



*И.П. Метелицына, Г.В. Левицкая, Гаффари Сахби Бен Мохамед Монсеф*

**ИЗМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА  
У БОЛЬНЫХ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ СЕТЧАТКИ  
В РЕЗУЛЬТАТЕ ВТОРИЧНОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ КОРТЕКСИН**

*ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины», г. Одесса*

**Ключові слова:** *регматогенне відшарування сітківки, цитокини, кров, препарат Кортексин.*

**Ключевые слова:** *регматогенная отслойка сетчатки, цитокины, кровь, препарат Кортексин.*

**Key words:** *rhegmatogenous retinal detachment, cytokines, blood, cortexin.*

Досліджено ефективність препарату Кортексин у хворих на регматогенне відшарування сітківки. Пацієнти основної групи після виписки отримували комплексне післяопераційне лікування з використанням стандартної протизапальної терапії та препарату Кортексин, пацієнти групи порівняння – тільки протизапальне лікування. До та через 2 місяці після лікування в крові визначали рівень інтерлейкінів 1 $\beta$ , 4, 6, 10 імуноферментним методом. В обох групах рівень всіх цитокинів після лікування був достовірно знижений, у порівнянні з даними до лікування. Найбільш виражені зміни відзначено в групі, яка отримувала Кортексин. Після лікування рівень всіх цитокинів у дослідній групі був достовірно нижче відповідних показників групи порівняння. Через 2 місяці після хірургічного лікування і протизапальної терапії відзначено підвищення гостроти зору в обох підгрупах, більш виражене (у двічі) – у пацієнтів, які отримували Кортексин.

Исследована ефективність препарату Кортексин у больних регматогенной отслойкой сетчатки. Пациенты основной группы после выписки получали комплексное послеоперационное лечение с использованием стандартной противовоспалительной терапии и препарата Кортексин, пациенты группы сравнения – только противовоспалительное лечение. До и через 2 месяца после лечения в крови определяли уровень интерлейкинов 1 $\beta$ , 4, 6, 10 иммуноферментным методом. В обеих группах уровень всех цитокинов после лечения был достоверно снижен, по сравнению с данными до лечения. Наиболее выраженные изменения отмечены в группе, получавшей Кортексин. После лечения уровень всех исследуемых цитокинов в опытной группе был достоверно ниже соответствующих показателей группы сравнения. Через 2 месяца после хирургического лечения и противовоспалительной терапии отмечено повышение остроты зрения в обеих группах, более выраженное (в 2 раза) – у пациентов, получавших Кортексин.

The effectiveness of the cortexin in patients rhegmatogenous retinal detachment. Patients of the main group after discharge receive comprehensive aftercare using the standard antiinflammatory therapy and cortexin, patients comparison group - only antiinflammatory treatment. Before and after 2 months of treatment in the blood was determined by the level of interleukin 1 $\beta$ , 4, 6, 10 by ELISA. In both groups the level of cytokines was significantly reduced after treatment compared with those before treatment. The most evident changes occurred in the subgroup with cortexin. After treatment, levels of these cytokines in the experimental subgroup was significantly lower than the corresponding figures of the comparison 2 months after surgery and antiinflammatory therapy was associated with improvement in visual acuity in both groups, more evident (2 times) – in patients receiving cortexin.

**Р**егматогенная отслойка сетчатки (РОС) занимает важное место среди причин инвалидности и слепоты, что определяет социально-экономическую значимость этой проблемы и необходимость разработки методов лечения и реабилитации таких больных.

Основной метод лечения РОС – хирургический, однако прилегание сетчатки при этом не сопровождается полным восстановлением остроты зрения до начального уровня.

Основными факторами, определяющими остроту зрения после прилегания сетчатки, являются продолжительность отслойки макулярной области, исходная острота зрения, повреждения ее на молекулярном уровне [10].

Своевременное применение методов и средств стабилизации патологических процессов в сетчатке, имеющих место при РОС, может предотвратить или замедлить гибель нейронов. В связи с этим, целесообразно применение нейропротекторных средств, способствующих увеличению времени выживания нейронов в условиях токсического и/или ишемического повреждения.

Для восстановления функционирования клеток сетчатки после ее прилегания в результате оперативного вмешательства применяют ряд лекарственных средств, в том числе Сеталон, Пикамилон, Оксирал, Ретиналамил. Использование этих препаратов способствует усилению кровообращения,

повышает устойчивость сетчатки к гипоксии, что позволяет повысить остроту зрения в послеоперационном периоде, увеличивает объем периферического зрения и ускоряет процесс реабилитации [4,5,7–9].

Несмотря на имеющиеся положительные результаты использования указанных препаратов при лечении РОС, в целом проблема ретинопротекции сетчатки не решена и находится в стадии разработки.

Одним из перспективных направлений нейропротекции является применение препаратов, обладающих комплексным мультимодальным нейропротекторным действием [1]. Одним из наиболее перспективных нейропептидных препаратов является Кортексин, представляющий сбалансированный комплекс нейропептидов, L-аминокислот, витаминов и микроэлементов. Препарат обладает разносторонним спектром фармакологического действия: ноотропное, нейротрофическое, нейрометаболическое и нейромедиаторное, антиоксидантное, адаптогенное, а также стресс- и геропротекторное.

