

Нейропротекция при хронической сосудистой и воспалительной патологии сетчатки

Научно-практическая конференция с международным участием «Филатовские чтения – 2015» (21-22 мая, г. Одесса), посвященная 140-летию со дня рождения академика В.П. Филатова, традиционно продемонстрировала высочайший уровень и разноплановость лекционной программы. Примечательно, что наряду с часто обсуждаемыми темами, такими как патология роговицы, кератопластика и кератопротезирование, новообразования органа зрения, травмы и ожоги глаз, катаракта, глаукома, рефракционные технологии в хирургии катаракты, аномалии рефракции, патология сосудистой оболочки, сетчатки и зрительного нерва, аспекты тканевой терапии, витреоретинальные вмешательства и др., большое внимание клиницисты уделили аспектам нейропротекторной терапии.



В рамках сателлитного симпозиума, организованного компанией «Валеант Фармасьютикалз» (Bausch+Lomb), заведующая отделением воспалительных заболеваний глаза и микрохирургического лечения их последствий (отдел воспалительной патологии глаза ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса), доктор медицинских наук Александра Владимировна Зборовская остановилась на проблеме нейродегенерации при офтальмологической патологии и способах защиты нервной ткани, обладающей низким регенераторным потенциалом.

Существует несколько форм клеточной гибели, среди которых выделяют некроз, апоптоз, аноиксис, аутофагоцитоз, параптоз, аутолизис. Механизмы указанных феноменов отличаются, однако следствием каждого из них является дисфункция нервной ткани и ее гибель. В настоящее время распространены термин «эксайтотоксичность», под которым подразумевают универсальный механизм развития всех нейродегенеративных патологий (от англ. excitotoxicity – токсичность, возникающая при возбуждении). Это пусковой механизм некротической и апоптотической гибели нейронов, связанный с гиперактивацией нейромедиаторами NMDA- и AMPA-рецепторов.

Ключевую роль в процессе эксайтотоксичности играют NMDA-рецепторы. В физиологических условиях они опосредуют возбуждающее действие глутамата, активируются миллимолярными концентрациями глутамата, который присутствует в синаптической щели в течение тысячных долей секунды. При патологической импульсации рецепторы также активируются микромолярными концентрациями, но, естественно, в течение более длительного временного промежутка.

Таким образом, это т. н. **глутаматергическая теория нейродегенеративного процесса**. Основное значение в отсроченной гибели нейронов принадлежит длительной стимуляции глутаматных рецепторов, вызванной избыточным выделением и накоплением в синаптическом пространстве глутамата. Цитотоксическая концентрация глутамата в нейронах провоцирует повреждения, схожие с таковыми при ишемии, гипоксии, травмах, токсических влияниях. Формируется определенный цикл: патологическая импульсация избыточным количеством глутамата приводит к увеличению концентрации кальция в клетках и накоплению ионов калия во внеклеточном пространстве («кальциевая перегрузка»); вследствие этого активируются кальцийзависимые процессы (усиливается активность протеаз, киназ, эндонуклеаз, липоксигеназ, фосфолипазы A2 и других ферментов); возникают значительные изменения в метаболизме и генетическом аппарате клетки, наблюдается неконтролируемое действие свободных радикалов; результатом каскада перечисленных процессов является гибель клетки. К наиболее ярким примерам

острой эксайтотоксичности относят церебральную ишемию, инсульт, черепно-мозговую травму, т. н. медленной – нейродегенеративные заболевания.

Справка «ЗУ». Впервые негативное воздействие L-глутамата обнаружил японский исследователь Тосио Хаяси в 1954 г. В настоящее время накоплены данные, указывающие на то, что эксайтотоксичность играет определенную роль в развитии рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, глаукомной оптической нейропатии и др.

