

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Ефимова М.О. *, Абрамова Т.В., Мазина Н.К.,
В.А. Хазанов**, Битеев В.Х.*

КОМПЬЮТЕРНАЯ ПЕРИМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЛИЗОРУКОСТИ

*ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, г. Киров
ГЛПУ Кировская областная
клиническая больница*,
ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН***

Заболеваемость близорукостью в последние 10 лет у работоспособной группы населения возросла с 13,5 до 17,5 тысяч на 100 тысяч человек, то есть почти на 30%. В структуре инвалидности РФ миопия занимает 3 место, что составляет 18%, а по Кировской области - 2 место после глаукомы [8].

Согласно современным представлениям ведущая роль в развитии слепоты при миопии принадлежит развитию дегенеративных и дистрофических процессов в сетчатке [15]. Свет, воздействуя на фоторецепторы, вызывает выработку свободных радикалов, которые разрушают мембраны клеток и клеточных органелл. Нарушение кровообращения при наличии растяжения оболочек глаза приводит к недостаточному функционированию систем утилизации и детоксикации активных форм кислорода и гипоксии, что является причиной возникновения окислительного стресса. При его пролонгации накапливаются необратимые нарушения клеточных структур, прогрессирует атрофия макулярной области и в диске зрительного нерва [2].

Хорошо известно, что миопия быстро развивается при интенсивной зрительной нагрузке, обусловленной повсеместным распространением теле и видеоаппаратуры, а также широким применением компьютеров в быту, учебном процессе и на производстве [2]. Постоянное сокращение ресничной мышцы сопровождается нарушением кровоснабжения, гипоксией и, как следствие, ухудшением трофики цилиарного тела и заднего отдела глаза, развитием слабости аккомодации и хориоретинальной дистрофией [15]. Исходя из этого, к ведущим звеньям патогенеза миопии, а также ее осложнений можно отнести нарушения энергетических процессов в тканях глаза.

Гипоксия и энергодефицит является ключевым звеном патогенеза многих заболеваний [6], поэтому фармакологическая коррекция аэроб-

ного энергетического обмена, сосредоточенного полностью в митохондриях (МХ), позволяет повысить клиническую эффективность стандартных схем фармакотерапии, ускорить выздоровление, снизить частоту и тяжесть осложнений [7, 11, 12]. В последнее десятилетие разработаны специальные препараты – регуляторы энергетического обмена (РЭО), содержащие наиболее эффективный природный энергетический субстрат окисления – янтарную кислоту (ЯК) [11, 12].

Лекарственное средство на основе ЯК «янтарь-антитокс» (ЯА) обладает множественной фармакодинамикой, которая проявляется одновременно в тканях и органах, далеких по анатомическому расположению, структурно-функциональным и метаболическим особенностям: ЯА оказался эффективным при комплексной фармакотерапии бронхо-легочных, неврологических, уролого-androлогических, эндокринных, профессиональных заболеваний [3, 5, 7-9, 11, 12]. При этом действие препарата реализовалось системно по антигипоксическому, антиоксидантному, гиполипидемическому и гипогликемическому механизму.

Убедительно доказано, что система окисления ЯК играет важную роль в энергообеспечении гомеостатических и регуляторных функций мозга, а РЭО оптимизируют статус вегетативной нервной системы [3, 5, 9, 13; 14]. В подтверждение этому было показано, что системные эффекты ЯА могут проявляться в виде отчетливого позитивного влияния на функции органа зрения [8]. Возникла необходимость изучения возможностей компьютерной периметрии (КП), как одного из объективных инструментальных методов диагностики в офтальмопатологии [16], для оценки эффективности фармакологической регуляции энергетического обмена с помощью ЯК при лечении близорукости и ее осложнений.

Материалы и методы исследования

Для клинических наблюдений была сформирована группа из 60 пациентов (30 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 24 до 60 лет с диагнозом близорукость различной степени.

Критерии включения: - миопия слабой степени, острота зрения 0,6-0,7 с коррекцией - 0,9; - миопия средней степени, острота зрения 0,3-0,4 с коррекцией - 0,7; - миопия высокой степени, острота зрения 0,02-0,08 с коррекцией - 0,5-0,6. Критерии исключения: - глаукома; - катаракта; - язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

Случайным образом были сформированы две подгруппы сравнения, симметричные в отношении степени миопии. Основную группу со-

ставили 30 пациентов, которые получали по 200 мг/сут ЯК в составе ЯА (по 1 таблетке 2 раза в день после еды) 2 месяца, контрольную – 30 пациентов, которые получали плацебо по такой же схеме. Обследование всех пациентов проводилось в начале и по завершении наблюдения и включало: определение остроты зрения (ОЗ) без коррекции и с максимальной коррекцией, исследование глазного дна, КП на аппарате SBP 3000 Topcon (Япония).

