

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ГУСЕВА М.Р., 2015

УДК 615.457.03:617.7-053.2

Гусева М.Р.

НЕЙРОПЕПТИДНАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕТСКОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, РФ

Рассматриваются результаты экспериментальных и клинических исследований препарата церебролизин. Нейропротективное и антиоксидантное действие обеспечивают эффективность применения церебролизина при его введении через ирригационную систему в теноново и ретробульбарное пространство при частичных атрофиях зрительного нерва различной этиологии у детей. Хорошая переносимость и возможность комбинированного применения с другими лекарственными средствами являются основанием для широкого применения препарата в офтальмологической практике у детей.

Ключевые слова: *церебролизин; нейропротекция; нейропептиды; частичная атрофия зрительных нервов; чрескожная электростимуляция зрительного нерва*

Для цитирования: Рос. педиатр. офтальмол. 2015; 1:11-17.

Guseva M.R.

THE ROLE OF NEUROPEPTIDE THERAPY IN THE PEDIATRIC OPHTHALMOLOGICAL PRACTICE

Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty, Federal State Budgetary Institution «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ministry of Health, 117997, Moscow, Russia

We discuss the results of experimental and clinical studies of the drug Cerebrolysin. Neuroprotective and antioxidant effects provide an efficient use of Cerebrolysin in its introduction through an irrigation system in the tenon and retro-bulbar space in children with partial atrophy of the optic nerve of various etiology. Good tolerance and the possibility of combined use with other drugs are the basis for the wide use of the drug in ophthalmic practice in children.

Key words: *Cerebrolysin; neuroprotection; neuropeptides; partial atrophy of the optic nerves, percutaneous electrical stimulation of the optic nerve*

Citation: Ros. pediatr. oftalmol. 2015; 1:11-17. (in Russian)

Сложность и многокомпонентность нарушений метаболизма нервной ткани при офтальмоневрологических заболеваниях, а также невозможность экстраполировать полученные в экспериментальных исследованиях результаты в клиническую практику обуславливают неоднозначность мнений о нейропротективной и метаболически активной терапии в клинической нейроофтальмологии. Несомненно, данное направление является одним из ключевых, наиболее перспективных и, в то же время, сложных в офтальмоневрологической фармакотерапии.

Среди органических поражений зрительного анализатора у детей разного возраста (от 1 мес до 18 лет) важнейшую социальную значимость имеют поражения сетчатки и зрительного нерва. По данным Е.С. Либман, заболевания зрительного нерва являются одной из основных причин слепоты и слабовидения у детей, составляя в их структуре в экономически развитых странах от 14,4 до 23,0% [1, 2]. В настоящее время главной причиной инвалидности по зрению является атрофия зрительного нерва (21% слепых), их них 30% больных – это молодые люди. Инвалида-

ми по зрению с детства признаны 43% пациентов, в том числе 28% вследствие врожденных заболеваний зрительного нерва. Среди прошедших лечение в отделении офтальмологии Морозовской детской клинической больницы, где лечатся дети г. Москвы (то есть одного региона), дети с частичной атрофией зрительного нерва составили 7–9%, а среди обратившихся в детскую глазную консультативную поликлинику г. Москвы – в среднем 3,3% случаев. Среди патологии зрительного нерва в 30–40% случаев встречаются оптические невриты. Этиология оптических невритов разнообразна. Однако большинство исследователей считают, что у 80% больных оптический неврит может быть дебютом и первым, а иногда и единственным проявлением рассеянного склероза [3]. Большая частота осложнений со стороны сетчатки и зрительного нерва при эндогенных увеитах в виде отека сетчатки, папиллита, приводящих к воспалительным и дистрофическим изменениям в сетчатке и диске зрительного нерва, требуют разработки эффективных методов лечения, направленных, в первую очередь, на улучшение метаболизма и кровообращения

Для корреспонденции: Гусева Марина Раульевна, e-mail: tutkaguseva@gmail.com, тел. 8 495 433 67 29

Correspondence to: Guseva Marina Raul'evna, e-mail: tutkaguseva@gmail.com, tel. 8-495-433-67-29

в сетчатке и зрительном нерве, стимулирование жизнедеятельности сохранившихся или находящихся в состоянии парабиоза нервных волокон. Кроме того, патология зрительного нерва нередко связана с различной патологией центральной нервной системы, врожденного и приобретенного характера на пре- и постгеникулярном уровне, что создает значительные трудности в лечении и вызывает необходимость комплексной многоплановой терапии у этих пациентов.