В случае с глутаматными рецепторами прослеживается классический вариант нарушения «золотой середины»: один и тот же процесс, один и тот же рецептор, один и тот же фермент может выступать, образно говоря, и ангелом, и демоном. На одной чаше весов располагается повреждающий эффект избыточной и длительной активации экстраинаптических NMDA-рецепторов (подавление их активности сопряжено с выраженным апоптозом созревающих клеток, усугублением текущих нейродегенеративных процессов, блокированием ишемического прекодиционирования и снижением выживания клеток в условиях ишемии), на другой – позитивное действие стимуляции NMDA-рецепторов в физиологических условиях (способствует улучшению выживаемости нейронов за счет активации нейротрофических и нейропластических процессов). Особую актуальность это приобретает в случае хронической сосудистой патологии и увеитов, поскольку при этих заболеваниях развивается выраженный дисбаланс между длительной активацией NMDA-рецепторов и физиологической их стимуляцией (принимая во внимание хронический характер течения этих патологий). Нарастающая гипоксия, отмечающаяся при хронической воспалительной и сосудистой патологии (нарушение кровообращения в сосудах зрительного нерва, включая тромбозы, в сосудах сетчатки по смешанному типу, изменения при диабетической ретинопатии), приводит к преобладанию анаэробного гликолиза (особенно выражено при сахарном диабете – СД) и увеличению содержания углекислоты. В результате возникают дефицит энергии в митохондриях, подавление окислительного фосфорилирования, что сопровождается накоплением молочной кислоты в клетке, развитием лактатацидоза (к нему приводит также повышение содержания углекислоты) и блокированием обратного захвата глутамата. Это модель классической глутаматной эксайтотоксичности.

Хронические воспалительные заболевания, увеиты, диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация, глаукома, тромбоз центральной вены сетчатки, окклюзия центральной артерии сетчатки сопровождаются активацией микроглии и макрофагов, возникновением глутаматной эксайтотоксичности, появлением большого количества активных форм кислорода, продукции оксида азота, интенсивным выбросом цитокинов, сводящихся к общему знаменателю – клеточной гибели.

При увеитах классическим осложнением являются развитие кистозного макулярного

отека (поражение центральной области сетчатки) и/или прогрессирующая атрофия зрительного нерва. Кистозный макулярный отек – это резистентное к терапии осложнение. Зачастую даже при его регрессе мы наблюдаем снижение зрительных функций у пациента (именно вследствие запуска процессов нейродегенерации – апоптоза и других патологических изменений, нарастающих, как снежный ком).

При **диабетической ретинопатии**, которую принято считать микроциркуляторным заболеванием, можно выявить нейродегенерацию сетчатки еще до появления каких-либо сосудистых нарушений (на сегодня доступны данные, допускающие, что это первично нейродегенеративный процесс, и рассматривающие нейродегенерацию как ранний этап диабетической ретинопатии). Прогрессирующая нейродегенерация на фоне данной патологии также приводит к снижению зрительных функций; особенно ярко это заметно при поражении зрительного нерва.

Нейродегенеративные процессы – компонент **возрастной макулярной дегенерации**. Зачастую фиксируется диссонанс между объективным состоянием центральной области сетчатки и функциональной способностью зрительного аппарата. Это также характерно для **диабетического макулярного отека**: при значительной его выраженности (например, утолщение сетчатки до 500 микрон) у пациента сохраняется достаточно высокое зрение; в то же время при практически нормальном рельефе сетчатки в макулярной области наблюдается прогрессирующее снижение остроты зрения как следствие нейродегенерации в результате апоптоза.

При **тромбозе центральной вены сетчатки** основной проблемой для клиницистов является сохранение зрительных функций, а не только уменьшение выраженности макулярного отека. Несмотря на все усилия по устранению отека сетчатки в макулярной области, нередки случаи, когда зрение утрачивается даже при условии восстановления ее нормального рельефа. Это объясняется запуском процесса эксайтотоксичности и гибелью вследствие этого нейронов; потом могут фиксироваться полностью сохранная архитектура сетчатки и отсутствие высокого зрения (именно острота зрения, а не уровень

отека, высота или толщина сетчатки в макулярной области имеет принципиальное значение для пациентов).

Поскольку эксайтотоксичность рассматривается как вариант нормы (патологическую роль она играет при значительной выраженности), существуют биологические процессы, обеспечивающие оптимальный баланс и защиту нервной ткани (И.С. Евтушенко, 2013):

- нейротрофика (способность поддерживать экспрессию ДНК, а именно протеинов всех типов);
- нейропротекция (предупреждение повреждения нервных клеток);
- нейропластичность (восстановление функций после естественных повреждений и других нарушений, вызванных любыми агентами);
- нейрогенез (образование новых клеток, их миграция и дифференциация).

