и внутривенного введения более эффективным оказалось внутривенное введение [B.J. Curtin, 1987]. Сравнение концентрации **препаратов** в тканях глаза при внутривенном и субконъюнктивальном способе введения выявило, что концентрация выше при субконъюнктивальном введении [4,7].

В настоящее время РС рассматривается не только как демиелинизирующее заболевание ЦНС, но и как нейродегенеративное заболевание. Единого взгляда на патогенез РС нет. Известно, что заболевание опосредовано миелин – реактивными Т – клетками, принадлежащими к Т – хелперам 1 – го типа, то есть к подтипу СД 4+ Т-клеток, продуцирующему провоспалительные

цитокины: интерферон – γ, фактор некроза опухоли α, интерлейкин – 2. В начале обострения РС происходит системная активация Т – хелперов, которые в результате приобретают способность проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Проникнув в мозг, они распознают антигены миелина, получают дополнительный активационный сигнал, продуцируют хемокины и таким образом привлекают и активируют макрофаги и микроглию – эффекторы демиелинизации и аксонального повреждения. Наблюдается избирательная очаговая деструкция миелина волокон белого вещества при относительной сохранности большинства аксонов, однако при продолжительном и тяжелом течении заболевания часть аксонов подвергается полному распаду. Поражение все большего числа аксонов в ходе повторных обострений ведет к накоплению стойкого неврологического дефицита и прогрессированию заболевания. Существенное значение в развитии нейродегенерации при РС и других заболеваниях ЦНС имеет оксидантный стресс и локально продуцируемые продукты перекисного окисления, тесно связанные с активностью иммунопатологического процесса. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована роль увеличения продукции свободных радикалов и/или снижения антиоксидантной защиты мозга как одного из возможных механизмов повреждения ткани при рассеянном склерозе. Гиперпродукция свободных радикалов приводит к разрушению клеточных мембран.

Применение препаратов, обладающих нейротрофическим, антиоксидантным эффектом, проникающих через ГЭБ, является важным компонентом патогенетической терапии различных поражений центральной нервной системы, в том числе и РС [12]. В отличие от большинства нейродегенеративных заболеваний пациенты с РС могут быть выявлены на начальных стадиях заболевания, что способствует раннему началу модифицирующей течение заболевания терапии и снижению нейродегенеративных процессов, приводящих к прогрессированию заболевания и инвалидности пациента.

В качестве препарата, обладающего нейропротекторными свойствами, был выбран кортексин. Чрезвычайно важным вопросом при назначении нейропротекторной терапии является способность препарата проникать через ГЭБ. Кортексин представляет собой

лиофилизат, содержащий низкомолекулярные активные нейропептиды и L-аминокислоты, молекулярный вес которых не превышает 10000 дальтон, что достаточно для проникновения через ГЭБ. Он обладает тканеспецифическим многофункциональным действием на головной мозг, что проявляется в метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции, нейротрофической активности. Повышает эффективность энергетического метаболизма клеток мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка. Кортексин регулирует процессы перекисного окисления липидов в клетках головного мозга, снижает образование свободных радикалов кислорода, таких как супероксид и оксид азота, которые вырабатываются клетками воспаления и опосредуют демиелинизацию и повреждение ГЭБ путем окисления липидов и миелина. Свободные радикалы также могут играть большую роль и в процессе запуска фагоцитоза миелина макрофагами [13,14]. Препарат устраняет дисбаланс тормозных и возбуждающих аминокислот, регулирует уровень серотонина и допамина, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, восстанавливает биоэлектрическую активность, не оказывая избыточного активирующего влияния.

Цель работы: оценить эффективность нейротрофического эффекта парабульбарного введения препарата Кортексин в сочетании с симпатокоррекцией у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва при рассеянном склерозе.

Материалом исследования послужили 53 больных (94 глаза) с частичной атрофией зрительного нерва при достоверном РС, состоящих на диспансерном учете в ОКБ №1, из них - 39 женщины (73%) и 14 мужчин (27%). Возраст больных составлял от 16 до 52 лет, средний возраст - 33,4 г. Средняя продолжительность болезни составила 3,2 года и колебалась от нескольких месяцев до 10 лет. Диагноз РС устанавливался в соответствии с общепринятыми критериями [2].

Ретробульбарный неврит в дебюте заболевания отмечен у 10 больных (20,8%).

Обследование больных включало изучение жалоб, анамнеза болезни, неврологического осмотра, визометрии, осмотра глазного дна, периметрии, магнитнорезонансной томографии головного или спинного мозга, нейрофизиологического исследования (электроретинографии, зрительных

вызванных потенциалов), определения ретинальной остроты зрения (аппарат АРОЛ - 1). На основании этих данных была диагностирована **частичная атрофия** зрительного нерва.

Исследовались ретинальная острота зрения (РОЗ) и амплитуды зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВП) у больных этих подгрупп.