Препараты, влияющие на метаболизм и процессы пластичности нервной ткани, занимают одно из важных мест в терапии заболеваний зрительного анализатора, сопровождающихся поражением его нервного аппарата. В последние годы применение препаратов, влияющих на метаболизм, рассматривается как наиболее перспективное направление в лечении острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, нарушений кровообращения в системе зрительного нерва и сетчатки, посттравматических изменений, поствоспалительных, демиелинизирующих и нейродегенеративных и других патологических состояний этих структур.

Реорганизация нейрональных механизмов и процессов пластичности является совокупностью ряда механизмов, включающих в себя: функционирование ранее неактивных путей, спруттинг волокон сохранившихся клеток с формированием новых синапсов, реорганизацию нейрональных цепей с формированием многих систем, обеспечивающих близкие функции.

Влияние на процессы пластичности может быть осуществлено препаратами, оказывающими полимодальное действие на метаболизм мозга, зрительного нерва, сетчатки и других областей зрительного анализатора. Такие препараты обеспечивают метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность.

Многочисленные нейробиологические исследования, посвященные механизмам смерти клетки, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях, значительно расширили понимание основных закономерностей некроза и апоптоза. Установлено, что механизм смерти клеток сопряжен с нарушением энергетического метаболизма, дисфункцией митохондрий, оксидантным повреждением.

В последние десятилетия интенсивно изучаются различные звенья каскада патофизиохимических реакций при повреждениях нервной системы различного генеза: трофическая дисрегуляция, изменения гуморально-иммунного звена, как компенсаторного, так и патологического характера, усиление свободнорадикального окисления и др.

Традиционно в офтальмоневрологии применяется широкий спектр препаратов, влияющих на пластические, нейромедиаторные, нейропротекторные и интегративные процессы в нервной ткани глаза и мозга. Группировка метаболически активных лекарственных средств представляет определенные сложности. Среди них антиоксиданты, блокаторы оксида азота, препараты, подавляющие процессы перекисного окисления липидов и др. Однако в настоящее время широко распространение получила биорегулирующая терапия, как одно из перспективных направлений в клинической медицине. Наиболее перспективным направлением в нейропротекции считаются пептид-

ные препараты с полимодальным действием на метаболизм нервной ткани.

Применение лекарственных средств, созданных на основе пептидных препаратов, способствует восстановлению и сохранению регуляторных механизмов межклеточного взаимодействия, что проявляется в восстановлении синтеза тканеспецифических белков [4, 5]. Пептидные биорегуляторы представляют собой комплексы полипептидов, выделенных из органов и тканей животных, с молекулярной массой, не превышающей 10 кД. Метод получения данных препаратов исключает возможность присутствия в регуляторных пептидах жизнеспособных вирусов, активных протонкогенов. К таким препаратам относится церебролизин (производитель: ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ А-4866 Унтерах, Австрия) – гидролизат вещества головного мозга свиньи. Производство церебролизина ведется на основе современных биотехнических методов с использованием стандартного ферментативного расщепления белка мозгового вещества свиней, что обеспечивает высокую степень очистки препарата от белков, пирогенов, антигенов. Благодаря низкому молекулярному весу пептидов водный раствор церебролизина содержит различные биологически активные нейропептиды (лейэнкефалин, метэнкефалин, нейротензин, вещество Р, В-эндорфин и др.) с низким молекулярным весом (15%) и 85% свободных аминокислот (лизин, гистидин, аргинин, треонин, таурин, валин, лейцин и др.) [4, 5]. Ранее считалось, что эффект медикаментозного действия церебролизина связан с содержащимися в нем аминокислотами. Церебролизин не провоцирует образование антител, поэтому риск развития аллергических реакций на его введение минимален. Более того, церебролизин выгодно отличается от препаратов, полученных из мозговой ткани коров (церебролизат), и из крови бычков (актовегин, солкосерил и т.д.) отсутствием в себе потенциальной угрозы переноса опасного для человека прионного белка, вызывающего губчатый энцефалит коров [6].

