

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОПТИКОРЕТИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Жалалова Д.З., Исмаилов Ж.Ж.

Самаркандский государственный медицинский университет

Введение.

Термин «нейропротекция» пришел в офтальмологию из неврологии. Нейропротекторная терапия — мероприятия, направленные на предотвращение каскада реакций, приводящих к поражению нейронов и вызванных, главным образом, ишемией. Речь идет именно о последовательно развивающихся реакциях, когда в патологический процесс вовлекаются все новые и новые нейроны, а окружающие их пораженные ткани сами становятся источником патологических влияний. В этой связи нейропротекторное лечение должно осуществляться в рамках так называемого «терапевтического окна», когда поражение нервной ткани еще не стало необратимым.

Для патогенеза оптиконеуропатий характерно появление клеток сетчатки, находящихся в состоянии парабиоза (от греч. para — рядом, около и bios — жизнь). В основе явления парабиоза возбудимых тканей (прежде всего, нервной) лежит недостаток выработки клеткой энергии, что в первую очередь нарушает активный транспорт электролитов через мембрану. Возникает стойкая деполяризация мембраны: клетка живет, но не функционирует. Прекращение патологических влияний ведет к восстановлению исходного функционального состояния клетки, а дальнейшее их воздействие — к ее гибели, что во многом определяет прогрессирование заболевания. При патологических процессах с первичным поражением зрительного нерва в первую очередь страдают аксоны ГКС (белое вещество нервной ткани), и только через определенное время, соответствующее «терапевтическому окну», необратимо поражаются ганглиозные клетки (серое вещество нервной ткани), что создает предпосылки для успешного применения нейропротекторных препаратов.

Среди основных причин, приводящих к гибели ГКС, выделяют:

- 1) нейротрофиновую недостаточность вследствие блокады ретроградного аксонального транспорта;
- 2) глутаматную эксайтотоксичность;
- 3) свободнорадикальное повреждение;
- 4) нейротоксичность, связанную с оксидом азота;
- 5) апоптоз.

Нейротрофиновая недостаточность. Нейротрофины — семейство регуляторных белков нервной ткани, которые синтезируются нейронами и клетками глии, способствуют пролиферации, дифференцировке, а также поддержанию жизнеспособности и функционирования нейронов. Нейротрофины реализуют эффекты несколькими путями,

основным из которых (до 70 %) является ретроградный. Ретроградный аксональный транспорт перемещает нейтрофины из мозга в ГКС, обеспечивая таким образом их выживание. Среди нейтрофинов выделяют: BDNF (brain-derived neurotrophic factor) — нейротрофический фактор, выделенный из мозга, NGF (nerve growth factor) — фактор роста нервов, NT-3 (neurotrophin-3) — нейротрофин 3 и NT-4/5 (neurotrophin-4/5) — нейротрофин 4/5. Передача зрительного сигнала от ГКС в мозг возможна только при доставке из мозга в ГКС факторов роста [11]. При блокаде ретроградного аксонального транспорта поступление нейротрофинов к ГКС уменьшается, что может способствовать их гибели.

Глутаматная эксайтотоксичность. Эксайтотоксичность (от англ. excitotoxicity — токсичность, развивающаяся при возбуждении) — пусковой механизм некротической и апоптотической нейрональной смерти при многих нейродегенеративных нарушениях. Глутаматная эксайтотоксичность возникает при повышении концентрации внеклеточного глутамата.

Глутамат — основной возбуждающий нейротрансмиттер ЦНС, который присутствует в нейронах в значительных концентрациях. Высокая концентрация глутамата вызывает активацию нескольких видов клеточных рецепторов, включая NMDA-рецепторы (N-methyl-D-L-aspartate). В результате этого происходит увеличение концентрации Ca^{2+} в клетках и накопление ионов K^{+} во внеклеточном пространстве. «Кальциевая перегрузка» нейронов и активация Ca^{2+} -зависимых процессов (повышение активности протеаз, киназ, эндонуклеаз, липооксигеназ, фосфолипазы A2 и других ферментов) ведет к значительным изменениям в метаболизме и генетическом аппарате клетки, неконтролируемому действию свободных радикалов и может вызывать необратимую клеточную гибель.

Свободнорадикальное повреждение. Появление свободных радикалов возможно не только через активацию глутамат-кальциевой эксайтотоксичности, но и в рамках нормальной оксидативной активности тканей, особенно с высоким уровнем метаболизма. К таким структурам относится сетчатка. Инактивация свободных радикалов осуществляется эндогенными антиоксидантами — супероксиддисмутазой, витаминами E и C, глутатионом. При недостаточности антиоксидантных механизмов возникает токсическое поражение клеточных структур, реализующееся в повреждении белковых молекул, нуклеиновых кислот и в перекисном окислении липидов.