Учитывая данные о роли цитокинов в иммунопатогенезе заболеваний глаз, в том числе при патологии глазного дна, как активных биорегуляторов воспалительных и репаративных процессов [6, 11], факт влияния Кортексина на нейротрофическое обеспечение нервного волокна и уменьшение аутоиммунной агрессии путем воздействия на цитокиновый



Уровень интерлейкинов в крови больных РОС при лечении без и с использованием Кортиксина

Исследуемый показатель	Послеоперационное лечение	Стат. показатели	До лечения	После лечения
ИЛ-1 $\beta$	без Кортиксина	n	45	45
		M $\pm$ SD	3,54 $\pm$ 1,92	2,96 $\pm$ 1,74
		p	-	0,0000
	с Кортиксином	n	44	44
		M $\pm$ SD	3,35 $\pm$ 1,93	1,88 $\pm$ 1,24
		p	-	0,0000
p1	0,630	0,001		
ИЛ-6	без Кортиксина	n	45	45
		M $\pm$ SD	8,99 $\pm$ 4,69	67,44 $\pm$ 2,34
		p	-	0,0000
	с Кортиксином	n	44	44
		M $\pm$ SD	7,25 $\pm$ 4,29	3,52 $\pm$ 1,89
		p	-	0,0000
p1	0,150	0,0000		
ИЛ-4	без Кортиксина	n	45	45
		M $\pm$ SD	3,33 $\pm$ 1,97	2,68 $\pm$ 1,72
		p	-	0,0000
	с Кортиксином	n	44	44
		M $\pm$ SD	3,03 $\pm$ 1,96	1,43 $\pm$ 0,98
		p	-	0,0000
p1	0,472	0,0001		
ИЛ-10	без Кортиксина	n	44	45
		M $\pm$ SD	128,30 $\pm$ 58,63	102,20 $\pm$ 48,06
		p	-	0,0000
	с Кортиксином	n	44	44
		M $\pm$ SD	114,40 $\pm$ 64,31	57,14 $\pm$ 40,17
		p	-	0,0000
p1	0,294	0,0000		

Примечания: единицы изменения уровня интерлейкинов – пг/мл; p – достоверность различий между данными до и после лечения; p1 – достоверность различий в группах «без Кортиксина» и «с Кортиксином».

обмен [2] является принципиально важным в выборе медикаментозного средства для нейропротекции сетчатки.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение эффективности препарата Кортиксин в качестве нейропротекторного средства в комплексном послеоперационном лечении РОС.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 89 человек (из них 38 мужчин и 51 женщина в возрасте 18–77 лет) с регматогенной отслойкой сетчатки.

При поступлении в отдел витреоретинальной и лазерной хирургии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филагова АМН Украины» всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование (определение остроты и поля зрения, биомикроскопия, офтальмоскопия, ультразвуковое и электрофизиологические исследования глаз). Острота зрения у пациентов колебалась от правильной проекции света до 1,0 с максимальной коррекцией.

Больным с РОС проведено хирургическое лечение с учетом степени витреоретинальной пролиферации, количества, размеров и локализации разрывов, высоты и протяженности отслойки сетчатки (соответственно, экстрасклеральное пломбирование произведено у 14, витрэктомия – у 75 человек).

Больные распределены на 2 группы: основную – 44 человека (44 глаза) и контрольную – 45 человек (45 глаз). Обе группы рандомизированы по возрасту, полу и клинической характеристике регматогенной отслойки сетчатки (протяженность и высота отслойки, количество и вид разрывов сетчатки, наличие и степень пролиферативной витреоретинопатии, острота зрения, разность внутриглазного давления в глазу с отслойкой сетчатки и парным глазом, давность заболевания).

Пациенты основной группы после выписки из стационара получали комплексное лечение с использованием стандартной противовоспалительной (стероидной и нестероидной) терапии в виде инстилляций и препарата Окювайт-лютеин по общепринятой схеме и препарата Кортиксин внутримышечно по 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Больные контрольной группы получали только стандартное противовоспалительное лечение.

В плазме крови определяли уровень интерлейкинов 1 $\beta$ , 4, 6, 10 иммуноферментным методом с использованием тест-систем и соответствующих инструкций по применению наборов реагентов для количественного определения человеческих интерлейкинов в биологических жидкостях и культуральных средах. Забор крови осуществляли при поступлении пациентов в стационар, а также через 2 месяца после лечения.