Быстро растущие знания о нейропептидах и их огромной возможности передвинули пептидную фракцию церебролизина в центр интереса. Современная нейробиология доказала, что именно нейропептиды несут основную фармакологическую нагрузку (церебролизин E021, обогащенный пептидами до 25%, в экспериментах оказывает больший клинический эффект, чем широко применяемый в клинике церебролизин). Активная фракция представлена олигопептидами, молекулярная масса которых не превышает 10 000. Низкомолекулярные биологически активные нейропептиды обладают способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер и непосредственно поступать к нейронам. Препарат оказывает органоспецифическое мультимодальное действие на нервную систему, проявляющееся в способности в метаболической регуляции, нейропротекции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности. Церебролизин является пептидергическим препаратом с доказанной нейронспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста, но проявляющийся в отличие от них в условиях периферического введения. Церебролизин стимулирует

дифференциацию нейронов и спрутинга нейритов в процессе постнатального развития мозга, поддерживает жизнедеятельность и переживание нейронов, защищая от повреждающих воздействий, замедляет и приостанавливает процесс нейродегенерации на экспериментальной модели, воспроизводящей патологические изменения при болезни Альцгеймера.

Нейротрофическое действие на клетки-предшественники нейронов тесно связано с механизмами репарации в головном мозге. Церебролизин ингибирует на молекулярном уровне процесс гиперактивации калпаина, который играет важную роль в патогенезе ишемического инсульта. Он увеличивает число жизнеспособных нейронов и продлевает время выживаемости последних после ишемии и гипоксии [7, 8]. Церебролизин обладает свойствами мембранопротектора, способного регулировать кальцевый гомеостаз и уменьшать нейротоксическое действие повышенных концентраций возбуждающих аминокислот (глутамата) [9]. Церебролизин может повышать эффективность аэробного энергетического метаболизма головного мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем мозге. В последние годы в области нейробиологии появились работы, посвященные проблеме влияния металлов на нервную систему. Дефицит меди повышает связывание ГАМК мускариновыми рецепторами и снижает связывание бензодиазепина. Нейрональная память регулируется магнием. В устье ионного канала рецепторов к глутамату расположен участок для связывания цинка. Роль цинка в работе рецептора обсуждается. Недостаточность марганца нарушает структуру и стабильность мембран нейронов. Синтез нейропептидов идет при обязательном участии ионов магния, а недостаточность меди снижает концентрацию свободных лей- и мет-энкефалинов. В экспериментальных работах показано, что церебролизин предупреждает повреждение нейронов, обусловленное токсическим действием свободного железа, что имеет большое значение при кровоизлияниях в структуры глаза и мозга. Как нейрорегуляторный препарат животного происхождения, церебролизин содержит широкий спектр макро- и микроэлементов (Mg, Na, K, Ca, Mg) и эссенциальные микроэлементы (Se, Zn, Sn, Co, Si, Fe, Cu, Mn, Cr, Li, V), что способствует лучшей концентрации препарата нейронами и оптимизирует нейроповеденческие процессы в гипокампе и коре [8–10]. Церебролизин является прямым донором магния, калия, фосфора, селена, цинка, кобальта, ванадия с выраженными антиоксидантными свойствами, а также лития. Макро- и микроэлементы, входящие в состав церебролизина, являются функциональными компонентами и стабилизаторами металлоэнзимов, нуклеиновых кислот, витаминов на клеточном и тканевом уровне. Он влияет на иммунокомпетентность организма, синтез нуклеиновых кислот, процессы транспорта заряженных частиц в цепи терминальной оксидации. Лигандная составляющая препарата более прогрессивна и способствует лучшей усвояемости и проявлению антиоксидантных эффектов. Новые данные не только об аминокислотно- и нейропептидном, но и элементном составе церебролизина позволяют прогнозировать существование огромного числа возможных вариаций металлолигандного комбинирования.

Так, все 24 нейропептида, составляющие 15% фракцию церебролизина, имеют Ca^{2+} и Mg^{2+} -зависимую регуляцию связывания и синтеза. Все известные на сегодняшний день нейропептиды способны образовывать лигандные комплексы с магнием. Так нейропептид L-карозин связывает и транспортирует в мозг цинк и медь, а также предупреждает апоптоз нейронов, вызванный нейротоксическими концентрациями цинка и меди. Аминокислоты, входящие в состав церебролизина, могут образовывать комплексы с металлами и другими микроэлементами и в зависимости от биологических задач производить многократно замену одного элемента на другой.