Курс **лечения** включал чрескожную электростимуляцию на аппарате «Симпатокор», помимо указанных физиовоздействий, производили также парабульбарные инъекции препарата «Кортексин» ежедневно в дозировке, составляющей 5 мг активного вещества на одну парабульбарную инъекцию. **Лечение** проводили в течение 10 дней. Для исследования динамики зрительных функций в течение курса **лечения** и в отдаленном периоде в качестве скрининговых использовали исследование ретинальной остроты зрения и зрительных вызванных потенциалов. Показатели определяли ежедневно до проведения лечебных воздействий в течение всего курса, а затем через 3, 10 и 30 дней по завершении лечения.

Результаты исследования.

Анализ эффективности медикаментозной терапии показал, что в результате проводимого лечения отмечается длительная стабилизация функциональных показателей. исследования эффективности различных курсов лечения больных ЧАЗН на рис.1 А и Б соответственно.

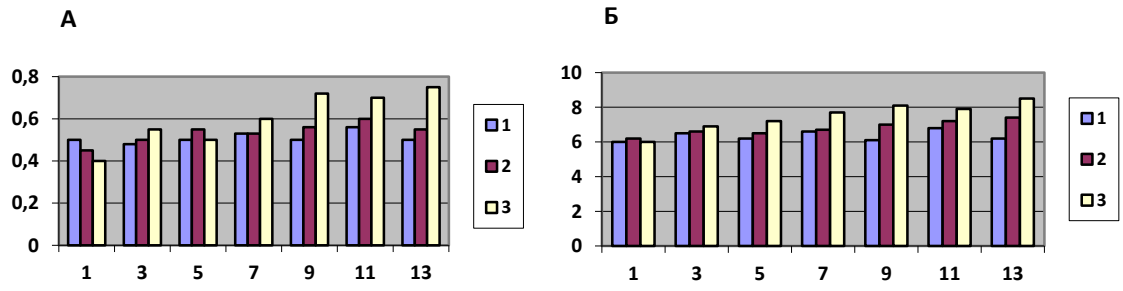


Рис.1. Динамика ретинальной остроты зрения (А) и амплитуды пика Р100 зрительных корковых вызванных потенциалов (Б) больных ЧАЗН:

1 – медикаментозная терапия, 2 – симпатокоррекция, 5 – симпатокоррекция + медикаментозная терапия.

Анализ средней динамики ретинальной остроты зрения и значений амплитуды пика Р100 зрительных корковых вызванных потенциалов у больных частичной атрофией зрительного нерва со значениями исходной остроты зрения 0,4±0,1 показал, что значения исследованных показателей в ходе лечения претерпевали ряд изменений.

В подгруппе больных, получавших только физиовоздействия (50 глаз), на третий день лечения острота зрения повышалась в среднем на 0,2, а затем на 4 и 5–й день лечения вновь снижалась до исходного уровня. На 6–й день острота зрения вновь повышалась на 0,2 – 0,3, после чего мы наблюдали стабилизацию показателя. В подгруппе больных с исходной остротой зрения 0,4±0,1, получавших, помимо физиотерапии, парабульбарные инъекции препарата «Кортексин®», динамика достоверно отличалась – снижение остроты зрения на 4-й и 5–й день лечения было незначительным, острота зрения повысилась в большей степени и с лучшим отдаленным результатом.

Амплитуда зрительных вызванных потенциалов у больных второй группы, получавших только физиотерапевтическое лечение имеет тенденцию к снижению на третий день лечения, т.е. снижение активности зрительной коры на фоне лечения предшествует транзиторному спаду ретинальной остроты зрения. У больных, получавших, помимо физиолечения, препарат «Кортексин®»(44 глаза), колебания значений амплитуды пика Р100 менее выражены. В результате фармакофизиотерапевтического лечения амплитуда пика Р100 зрительных вызванных потенциалов повышается при неизменной длительности латентного периода в несколько большей степени, чем при проведении только физиотерапии.

Резюме: Таким образом, лечение больных с частичной атрофией зрительного нерва с **применением** препарата «Кортексин®» эффективно, но исследование ежедневной динамики остроты зрения и зрительных вызванных потенциалов выявили преимущество фармакофизиотерапевтического лечения данной патологии. Учитывая современные представления, рассматривающие РС не только как демиелинизирующее, но и как нейродегенеративное заболевание, применение препаратов, обладающих нейропротекторным, нейротрофическим, антиоксидантным действием, их сочетание с иммуномодулирующей терапией представляется перспективным, требующим дальнейшего изучения направлением в терапии РС. Исходя от полученных результатов, можно сделать вывод о значительной эффективности применения препарата «Кортексин®» при патогенетической терапии различных поражений ЦНС, в том числе и РС. В отличие от большинства нейродегенеративных заболеваний пациенты с РС могут быть выявлены на

начальных стадиях заболевания, что способствует раннему началу терапии, модифицирующей течение заболевания и снижению нейродегенеративных процессов, приводящих к прогрессированию заболевания и инвалидизации пациента.

Анализ средней динамики ретинальной остроты зрения и значений амплитуды пика Р100 зрительных корковых вызванных потенциалов у больных частичной атрофией зрительного нерва со значениями исходной остроты зрения 0,4±0,1 показал, что значения исследованных показателей в ходе лечения претерпевали ряд изменений.