Как отмечает Д.Ф. Мурешану, выделяют препараты с непрямым (модуляторы кальциевых каналов, модуляторы натриевых каналов, антагонисты NMDA-рецепторов, агонисты ГАМК-рецепторов, антиоксиданты («ловушки» свободных радикалов), антагонисты молекул адгезии, агонисты и антагонисты аденозина) и прямым нейропротекторным действием (нейротрофические факторы; молекулы, подобные нейротрофическим факторам; некоторые классы цитокинов).

Особого внимания клиницистов **заслуживает стратегия нейропротекции на регулярной основе (ежедневно) при хронической сосудистой и воспалительной патологии**, потому что данная категория больных (особенно пациенты с диабетической ретинопатией, тромбозами, нарушением кровообращения сосудов зрительного нерва, увеитами) нуждается в длительном/постоянном приеме нейропротекторов. К примеру, типичная ситуация: пациент с СД получил 2-недельный курс терапии, выписан из медицинского учреждения, но ведь это не решает проблему полностью, не останавливает процесс эксайтотоксичности. Точно так же и при увеите: купирование воспаления, уменьшение частоты эпизодов обострения, увеличение межрецидивных периодов не являются гарантией того, что после выписки из стационара у пациента полностью прекращается воспалительный процесс в тканях глаза; на мой взгляд, он персистирует (протекает в субклинической форме или на микроуровне).

На сегодняшний день вопрос о постоянной нейропротекции при увеитах является открытым. Большинство западных ученых высказывают положительное мнение об указанной стратегии и акцентируют внимание на необходимости ее реализации наряду с купированием воспаления.

С целью защиты нейронов сетчатки рекомендуется назначать препараты, обеспечивающие стабильный уровень нейропротекции

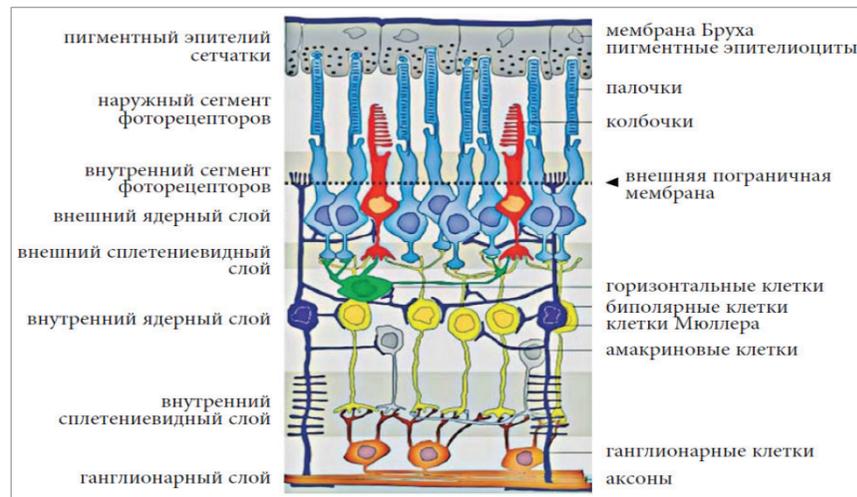


Рис. Строение сетчатки



и имеющие хороший профиль безопасности. В качестве средств, соответствующих указанным требованиям, можно рекомендовать комплексы линейки Окювайт®. В частности, оптимальными представляются Окювайт® Лютеин форте и Окювайт® Комплит, включающие ряд биологически активных веществ.

Окювайт® Лютеин форте содержит каротиноиды лютеин и зеаксантин, витамины С и Е, селен, цинк; Окювайт® Комплит, помимо сходного набора компонентов (каротиноиды лютеин и зеаксантин, витамины С и Е, цинк), включает также рыбий жир (в т.ч. докозагексаеновую и эйкозапентаеновую ω_3 -полиненасыщенные жирные кислоты – ω_3 -ПНЖК).