Так, аминокислота гистидин, образуя хелатные соединения с металлами, обладает способностью хелатирования токсичных и избыточно накопившихся металлов в мозге и нервной ткани. Комплексообразование ряда ферментов и аминокислот с цинком и магнием облегчает задачу транспортировки ферментов и аминокислот внутрь клетки и дальнейшее прохождение через внутриклеточные мембраны. В сравнительном исследовании общей активности супероксиддисмутазы среди нейропротекторов природного происхождения (церебролизин, актовегин, церебролизат) выявлено, что церебролизин проявлял наибольшую активность ($556,8 \pm 42,0$ Ед/мл). Таким образом, установленные антиоксидантные свойства препарата, обусловленные торможением процессов свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, также обусловлены положительным влиянием на гомеостаз микроэлементов (магния, калия, селена, марганца, ванадия), обладающих антиоксидантными свойствами [11, 12].

В последние годы установлены такие качества церебролизина, как нейротрофическое влияние и модуляция активности эндогенных факторов роста; взаимодействие с системами нейропептидов и нейромедиаторов; повышение экспрессии гена транспортера глюкозы через гематоэнцефалический барьер и, таким образом, увеличение ее транспорта к головному мозгу и нервным тканям в условиях ишемии; ингибирование кальций-зависимых протеаз, в том числе калпаина, и увеличение экспрессии микротубулярного кислого протеина 2, что обуславливает защитное действие препарата на цитоскелет нейронов; снижение продукции интерлейкина-1В и других провоспалительных цитокинов, что влияет на выраженность местной воспалительной реакции и нарушения микроциркуляции и гематоэнцефалического и офтальмического барьеров.

Многогранные метаболические эффекты церебролизина и многие другие его свойства, а также доказанная безопасность и хорошая переносимость препарата создали предпосылки для его применения при различной офтальмопатологии. В серии экспериментов с ишемией мозга при окклюзии сонных артерий у крыс доказано постоянное и воспроизводимое защитное действие церебролизина при ишемии и гипоксии мозга. Японские ученые, используя модель нейродегенерации нейронов на своде головного мозга, при введении церебролизина наблюдали значительно меньше дегенеративных повреждений, чем без введения препарата. Результаты экспериментов с клеточной культурой нейронов свидетельствовали о выра-

женных регенеративных процессах, связанных с увеличением отростков нейронов. В этих экспериментах защитный механизм церебролизина аналогичен механизму действия факторов роста. В то же время следует помнить, что церебролизин в этих экспериментах вводили не местно, а периферийно, что еще раз подтверждает способность пептидов с короткими цепями проходить через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, церебролизин у новорожденных и очень молодых животных способствовал усилению развития головного мозга и защищал нейроны от потенциальных токсинов. Эти результаты имеют очень большую ценность, поскольку они были получены в очень важный период жизни животных. Помимо влияния церебролизина на дифференциацию нервных клеток, отмечено увеличение показателей синтеза клеточных белков, усиление дифференциации I–IV кортикальных клеточных слоев и увеличение числа митохондрий в зрелых нейронах, а также свободных и прикрепленных рибосом, увеличение плотности секреторных гранул в гипофизе, что может указывать на влияние церебролизина на нейрогуморальную регуляцию.

Таким образом, все рассмотренные свойства церебролизина дают основание надеяться, что он оказывает положительное действие при лечении детей с нарушением мозговых функций, в том числе нейроофтальмологических. Особенно важным в этом отношении является наличие большого числа показаний для применения препарата. Безопасность церебролизина хорошо доказана опытом применения этого препарата. Абсолютные противопоказания к его применению – это индивидуальная непереносимость, острая почечная недостаточность и эпилептический статус. Препарат не обладает иммунореактивным действием, в связи с чем отсутствует риск развития анафилактического шока. У церебролизина обнаружены иммуномоделирующие качества, связанные со свойствами нейропептидов В-эндорфина, лей-энкефалина, мет-энкефалина, АКТГ и вазопрессина, входящих в состав церебролизина. Как известно, носителями функции иммунологической памяти являются определенные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов. По последним данным, мембраны нейронов и лимфоцитов снабжены одинаковыми рецепторами для В-эндорфина, лей-энкефалина, мет-энкефалина, ЛКТГ и вазопрессина, которые наряду с другими пептидами составляют 15-процентную олигопептидную фракцию препарата церебролизин. Все это указывает на участие нейропептидов в нейроиммунологическом взаимодействии, повышая устойчивость организма человека к инфекциям различного характера. Важным качеством церебролизина является наличие в его составе витаминов природного происхождения (тиамин, токоферол, фолиевая кислота, цианокобаламин), которые могут определять часть его фармакологической активности. Трофическая активность природных комплексов витаминов всегда выше, чем отдельное воздействие его видов. Устойчивые количества кобальта в церебролизине и стабильные концентрации витамина В12 являются кофактором фермента гомоцистеинметилтрансферазы, участвующей в превращении гомоцистеина в метионин, который необходим для синтеза фосфолипидов миелиновой оболочки нейронов. Фолиевая кислота влияет на синтез ДНК, и витамин Е выступает как нейропротектор и антиоксидант [10].