Согласно литературным данным [16] КП позволяет судить:

1. О характере распределения светочувствительности в каждом глазу по площади рецептора сетчатки.
2. Об уровне поражений зрительно-нервного пути по совокупности нарушений в обоих глазах.
3. Позволяет получить представление о рельефе светочувствительности зрительной системы в видимом пространстве.
4. Выделить границы интересующих исследователя участков поля зрения.
5. Об эффективности лечения [1].

В нашем исследовании использовали статистическую КП, при которой тестирующий объект не перемещают и не меняют в размерах, а предъявляют в заданных по той или иной программе точках поля зрения с переменной яркостью [16]. Такой подход позволяет в зависимости от предполагаемой патологии проводить исследование в определенных участках поля зрения с повторным контролем, сохранять результаты в памяти прибора и по специальной программе производить статистический анализ. Чувствительность сетчатки измеряли по 12 меридианам поля зрения (с шагом 30 градусов) и выражали в децибелах (дБ.).

При осложненной близорукости в случае периферической хориоретинальной дистрофии сетчатки осуществлялась отграничительная лазеркоагуляция сетчатки на диодном лазере фотокоагуляторе Killer (Великобритания). Больным выполняли КП до и сразу после процедуры, а также спустя 2 месяца приема препарата ЯА или плацебо по указанной выше схеме.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением непараметрических критериев значимости межгрупповых различий в модулях Basic Statistics/Tables, Nonparametric Statistics ППП STATISTICA 6,0 [10].

Результаты и их обсуждение

После двухмесячного курса ЯА, в отличие от плацебо, наблюдалась тенденция к повышению остроты зрения, независимо от степени миопии (табл. 1).

Таблица 1

Влияние ЯА и плацебо на динамику остроты зрения при миопии

Группы сравнения (n=10)	ОЗ до лечения		ОЗ после лечения	
	Без коррекции	С коррекцией	Без коррекции	С коррекцией
Курс ЯА				
1 степень	0,6-0,7	0,9	0,8-0,9	1,0
2 степень	0,3-0,4	0,7	0,5-0,6	0,9
3 степень	0,02-0,08	0,5-0,6	0,09-0,1	0,6-0,7
Плацебо				
1 степень	0,6-0,7	0,9	0,7-0,8	0,9
2 степень	0,3-0,4	0,7	0,4-0,5	0,8
3 степень	0,02-0,08	0,5-0,6	0,03-0,09	0,2-0,3

Примечание: n – количество пациентов в группе сравнения.

Фармакологическая регуляция энергетического обмена также сопровождалась повышением чувствительности сетчатки. После приема ЯА этот показатель по всем меридианам поля зрения также повышался, достигая при миопии 1 степени значений нижнего порога нормы (табл. 2).

На 2D-развертках показателей КП у всех пациентов основной группы визуально отмеча-

ли увеличение площади светлых участков, обозначающих зоны сетчатки с максимальной чувствительностью.

Сравнительный анализ типичной картины до и после лечения позволил отметить улучшение чувствительности по большинству меридианов поля зрения (рис.1).

Таблица 2

Влияние фармакологической регуляции энергетического обмена с помощью ЯА на чувствительность сетчатки
(показатели КП по меридианам поля зрения, min-max)

Группы сравнения	Начало наблюдений	После курса ЯА	После курса плацебо
Миопия 1 степени	17-20 ДБ	19-22 ДБ	18-19 ДБ
Миопия 2 степени	13-16 ДБ	15-18 ДБ	14-15 ДБ
Миопия 3 степени	9-12 ДБ	11-14 ДБ	10-11 ДБ
Контроль	20-22 ДБ	22-24 ДБ	21-23 ДБ

Примечание: в группы сравнения входило по 15 пациентов; в составе контрольной группы – лица с нормальным зрением.

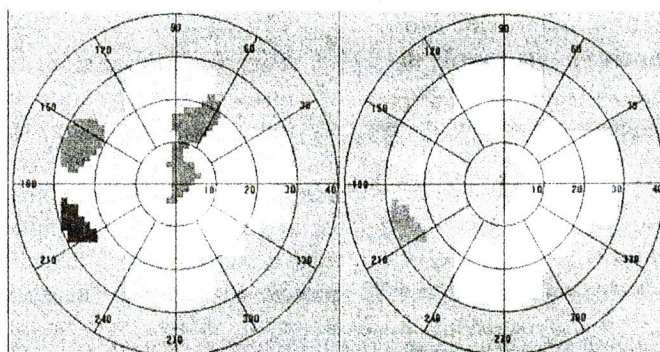


Рис.1. Увеличение площади участков сетчатки с нормальной чувствительностью под влиянием ЯА. Пример 2D-развертки картины КП у пациента с миопией средней степени до (слева) и после (справа) приема курса ЯА. Чем темнее окраска участка сетчатки, тем ниже ее чувствительность.