Нейротоксичность, связанная с оксидом азота. Нейротоксический эффект оксида азота возникает вследствие его реакции с супероксид-анионом и формированием пероксинитрита, который является сильным окислителем. Благодаря своим свойствам, он способен вызывать повреждение широкого спектра молекул в клетке, в том числе ДНК и белков. Пероксинитрит диффундирует вдоль аксонов вглубь сетчатки, также вызывая апоптоз ГК, а распространение пероксинитрита по направлению к мозгу приводит к потере клеток в наружных колленчатых телах.

Апоптоз. Апоптозом (от греч. apoptosis — опадание) названо явление программируемой гибели клетки, сопровождаемой набором характерных цитологических признаков (маркеров апоптоза) и молекулярных процессов.

Таким образом, при развитии какой-либо из рассмотренных оптико-нейропатий в результате воздействия на аксоны ГКС определенного патоло-

гического фактора, гибель ГК происходит не сразу. Повреждение сначала аксонов ГКС удлиняет период «терапевтического окна», когда клетка балансирует между гибелью и восстановлением и создает предпосылки для успешного нейропротекторного лечения [12].

Принято выделять две группы нейропротекторных препаратов — прямые и непрямые нейропротекторы.

Прямые нейропротекторы непосредственно защищают нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва. Эти препараты блокируют основные факторы повреждения клеток, которые обусловлены развитием в этой зоне ишемии, в результате которой наблюдается увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов, ионов Ca^{2+} , ацидоз.

Прямыми нейропротекторными свойствами обладают:

- природные витамины и флавоноиды: витамины А, Е, С, ГАМК;
- ферменты антиоксидантной системы организма: супероксиддисмуаза;
- неферментные антиоксиданты: эмоксипин, мексидол и гистохром;
- блокаторы кальциевых каналов: бетаксолол, латанопрост, нифедипин;
- нейропептиды: ретиналамин, кортексин; антигипоксанты — цитохром С;
- альфа-агонисты: бримонидин.

В настоящее время ведется поиск препаратов, которые могли бы непосредственно устранять факторы, способствующие активации апоптоза. Действие этих препаратов направлено на снижение неблагоприятного влияния глутамата и других субстратов на аксоны ганглионарных нейронов

Непрямое нейропротекторное действие подразумевает влияние препаратов на различные факторы, увеличивающие риск повреждения клеток (снижение перфузионного давления, атеросклероз, изменение реологических свойств крови, ангиоспазм), а также повышение устойчивости организма к снижению перфузионного давления кислорода в тканях. Подобным эффектом обладают препараты, улучшающие микроциркуляцию (теофиллина этилендиамин и никотинат, ницерголин, винпоцетин, пентоксифиллин и др.), реологические свойства крови, снижающие уровень холестерина в крови, ноотропные средства (церебролизин, цитиколин).

Многолетний опыт нейро- и ретинопротекторного лечения различных оптиконеуропатий убедил нас в том, что одним из наиболее эффективных нейропротекторных лекарственных средств является препарат ноотропной группы цитиколин. Он обладает широким спектром действия, влияет на все патологические звенья развития апоптоза ГКС: 1) тормозит процесс разрушения мембран ишемизированных нейронов путем ингибирования активности фосфолипазы А₂, восстанавливает их структуру и функцию за счет стимуляции биосинтеза фосфатидилхолина — одного из структурных элементов клеточных мембран (R. M. Adibhatla et al., 2002); 2) уменьшает выброс глутамата, подавляет трансмембранный транспорт ионов кальция в клетку (O. Hurtado et al., 2005); 3) нормализует энергетический метаболизм митохондрий, восстанавливает функционирование Na^{+}/K^{+} -АТФазы, сниженный уровень АТФ в ткани головного мозга, энергетические процессы в нейронах (A. A. Farooqui et al., 2000;

J. J. Secades, 2002); 4) снижает окислительный стресс после ишемии/ реперфузии, повышает активность эндогенной антиоксидантной системы защиты клеток за счет стимуляции синтеза глутатиона — неферментного фактора внутриклеточной антиоксидантной защиты и повышения активности фермента глутатионредуктазы (R. M. Adibhatla et al., 2002); 5) предотвращает гибель нейронов путем подавления экспрессии белков, участвующих в развитии апоптоза после ишемии (J. Krupinski et al., 2002; C. Mir et al., 2003).