Нарушения функций головного мозга, зрительного нерва, сетчатки всегда представляют собой сложный процесс. Причина таких нарушений не бывает единственной и простой и в этот процесс вовлекаются нейроны и соединяющие их пути из разных отделов мозга.

Поддержание энергетического метаболизма и постоянное питание мозга, сетчатки и зрительного нерва являются важной частью лечения дегенеративных первичных и вторичных заболеваний.

В клинике детской офтальмологии РГМУ при лечении патологии зрительного нерва и сетчатки различного генеза в последние 30 лет широко применяется препарат “ЦЕРЕБРОЛИЗИН”. При назначении церебролизина, обладающего исключительно избирательной тропностью к нервной ткани, учитывали такие его свойства, как влияние на электрическую возбудимость пре- и постсинаптических мембран, стимулирование увеличения количества митохондрий в нервной клетке и лизосомальных структурах, роста нервных и глиальных клеток, увеличение числа синапсов и повышение резистентности нервных клеток к гипоксии, противонейротоксическое действие, уменьшение лактат-ацидоза и образования свободных радикалов, улучшение проводимости глюкозы через гематоофтальмический барьер, улучшение метаболизма аминокислот и способность пролонгировать действие других препаратов на нервную клетку.

Изучение эффективности применения церебролизина было проведено в клинике глазных болезней педиатрического факультета РГМУ при частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) у 646 детей (810 глаз) в возрасте от 8 нед до 18 лет в зависимости от метода введения препарата и сочетания лечения с чрескожной электростимуляцией зрительного нерва при активном участии доктора мед. наук, профессора Л.А. Дубовской [13, 14, 17].

Радиологические исследования и при необходимости нейросонографию проводили практически у всех детей для исключения глубоких поражений центральной нервной системы.

Среди ЧАЗН чаще встречалась врожденная постгипоксическая – в 80% случаев, посттравматическая имела в 9%, наследственная в 5%, поствоспалительная и при врожденных аномалиях в 3% случаев.

У всех обследованных детей острота зрения была в пределах светоощущения – 0,3.

Церебролизин вводили внутримышечно и ретробульбарно в инъекциях из расчета 0,1 мл на 1 кг массы тела в сутки. Ретробульбарно церебролизин вводили в разовой дозе по 0,3–0,5 мл. При введении препарата для лечения заднего отрезка глаза использовали ирригационную систему в модификации нашей кафедры, учитывая детский возраст [15, 16]. Преимуществом использования ирригационной системы для введения лекарственного средства в тенозное и ретробульбарное пространство является возможность безболезненного многократного введения препарата к зрительному нерву и сетчатке. При этом создается более высокая и постоянная концентрация лекарственного вещества при минимальном объеме вводимого препарата – по 0,3–0,5 мл 6 раз в день. Продолжительность лечения составляла 10–15 дней.

Анализ динамики зрительных функций через 2 нед от начала лечения показал, что наиболее высо-

кие результаты были получены при использовании интенсивных методов введения церебролизина через ирригационную систему к зрительному нерву: положительный эффект наблюдался в 67,4% случаев, причем особенно высокий при введении церебролизина в теноново пространство – 71,8%. Соответственно градиент повышения остроты зрения составил 1,36 и 1,62.

У пациентов, получавших через ирригационную систему только церебролизин (6 раз день), положительный результат получен в 70% случаев, градиент повышения остроты зрения составил 1,46.