Ограничительная лазеркоагуляция, которая проводится при миопии в случаях сопутствующей периферической хориоретинальной дистрофии, является травмирующим вмешательством, дополнительно снижающим чувствительность сетчатки в зонах воздействия лазерного луча.

Согласно нашим данным чувствительность этих зон в дальнейшем восстанавливалась очень

медленно. Даже через два месяца приема плацебо не происходило возвращения показателей до исходного уровня. Однако на фоне приема ЯА после ограничительной лазеркоагуляции наблюдали не только восстановление, но и существенное улучшение чувствительности сетчатки по сравнению с ее состоянием до вмешательства (рис. 2).

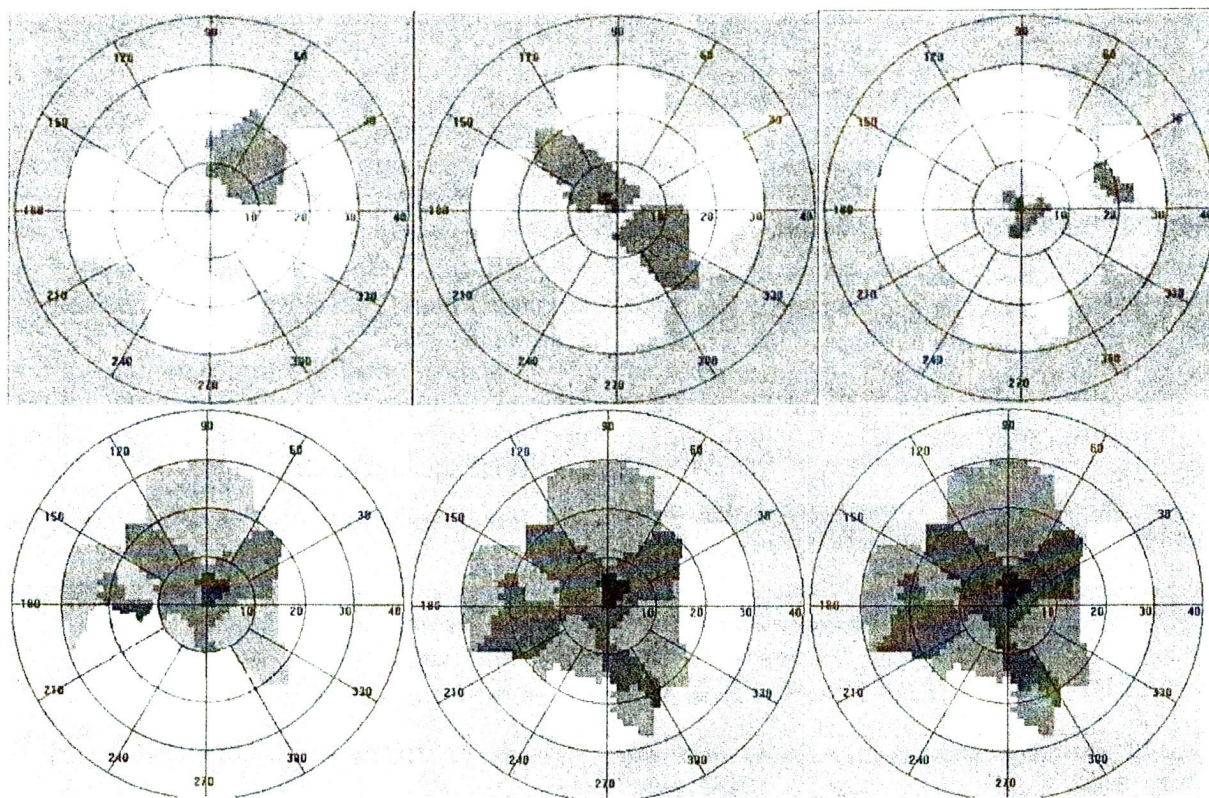


Рис. 2. Восстановление чувствительности сетчатки после отграничительной лазеркоагуляции согласно 2D-развертке КП. Верхний ряд (миопия средней степени): слева – состояние до вмешательства, в центре – после вмешательства, справа – через 2 месяца приема ЯА. Нижний ряд – слева миопия 3 степени до вмешательства, в центре – после отграничительной лазеркоагуляции, справа – через 2 месяца после приема плацебо.