Компоненты комплексов Окювайт® имеют различные точки приложения на разных этапах свободнорадикального (перекисного) окисления липидов, обеспечивая антиоксидантную защиту клеток (табл.).

Прием комплексов линейки Окювайт® по 1-2 таблетки или капсулы в день показан для профилактики или в случае уже имеющихся нарушений зрения, разрешен к использованию у пациентов с СД, а также при непереносимости глютена.

Справка «ЗУ». Лютеин не синтезируется в организме человека, что предопределяет особую важность поступления данного каротиноида с пищей. Это желтый кристалл, в значительных количествах содержащийся в шпинате, капусте, брокколи. Особенность лютеина – сохранение полезных свойств после термической обработки.

В сетчатке глаза лютеин располагается преимущественно в макуле (его концентрация в 100 раз выше таковой в периферической части). Также он локализуется в сетчатке в целом: преимущественно в наружных сегментах фоторецепторов, воспринимающих световые импульсы, и в пигментном эпителии сетчатки, где наружные сегменты фоторецепторов фагоцитируются и перерабатываются (при задних увеитах он страдает больше всего).

Таблица. Точки приложения антиоксидантного действия компонентов Окювайт® на разных этапах свободнорадикального (перекисного) окисления липидов

Этапы СПОЛ*	Факторы антиоксидантной защиты клеток	Точки приложения компонентов Окювайт®
Кислородная инициализация	антикислородные	
	ретинол	
	каротиноиды рибофлавин	Лютеин, Зеаксантин
Образование свободных радикалов липидов	антирадикальные	Витамин С
	токоферолы	Витамин Е
	маннитол	
	супероксиддисмутаза	Цинк
Образование перекисей липидов	антиперекисные	Омега-3 ПНЖК
	каталаза	

* СПОЛ – свободнорадикальное перекисное окисление липидов.

За счет поражения пигментного эпителия сетчатки **запускается процесс апоптоза нейрорецепторов** (в первую очередь это касается хоорионидов).

Любопытно, что по данным спектроскопии резонансного комбинационного рассеяния (Y. Ozawa et al., 2012) максимальная концентрация лютеина отмечается в слое нейронной сети сетчатки, соединяющем фоторецепторные клетки (наружный ядерный слой) с вторичными нейронами (внешний плексиформный слой) (рис.).

На основании результатов ряда работ (L. Brown et al., 1999; B.J. Lyle et al., 1999) установлено, что оптимальное соотношение лютеина и зеаксантина составляет 5:1. Это соответствует формуле, разработанной с учетом данных, полученных в испытаниях AREDS и AREDS2.

Справка «ЗУ». Группой ученых под руководством Y. Ozawa (2012) отмечено, что лютеин защищает нейроны сетчатки при СД и способствует повышению их выживаемости.

Доказаны защитные свойства незаменимых ω_3 -ПНЖК – докозагексаеновой и эйкозапентаеновой. Максимальное их

содержание отмечается в морской рыбе, обитающей в естественных условиях (а не в любой морской рыбе, как считалось ранее), что весьма затрудняет получение ω_3 -ПНЖК с пищей и обосновывает целесообразность приема диетических комплексов на их основе. Они реализуют антиоксидантный эффект (путем снижения перекисного окисления, стимуляции антиоксидантных ферментов), вазопротекторное влияние (за счет подавления пролиферации сосудов), демонстрируют противовоспалительные свойства, нейропротекторное действие (жизнеспособность фоторецепторов напрямую зависит от целостности пигментного эпителия сетчатки, чему способствует докозагексаеновая ω_3 -ПНЖК как предшественник нейропротектина D1 и резолвина; G.M. Calandria et al., 2009).

По данным ряда работ, биологическая роль резолвина заключается в подавлении воспалительных процессов (N. Chiang et al., 2007).

Справка «ЗУ». Термин «резолвин» происходит от англ. resolution of inflammation – разрешение воспаления.

Нейропротектин D1 снижает степень повреждения сетчатки и роговицы и поражения

ЦНС при инсульте (N.G. Bazan, 2007; O.C. Огурцова и соавт., 2014). Этот тканевой гормон обладает доказанной антиапоптотической активностью; в частности, он способен снижать апоптоз нейронов и клеток пигментного эпителия сетчатки, предположительно, путем активации сигнальной трансдукции в каскадах PI3K/Akt и mTOR/p70S6K (R.W. Johnson et al., 2006).