Значительно меньший эффект был получен при ретробульбарных инъекциях препарата: улучшение достигнуто в 41,5% случаев, градиент повышения остроты зрения составил 1,24. Очень важным является факт повышения остроты зрения у больных, получающих церебролизин через ирригационную систему, с 5-го дня интенсивной терапии, достигавшего максимума на 10-й день лечения.

Учитывая высокий терапевтический эффект церебролизина, результаты лечения были подвергнуты детальному анализу по динамике ЗВП, показателей пространственно-частотных характеристик, изменений поля зрения, динамики остроты зрения в подгруппах с учетом исходной остроты зрения и этиологии ЧАЗН. Наилучшие результаты были получены у больных с исходной остротой зрения от 0,1 до 0,3. Положительная динамика имелась в 83,8% случаев. Несколько ниже эффект лечения наблюдался при остроте зрения от 0,01 до 0,09 – в 74,5% случаев. Самые низкие результаты были получены у детей с правильной проекцией света – 0,009, положительная динамика наблюдалась в 30% случаев.

Следует отметить, что у детей с исходной остротой зрения на уровне светоощущения предметное зрение не появилось ни в одном случае. У детей с остротой зрения 0,1–0,3 при анализе амплитудно-временных характеристик компонента P_{100} на гомогенное поле и шахматные поля с ячейками разного размера выявлена общая тенденция к увеличению амплитуды и снижению латентности. Изменения амплитуды и латентности по сравнению с исходными данными были достоверными ($p < 0,05$). При остроте зрения 0,01–0,09 пиковая латентность компонента P_{100} имела неяркую выраженную тенденцию к снижению, достоверного характера изменения не носили после лечения, кроме шахматных полей с размерами ячеек 30 мин и 15 мин, когда появился ответ на них ранее не регистрирующийся. Изменения амплитуды в сторону компонента P_{100} , выражающиеся в ее увеличении, происходили постепенно и носили достоверный характер. У детей с самой низкой остротой зрения, у которых ЗВП регистрировались только на вспышку, отмечалась незначительная положительная динамика латентности и амплитуды при лечении. Однако достоверных изменений не получено.

При исследовании контрастной чувствительности у детей с остротой зрения 0,05–0,3 достоверное улучшение имелось в диапазоне низких и средних пространственных частот, достигая частоты 7,1 цикл./градус.

Эффективность лечения зависела не только от исходной остроты зрения, но и от этиологии ЧАЗН.

Наилучшие результаты были получены у детей с постгипоксической ЧАЗН – в 87,8% случаев. Самая

низкая эффективность лечения наблюдалась при нисходящей атрофии зрительных нервов в результате черепно-мозговой травмы и при врожденных аномалиях глазных яблок соответственно в 37,5 и 44,4% случаев.

С учетом высокой эффективности церебролизина при введении его через ирригационную систему проведено изучение действия данного препарата на функцию ганглиозных клеток сетчатки у 26 детей в возрасте до 9 лет.

Функцию ганглиозных клеток сетчатки изучили методом регистрации ПЭРГ до и после 5-дневного введения препарата к заднему полюсу глаза через катетер.

Амплитуда ПЭРГ в процессе лечения достоверно возросла в 1,7–1,8 раза при одновременном укорочении ретинокоркового времени, объективизирующего лечебное воздействие церебролизина при ЧАЗН, поскольку свидетельствует об ускорении проведения зрительного импульса по зрительному пути, основную часть которого представляет зрительный нерв.

Положительные результаты, полученные от применения церебролизина являются этапом подготовки ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов – волокон зрительного нерва к последующей электростимуляции, что значительно повышает эффективность ее использования. Необходимость подобной медикаментозной подготовки сетчатки к воздействию электрического тока можно обосновать и данными о снижении при электростимуляции порога чувствительности нервных клеток и величины их мембранных потенциалов.

В результате электростимуляции зрительного нерва после терапии с применением церебролизина через ирригационную систему отмечается яркая положительная динамика клинко-электрофизиологических показателей у больных с ЧАЗН. Положительная динамика показателей ЗВП получена в 79,3% случаев, острота зрения повысилась у 72,7% больных, поле зрения увеличилось в 66,6% случаев.

Таким образом, результаты настоящего исследования показывают, что введение церебролизина через ирригационную систему в ретробульбарное пространство в чистом виде и в комплексе с препаратами, улучшающими микроциркуляцию в области сетчатки и зрительного нерва, является эффективным средством лечения ЧАЗН различной этиологии у детей. Наиболее значимые результаты получены при комбинированном методе лечения, когда на 2-м этапе присоединяется чрескожная электростимуляция зрительного нерва.