Учитывая тот факт, что глаукому следует считать нейродегенеративным заболеванием, передняя ишемическая оптическая нейропатия является по своей сути ишемическим инсультом зрительного нерва (часть мозга, вынесенная на периферию), а невритическая оптиконеуропатия — результат сдавления зрительного нерва воспалительным экссудатом с замедлением либо блокадой аксоплазматического тока на уровне демиелинизирующего или инфекционного поражения, мы сравнили эффективность применения цитиколина в лечении больных с глаукомной, ишемической и невритической оптиконеуропатиями [6]. В результате исследования мы сделали следующие выводы: 1) цитиколин обладает выраженным нейропротекторным действием при оптиконеуропатиях различного генеза, повышает визометрические и периметрические функциональные показатели и субъективную оценку качества зрения пациентов; 2) наиболее выраженный нейропротекторный эффект цитиколин оказывает на невритическую оптиконеуропатию, что можно объяснить менее значительным поражением аксонов ГКС при оптических невритах по сравнению с ишемическими и дегенеративными процессами в зрительном нерве; 3) в ряде случаев назначение цитиколина приводит к субъективному улучшению качества зрения у пациентов с оптиконеуропатиями при отсутствии положительной динамики визометрических и периметрических показателей.

При лечении оптиконеуропатий различного генеза наибольший эффект оказывает субтеноновый способ введения цитиколина (Цераксон, Цералин — 2 мл: 1мл в верхний свод, 1мл в нижний свод). Если это невозможно, мы вводим препарат внутривенно (по 1000 мг 10 инъекций ежедневно или через день) с последующим длительным приемом его таблетированных форм (Строцит 500 или 1000 мг 2 раза в день 2–3 месяца). При отсутствии возможности и внутривенного введения цитиколина мы рекомендуем длительный прием максимальных доз таблетированных форм препарата — Строцит 1000 мг 2 раза в день 3 месяца. Повторный курс предлагаем через полгода при отсутствии urgentных показаний для его более раннего назначения.

Таким образом, исследования патогенетических особенностей развития различных оптиконеуропатий показали сходные механизмы поражения нервной ткани. Зрительный нерв, представляющий собой аксоны ГКС, поражается первично, нейроны сетчатки поражаются вторично. При различных видах оптиконеуропатий ГКС поражаются в разной степени и по-разному реагируют на нейропротекторное лечение.

Литература:

1. Касимова М.С., Махкамова Д.К., Жалалова Д.З. Эндотелин-1 в гомоцистеин даражасини артериал гипертензия фонида тўр парда ўзгаришларида эндотелиал дисфункциянинг маркерлари сифатида текшириш Журнал «Биомедицина ва амалиёт». Тошкент - 2021, Том № 6, №5. С. 203-210

2. Жалалова Д.З., Махкамова Д.К. Мультикомпонентный подход к диагностике изменений сетчатки при артериальной гипертензии Журнал «Проблемы биологии и медицины» – 2021. №5 С – 205-211.
3. Жалалова Д.З., Махкамова Д.К. ОКТ- ангиография при оценке сосудистого русла сетчатки и хориоидеи Журнал «Проблемы биологии и медицины»– 2021. №6 С – 211-216.
4. Zhalalova D.Z. The content of endothelin and homocysteine in blood and lacrimal fluid in patients with hypertensive retinopathy Web of Scientist: International Scientific Research Journal Volume 3, ISSUE 2, February-2022, С. 958-963
5. Zhalalova D.Z. Modern aspects of neuroprotective treatment in hypertensive retinopathy Web of Scientist: International Scientific Research Journal Volume 3, ISSUE 2, February-2022, С. 949-952
6. Zhalalova D.Z. Development of classification criteria for neuroretinal ischemia in hypertension Web of Scientist: International Scientific Research Journal Volume 3, ISSUE 2, February-2022, С. 972-978
7. Жалалова Д.З. Классификационные критерии изменений сосудов сетчатки при артериальной гипертензии Журнал «Проблемы биологии и медицины» – 2022. №1 С – 50-53.
8. Жалалова Д.З. Диагностические критерии оптической когерентной томографии с функцией ангиографии при ишемических заболеваниях органа зрения на фоне артериальной гипертензии Журнал «Проблемы биологии и медицины» – 2022. №5 С – 73-78
9. Жалалова Д.З. Оценка маркеров эндотелиальной дисфункции в слезной жидкости у пациентов с артериальной гипертензией Журнал «Биомедицина ва амалиет». Тошкент - 2022, Том № , №. С.
10. Жалалова Д.З. ОКТ-ангиография в оценке ретинальной и хореоретинальной микроциркуляции у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией Международный офтальмологический конгресс ИОС Ташкент 2021, С 95-96
11. Жалалова Д.З. Современные аспекты нейропротекторного лечения при гипертонической ретинопатии Журнал ТМА – 2022. № 4 С 84-87
12. Zhalalova D.Z. Magnetic Resonance Tractography as a Method of Choice for Neuroimaging in ocular ischemic syndrome against the background of hypertension Central Asian Journal of medical and natural sciences Vol 3 ISSUE 2, Mar-Apr 2022, С 207-210
13. Zhalalova D.Z. Development of classification criteria for neuroretinal ischemia in arterial hypertension Central Asian Journal of medical and natural sciences Vol 3 ISSUE 3, May-Jun 2022, С 59-65