J.P. SanGiovanni и соавт. (2005) показано, что ω_3 -ПНЖК защищают сетчатку глаза от вредного воздействия ишемии, света, кислородных радикалов, воспаления и ассоциированных с возрастом поражений сосудов и нервной ткани.

Постепенно ученые отходят от единой версии, что диабетическая ретинопатия – хроническое сосудистое нарушение (осложнение диабета). Доступны работы, с высокой долей вероятности указывающие на то, что первичным процессом, запускающим каскад патологических изменений глаз при СД, является именно эксайтотоксичность. Учитывая огромное количество случаев потери зрения на фоне СД и ассоциированной с ней инвалидизации, вопрос постоянной нейропротекции представляется чрезвычайно актуальным и широко обсуждается. Данный подход позволяет не только избежать повреждения зрительного эпителия, но и поддержать другие органы и системы человека.

Нейропротекция – патогенетический метод лечения, обеспечивающий защиту сетчатки и соответствующий основополагающей концепции медицины – «Не навреди!». Многочисленные публикации в отечественной и мировой литературе, активные дискуссии ученых по аспектам эксайтотоксичности, нейродегенерации и нейропротекции не оставляют сомнений в том, что данная проблематика находится, без преувеличения, «на гребне волны» и требует дальнейшего пристального изучения.

Подготовила **Ольга Радучиц**

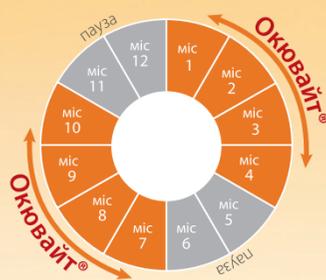


Bausch + Lomb – світовий лідер серед дієтичних добавок для очей¹

Окювайт®

науковий підхід до збереження здорового зору!

- **ЗБЕРІГАЄ** гостроту зору
- **ПІДТРИМУЄ** зорові функції
- **ПОПЕРЕДЖАЄ** вікові зміни



**1 таблетка/капсула на день
допомагає зберегти здоров'я очей**

Можна застосовувати при порушенні зору у хворих на цукровий діабет*

Ефективність дієтичних добавок від Bausch+Lomb підтверджена кількома дослідженнями CARMA, LUNA, AREDS. ²⁻⁷

Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. Висновок державної сан.-епід. експертизи МОЗ України від № 05.03.02-03 / 76807 від 22.08.2013, від 24.04.2012 року № 05.03.02-03 / 35578. ОКЮВАЙТ® – зареєстрована торгова марка Bausch + Lomb Incorporated. © 2012 Bausch + Lomb Incorporated. Текст реклами погоджено з МОЗ України (30.07.12 № 05.01-14-58/3377/7971). *Інструкція по вживанню Окювайт® Лютеїн форте
1. Euromonitor International Limited; Ocular Nutritionals is as per Eye Health Supplements definition, which includes formulas to promote eye health or to help prevent macular degeneration. Measures are 2010 retail value figures at retail sales price. 2. SanGiovanni JP et al. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. Am J Clin Nutr. 2009; 90:1601-1607. 3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoids and vitamin A, E and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS 22. Arch Ophthalmol. 2007; 125:1225-1232. 4. Age-Related Eye Disease Study Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS 11. Arch Ophthalmol. (2003); 121:1621-1624. 6. Frieschmann M et al. "Changes in macular pigment optical density and serum concentrations of its constituent carotenoids following supplemental lutein and zeaxanthin: The LUNA study" (2007). Exp Eye Res; 84:718-728. 7. U. Chakravarthy, S. Beatty, M. Stevenson and the CARMA study group: Functional and Morphological Outcomes .in the CARMA Clinical Trial. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:E-Abstract1257.

VALEANT

ТОВ «ВАЛЕНТ ФАРМАСЬОТІКАЛЗ»
вул. Підвисоцького Професора, 6-В, Київ, 01103, Україна, тел.: +38 044 459 0484

BAUSCH + LOMB