Осложнений от местной терапии церебролизином через ирригационную систему не наблюдалось. Предварительная местная терапия церебролизином повышает эффективность последующей чрескожной электростимуляции зрительного нерва и вызывает дополнительное повышение остроты зрения у больных с ЧАЗН.

Последующее наблюдение показывает стабилизацию зрительных функций у большинства больных на протяжении года, что вероятно, связано с повышением функции ганглиозных клеток сетчатки, возможно также со стимулирующим действием препарата на проводимость по зрительному пути.

Оптические невриты различной этиологии, увеиты, травмы глазного яблока сопровождающиеся осложнениями со стороны сетчатки и зрительного нерва

ва являются серьезной медицинской и социальной проблемой, сопровождающейся значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов их пренесших. Воспалительные изменения, приводящие к отеку тканей, их ишемии и резкой гипоксии требуют быстрой и патогенетически обоснованной терапии, включающей нейропротективную терапию уже с первых дней заболевания. Нейропротекцию условно разделяют на первичную, направленную на прерывание быстрых реакций свободнорадикальных механизмов, глутаматкальциевого каскада и вторичную, обеспечивающую прерывание отсроченных механизмов смерти клеток (отдаленных последствий ишемии): избыточного синтеза оксида азота и оксидантного стресса; активации микроглии и связанных с ней дисбаланса цитокинов, иммунных сдвигов, локального воспаления, нарушений микроциркуляции и гематоофтальмического барьера, трофической дисфункции и апоптоза. К группе препаратов вторичной нейропротекции при указанной патологии относится церебролизин, который назначается детям с оптическими невритами и увеитами практически сразу при воспалительном процессе (на 5–7-й день лечения). При тупых травмах 2–3-й степени и проникающих ранениях глазного яблока церебролизин применялся в зависимости от тяжести и локализации патологических изменений в структурах оболочек глаза.

Применение церебролизина, нейротрофическая активность которого аналогична действию естественных факторов роста нейронов, при указанных заболеваниях ведет к снижению осложнений, способствует регрессу офтальмологической очаговой симптоматики и улучшению зрительных функций. Терапевтический эффект церебролизина зависит от времени начала терапии – чем раньше начато лечение, тем сильнее выражен результат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестник офтальмологии*. 2006; 120 (1): 35–7.
2. Либман Е.С., Шахова Е.В., Ашибоква А.Л. Слепота и инвалидность по зрению населения России. В кн.: *Тезисы докладов 8-го Съезда офтальмологов России*. М.; 2005: 84–5.
3. Гусева М.Р., Завалишин И.А., Бойко А.Н. *Рассеянный склероз. Клиническое руководство*. М.: Реал Тайм. 2011.
4. Громова О.А. Нейроиммунотропные свойства церебролизина. В кн.: *Международный симпозиум «Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике»*. М.; 2002: 4–10.
5. Виндиш М. Церебролизин – последние результаты в оценке мультимодального действия препарата. В кн.: *3-й Международный симпозиум по церебролизину*. М.; 1991: 81–6.
6. Шнайдер Н.А., Гусева М.Р. Прионные болезни. Офтальмологические проявления (Лекция). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2014; 1: 64–75.
7. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.; 2001.
8. Гусев Е.И., Никифоров А.С., Гехт А.Б. *Лекарственные средства в неврологической практике*. М.; 2003.
9. Ребров В.Г., Громова О.А. *Витамины и микроэлементы*. М.: Алев-В; 2003.
10. *Церебролизин*. Вена; 1992.
11. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. *Пептидные биорегуляторы в офтальмологии*. СПб.; 2004.
12. Гусева М.Р., Дубовская Л.А. В кн.: *Международный симпозиум «Церебролизин: фармакологические эффекты и место в клинической практике»*. М.; 2002: 126–36.
13. Гусева М.Р., Дубовская Л.А. Эффективность применения церебролизина при заболеваниях зрительного нерва у детей разного возраста. *Вестник офтальмологии*. 2005; 3: 17–20.
14. Гусева М.Р., Дубовская Л.А. Метаболически активные и нейропротекторные препараты в лечении офтальмологической патологии. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2007; 3: 49–54.
15. Кроль Д.С., Каган Л.Г. *Актуальные проблемы сосудистого тракта при общих заболеваниях организма*. Одесса; 1991: 98–9.
16. Нестеров А.П., Басинский С.Н. Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел тенонового пространства. *Офтальмохирургия*. 1991; 4: 56–9.
17. Никифоров А.С., Гусева М.Р. *Офтальмоневрология*. М.; GEOTAR-Media; 2014.