Для количественной оценки эффективности фармакологической регуляции энергетического обмена по каждому меридиану поля зрения вычисляли разницу между чувствительностью сетчатки до и сразу после лазеркоагуляции, а также после двух месяцев приема ЯА и плацебо.

Согласно полученным данным (табл.3) разница между чувствительностью сетчатки до и сразу после лазеркоагуляции уменьшалась в среднем на 2 дБ (размах по всем меридианам составил min-max = -1,6 ÷ -4,8).

Через 2 месяца приема ЯА чувствительность сетчатки увеличивалась в среднем на 1,34 дБ (размах по всем меридианам составил min-max = 0,9 – 1,9 дБ). В противоположность этому при приеме плацебо спустя 2 месяца не наблюдали возвращения чувствительности сетчатки

к исходному уровню ни по одному меридиану поля зрения.

Расчеты показали высокую статистическую значимость межгрупповых различий по каждому меридиану согласно множественному непараметрическому критерию Kruskal-Wallis [10]. Таким образом, КП позволяет не только определить дефекты поля зрения при близорукости, но и количественно оценить эффективность немедикаментозного (лазеркоагуляция) и медикаментозного вмешательства (препарат ЯА) при ее лечении и осложнениях. В частности, фармакологическая регуляция энергетического обмена позволяет повысить остроту зрения и значительно улучшить чувствительность сетчатки при близорукости и ее осложнениях.

Таблица 3

Влияние фармакологической регуляции энергетического обмена на чувствительность сетчатки ($M \pm SD$) в разные сроки после отграничительной лазеркоагуляции

Меридианы поля зрения	Сразу после лазеркоагуляции	Спустя 2 месяца		K-W, p
		Плацебо	ЯА	
30°	-2,0±-1,5	-0,08±-0,02	1,82±0,50	0,001
60°	-1,7±-1,3	-0,13±-0,07	1,60±0,60	0,002
90°	-1,5±-0,9	-0,14±-0,08	1,2±0,4	0,001
120°	-2,2±-1,7	-0,17±-0,15	1,25±0,6	0,001
150°	-2,3±-1,4	-0,17±-0,15	0,9±0,5	0,001
180°	-2,6±-1,2	-0,17±-0,15	1,9±0,7	0,001
210°	-2,0±-1,7	-0,16±-0,14	1,0±0,2	0,001
240°	-2,1±-1,3	-0,14±-0,12	1,1±0,4	0,001
270°	-1,6±-1,6	-0,15±-0,13	1,4±0,5	0,002
300°	-4,8±-0,3	-0,18±-0,16	1,3±0,8	0,001
330°	-1,8±-2,2	-0,17±-0,13	1,2±0,09	0,001
360°	-1,5±-0,47	-0,15±-0,12	1,3±0,4	0,002
По всем меридианам ($M \pm SD$)	-2,18±-0,57	-0,15±-0,02	1,34±0,19	0,001

Примечание: $M \pm SD$ – средние значения и среднеквадратичные отклонения показателей КП; p – уровень статистической значимости межгрупповых различий по непараметрическому критерию Kruskal-Wallis (K-W) [10].

Среди наиболее вероятных механизмов действия ЯК, отметим сигнальный механизм. В его основе лежит гормоноподобный эффект ЯК, реализуемый через орфановые рецепторы [3-5], который приводит к оптимизации симпатических и парасимпатических влияний на эффекторные органы [9, 11, 13, 14]. Благодаря этому феномену небольшие дозы ЯА в составе РЭО, вводимых энтерально в виде таблетированной лекарственной формы ЯА, оказывают синхронное оптимизирующее действие на МХ клеток различных тканей, подвергнутых патологическим изменениям, в том числе – и на клетки и ткани глаза. Это приводит к восстановлению энергообеспечения и трофики, и как следствие – к существенному улучшению функции зрения.

Выводы:

1. Компьютерная периметрия позволяет объективно количественно оценивать результаты лечения близорукости и ее осложнений, в частности эффективность применения энергопротекторов в офтальмологии (на примере препарата, содержащего янтарную кислоту, янтаря-антитокса).

2. При отграничительной лазеркоагуляции, применяемой для профилактики осложнений при близорукости, чувствительность сетчатки по всем меридианам поля зрения снижается в среднем на 2 дБ ($P < 0,001$).