В подгруппе больных, получавших только физиовоздействия (50 глаз), на третий день лечения острота зрения повышалась в среднем на 0,2, а затем на 4 и 5–й день лечения вновь снижалась до исходного уровня. На 6–й день острота зрения вновь повышалась на 0,2 – 0,3, после чего мы наблюдали стабилизацию показателя. В подгруппе больных с исходной остротой зрения 0,4±0,1, получавших, помимо физиотерапии, парабульбарные инъекции препарата «Кортексин®», динамика достоверно отличалась – снижение остроты зрения на 4-й и 5–й день лечения было незначительным, острота зрения повысилась в большей степени и с лучшим отдаленным результатом.

Амплитуда зрительных вызванных потенциалов у больных второй группы, получавших только физиотерапевтическое лечение имеет тенденцию к снижению на третий день лечения, т.е. снижение активности зрительной коры на фоне лечения предшествует транзиторному спаду ретинальной остроты зрения. У больных, получавших, помимо физиолечения, препарат «Кортексин®»(44 глаза), колебания значений амплитуды пика Р100 менее выражены. В результате фармакофизиотерапевтического лечения амплитуда пика Р100 зрительных вызванных потенциалов повышается при неизменной длительности латентного периода в несколько большей степени, чем при проведении только физиотерапии.

Резюме: Таким образом, лечение больных с частичной атрофией зрительного нерва с **применением** препарата «Кортексин®» эффективно, но исследование ежедневной динамики остроты зрения и зрительных вызванных потенциалов выявили преимущество фармакофизиотерапевтического лечения данной патологии. Учитывая современные представления, рассматривающие РС не только как демиелини-

зирующее, но и как нейродегенеративное заболевание, применение препаратов, обладающих нейропротекторным, нейротрофическим, антиоксидантным действием, их сочетание с иммуномодулирующей терапией представляется перспективным, требующим дальнейшего изучения направлением в терапии РС. Исходя от полученных результатов, можно сделать вывод о значительной эффективности применения препарата «Кортексин®» при патогенетической терапии различных поражений ЦНС, в том числе и РС. В отличие от большинства нейродегенеративных заболеваний пациенты с РС могут быть выявлены на начальных стадиях заболевания, что способствует раннему началу терапии, модифицирующей течение заболевания и снижению нейродегенеративных процессов, приводящих к прогрессированию заболевания и инвалидизации пациента.

Список литературы

1. Басинский С.Н. Способ адресной доставки лекарственных препаратов в лечении дистрофических состояний глаз // Клиническая офтальмология. – 2004. – Т.5. – № 1.- С. 15-17.
2. Башкатов А.Н., Генина Э.А., Синичкин Ю.П., Кочубей В.И., Лакодина Н.А., Тучин В.В. Определение коэффициента диффузии глюкозы в склере глаза человека // Биофизика, Т. 48, № 2, С. 309–313, 2003
3. Бисага Г.Н., Головнин В.Н. Изменения чувствительности при рассеянном склерозе.// Международные медицинские обзоры.-1994. -вып. 2, №1 - С.7-10.
4. Борен К., Хафмен Д. Поглощение и рассеяние света малыми частицами / М.: Мир, 1986, 656
5. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко Д.Н. Рассеянный склероз. М: Медицина, 1997. - 464 с.
6. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Общие принципы медикаментозного лечения заболеваний глаз // Клиническая офтальмология. – 2004. – Т. 5 – № 1.- С.10 – 13.
7. Котык А., Яначек К. Мембранный транспорт / М.: Мир, 1980, 341 с.
8. МарковД.А.,ЛеоновичА.Л.Рассеянныйсклероз.-2000, 343 с.
9. Малкин М.Ф. Рассеянный склероз на Среднем Урале.: Дисс.канд.м.н. - Свердловск. - 1940.
10. Тучин В.В. Исследование биотканей методами светорассеяния // Успехи Физических Наук, Т. 167, С. 517–539, 1997.
11. Хондкариан О.А., Завалишин И.А., Невская О.Н. Рассеянный склероз. М: Медицина, 1987,-256 с.
12. Хавинсон В.Х, Трофимова С.В. Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – 48 с.
13. Ambati J., Canakis C.S., Miller J.W., Gragoudas E.S., Edwards A., Weissgold D.J., Kim I., Delori F.C., Adamis A.P. Diffusion of high molecular weight compounds through sclera // Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci., Vol. 41, N. 5, P. 1181–1185,
14. Bashkatov A.N., Genina E.A., Sinichkin Yu.P., Kochubey V.I., Lakodina N.A., Tuchin V.V. Glucose and mannitol diffusion in human dura mater // Biophys. J., Vol. 85, N. 5, P. 3310–3318, 2003
15. Leonard D.W., Meek K.M. Refractive indices of the collagen fibrils and extrafibrillar material of the corneal stroma // Biophysical J., Vol. 72, P. 1382–1387, 1997

Ионкина Ирина Валерьевна, врач-офтальмолог консультативно-диагностической поликлиники ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, ул. Волгоградская 185, тел. (343) 351–16-06, e–mail: gnevasheva_iv@mail.ru