Поступила 10.11.14

REFERENCES

1. Libman E.S., Shakhova E.V. Blindness and Disability due to Diseases of the Eye in Russia. *Vestnik oftal'mologii*. 2006; 120 (1): 35–7. (in Russian)
2. Libman E.S., E. Shakhova E.B., Ashibokova A.L. Blindness and Disability due to Diseases of the Eye in Russia. In: *Materials of the 8th Congress of Ophthalmologists of Russia. [Tezisy dokladov 8-go S'ezda oftal'mologov Rossii]*. Moscow; 2005: 84-5. (in Russian)
3. Gusev E.I., I. Zavalishin I.A., Boiko A.N. *Multiple Sclerosis: Clinical guide. [Rasseyannyy skleroz: Klinicheskoe rukovodstvo]*. Moscow: Real Time; 2011. (in Russian)
4. Gromova O.A. Neuroimmunomodulation Properties of Cerebrolysin. In: *International Symposium "Cerebrolysin: Pharmacological Effects and Place in Clinical Practice". [Mezhdunarodnyy simpozium "Tserebrolyzin: farmakologicheskie efekty i mesto v klinicheskoy praktike"]*. Moscow; 2002: 4–10. (in Russian)
5. Vindish M. *Cerebrolysin: Up-to-date Results in Evaluation of Multimodal Effects*. In: *3rd International Symposium on Cerebrolysin. [3-iy Mezhdunarodnyy simpozium po tserebrolyzinu]*. Moscow; 1991: 81-6. (in Russian)
6. Schneider N.A., Guseva M.R. Prion Diseases. Ophthalmic Symptoms. (A Lecture). *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2014; 1: 64–75. (in Russian)
7. Gusev, E.I., Skvortsova V.I. Cerebral Ischemia. [Ishemiya golovnogo mozga]. Moscow; 2001. (in Russian)
8. Gusev E.I., Nikiforov A.S., Gekht A.B. *Drugs in Neurological Practice. [Lekarstvennyye sredstva v nevrologicheskoy praktike]*. Moscow; 2003. (in Russian)
9. Rebrov V.G., Gromova O.A. *Vitamins and Minerals. [Vitaminy i mikroelementy]*. Moscow: Alev-V; 2003. (in Russian)
10. *Cerebrolysin. [Tserebrolyzin]*. Vienna; 1992.
11. Khavinson V.Kh., Trofimova S.V. *Peptide Bioregulators in Ophthalmology. [Peptidnye bioregulyatory v oftal'mologii]*. St. Petersburg; 2004. (in Russian)
12. Guseva M.R., Dubovskaya L.A. In *International Symposium "Cerebrolysin: Pharmacological Effects and Place in Clinical Practice". [Mezhdunarodnyy simpozium "Tserebrolyzin: farmakologicheskie efekty i mesto v klinicheskoy praktike"]*. Moscow; 2002: 126–36. (in Russian)
13. Guseva M.R., Dubovskaya L.A. The Efficacy of the Cerebrolysin use in Diseases of the Optic Nerve in Children of Different Ages. *Vestnik oftal'mologii*. 2005; 3: 17–20. (in Russian)
14. Guseva M.R., Dubovskaya L.A. Metabolically Active and Neuroprotective Drugs in the Treatment of Ophthalmic Pathology. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2007; 3: 49–54. (in Russian)
15. Krol' D.S., Kagan, L.G. *Actual Problems of the Vascular Tract with General Diseases of the Body. [Aktual'nye problemy sosedistogo trakta pri obshchikh zabolevaniyakh organizma]*. Odessa; 1991: 98–9. (in Russian)
16. Nesterov A.P., Basinskiy S.N. New Method of Administration of Medications into the Rear Optic of Tenon Space. *Oftal'mokhirurgiya*. 1991; 4: 56–9. (in Russian)
17. Nikiforov A.S., Guseva M.R. *Ophthalmoneurology. [Oftal'monevrologiya]*. Moscow; GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)

Received 10.11.14