3. Использование янтаря-антитокса в течение 2 месяцев, приводит к повышению чувстви-

тельности сетчатки по сравнению с исходным уровнем в среднем на 1,3 дБ ($P < 0,001$). На фоне плацебо по этой же схеме чувствительность сетчатки не восстанавливается до исходного уровня и остается уменьшенной на 0,15 дБ по всем меридианам поля зрения.

4. Изменение чувствительности сетчатки в дБ по совокупности данных по меридианам поля зрения до и после лазеркоагуляции может использоваться в качестве объективного количественного критерия эффективности ФРЭО на основе янтарной кислоты при лечении осложненной близорукости.

Литература

1. Брусакова Е.В., Ершова Р.В., Соколов В.О., Шилова Л.В.. Опыт лечения прогрессирующей близорукости в детском отделении специализированного офтальмологического центра г. Санкт-Петербурга. Труды международной конференции. М. - 2007.- стр. 94.
2. Ковалевская М.А., Щепетнева М.А., Куделина Н.Ю. Оценка риска развития прогрессирующей миопии по комплексу неблагоприятных факторов внешней среды. Труды международной конференции. М.- 2007.- 132 с.
3. Кондрашова М.Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты // Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии.- 2002.- № 1.- С. 7-12.
4. Кондрашова М.Н., Григоренко Е.В., Баб-

ский А.М., Хазанов В.А. Гомеостазирование физиологических функций на уровне митохондрий // Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза. - Новосибирск: Наука.-1987.- С. 40-66.

5. Кондрашова М.Н., Захарченко М.В., Самохвалов В.А. и др. Сигнальное действие янтарной кислоты и ее лечебное применение в малых дозах // Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты / Под ред. В.А. Хазанова. - Томск, 2005. - С. 8-16.

6. Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология // Дизрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов / Под ред. Г.Н. Крыжановского. - М.: Медицина, 2002. - С. 18-79.

7. Мазина Н.К. Системный подход к обоснованию применения регуляторов энергетического обмена в схемах фармакотерапии и оздоровления: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. - Томск, 2007. - 48 с.

8. Мазина Н.К., Абрамова Т.В., Вохмянина Т.Г., Ефимова М.О., Зуев О.В., Хазанов В.А., Шешунов И.В. Офтальмопатология как отражение экологического неблагополучия и перспективы ее коррекции с помощью регуляторов энергетического обмена // Изв. Самарского НЦ РАН, 2007. - №11-29. - С. 60-65.

9. Поборский А.Н. Роль препаратов – регуляторов энергетического обмена в оптимизации адаптивных реакций у учащихся первых классов в условиях среднего Приобья: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. - Томск, 2004. - 50 с.

10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.

11. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты // Материалы V Российского симпозиума. / Под ред. В.А. Хазанова. - Томск, 2006. - 137 с.

12. Хазанов В.А. Биоэнергетическая фармакология – новое направление в медицине // Бюл. сиб. мед.- 2006. – Приложение 2. – С. 35-40.

13. Хазанов В.А. Роль системы окисления янтарной кислоты в энергетическом обмене головного мозга: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. - Томск, 1993. - 35 с.

14. Хундерякова Н.В. Разработка метода определения активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов как показателя адренергической регуляции в организме: Автореф. ... дис. к.б.н., Пуцино.- 2008. - 24 с.

15. Цигрошвили Л.А., Хребтова Л.А., Козина Е.В. К вопросу о факторах, влияющих на прогрессирование врожденных и приобретенных близорукостей в период рефрактогенеза. Труды международной конференции. М.- 2007

- 178 с.

16. Шамшинова А.М., Волков В.В.. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: «Медицина», 1999 - 236 с.

Summary

Efimova M.O. *, Abramova T.V., Mazina N.K., Khazanov V.A.** Biteev V.Ch.

COMPUTER PERIMETRY IN AN ESTIMATION OF EFFICIENCY PHARMACOLOGICAL REGULATION POWER EXCHANGE AT TREATMENT OF SHORT-SIGHTEDNESS

Kirov SMA,

Kirov regional clinical hospital *, Scientific research institute of pharmacology TSC SD Russian Academies of Medical Science **

Computer-assisted perimetry is a sensitive method for an estimation of pharmacological correction of sight. We investigated influence of an amber acid in structure of a preparation "amber - antytox" on change of retina's sensitivity at various degrees of myopia. It agrees given computer perimetry clinical action of a preparation as system energy protector, it was showed in the following:

- increase uncorrected and corrected visual acuties afar;
- increase of a retina's sensitivity;
- fast restoration of a retina's sensitivity after laser-coagulation.