Таблица 2

**Острота зрения у больных РОС при лечении без и с использованием Кортексина**

Вид лечения	Стат. показатели	Острота зрения	
		исходная	после медикаментозного лечения
Без Кортексина	n	44	43
	M±SD	0,123±0,217	0,192±0,140
С Кортексином	n	43	44
	M±SD	0,170±0,223	0,335±0,219
	p	0,329	0,005

Эффективность препарата оценивали на основании данных определения максимальной скорректированной остроты зрения, а также данных о динамике уровня исследуемых интерлейкинов в крови через 2 месяца после лечения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0. Для попарного сравнения 2 независимых или связанных групп (динамика изменений после лечения относительно соответствующих данных до лечения) использовали соответствующий параметрический t-критерий с предварительной оценкой нормальности распределения [3].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже было указано, исследуемые группы репрезентативны по клиническим признакам, характеризующим тяжесть отслойки сетчатки. Кроме того, различия в уровне всех исследуемых цитокинов как в крови, так и во внутриглазных жидкостях (субретинальная жидкость, витреальное содержимое и стекловидное тело) были незначительны и не достоверны.

Анализ результатов, полученных при определении цитокинов в крови больных РОС до и после проведения медикаментозного лечения показал, что в обеих группах уровень всех исследуемых цитокинов после лечения был достоверно снижен, по сравнению с соответствующими данными до лечения (табл. 1). Однако, наиболее выраженные изменения отмечены в группе, которая получала Кортексин на фоне традиционного лечения: экспрессия цитокинов в динамике снижена в 2 или почти в 2 раза, в то время как в группе сравнения (традиционное лечение без Кортексина) изменения составляли 16–25%. Достоверных различий между исходным уровнем цитокинов в обеих группах не выявлено, тогда как после лечения уровень всех исследуемых цитокинов в опытной группе был достоверно ниже соответствующих показателей группы сравнения, составляя 52,2–63,5%.

Исходная острота зрения (M±SD) у больных РОС составляла 0,123±0,217 в группе сравнения и 0,170±0,223 в опытной группе (p>0,05) (табл. 2). При контрольном осмотре пациентов через 2 месяца после хирургического лечения и проведения курса противовоспалительной терапии отмечено повышение остроты зрения в обеих группах (группа

сравнения – 0,192±0,140, исследуемая группа 0,335±0,219). Сравнительный анализ остроты зрения до и после лечения выявил факт более выраженного повышения остроты зрения у пациентов, получавших Кортексин в комплексном лечении (в 2 раза, p=0,0001) относительно с соответствующих данных у лиц группы сравнения (в 1,6 раза, p=0,016).

Результаты, свидетельствующие о снижении уровня исследуемых про- и противовоспалительных цитокинов и повышении остроты зрения в результате медикаментозного лечения больных РОС с использованием препарата Кортексин, позволяют говорить об его эффективности в нейропротекции сетчатки.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурчинский С.Г. Регуляторные нейропептиды – новый этап развития проблемы нейропротекции / С.Г. Бурчинский // Судинні захворювання головного мозку. – 2007. – №2. – С. 1–4.
2. Герасимова М.М. Влияние Кортексина на цитокиновый обмен при пояснично-крестцовых радикулопатиях / М.М. Герасимова, А.Ю. Петушков // Нейроиммунология. – 2004. – Т. II, №2. – С. 26.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц: пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
4. Зуев А.В. Активация восстановительных процессов после хирургических вмешательств на сетчатке фармакологическими препаратами нового поколения на основе гликопротеинов клеточного микроокружения / А.В. Зуев, В.Д. Захаров, Л.А. Симонова // Тезисы докладов научно-практ. конференции «Комплексное применение лазеров в офтальмологии. Новые технологии». – Калуга, 1999. – С. 6–7.
5. Иванов С.В. Первый опыт применения ретиналамина в комплексном лечении больных с регматогенной отслойкой сетчатки / С.В. Иванов, В.М. Машиковцев, Е.Г. Черыгова // Сборник тезисов научно-практической конференции «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2010», Москва, 18–19 марта 2010 г. – М.: ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза», 2010. – С. 51–52.
6. Новикова-Билак Т.А. Прогнозирование и профилактика прогрессирования непролиферативной диабетической ретинопатии: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.08 / Т.А. Новикова-Билак. – М., 2003. – 18 с.
7. Пасечникова Н.В. Эффективность применения антигипоксического препарата пикамилон у больных с регматогенной отслойкой сетчатки / Н.В. Пасечникова, З.А. Розанова, А.Г. Чаура // Офтальмол. журн. – 2005. – №1. – С. 4–7.
8. Масуднасери Михран. Применение оксирала в послеоперационном периоде у больных с регматогенной отслойкой сетчатки, развившейся на фоне высокой осложненной миопии / Михран Масуднасери, А.А. Путиенко // Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – 2007. – Вип. 5–6, №80–81. – С. 208–213.
9. Путиенко А.А. Результаты применения оксирала в послеоперационном периоде у больных с регматогенной отслойкой сетчатки / А.А. Путиенко, Михран Масуднасери // Офтальмол. журн. – 2008. – №4. – С. 45–48.
10. Сергієнко А.М. Двосторонне регматогенне відшарування сітківки / А.М. Сергієнко, Д.А. Чичур, О.О. Леус // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. Л.Л. Шупика. – Київ, 2003. – Вип. 12, Кн. 1. – С. 102–108.
11. Шаимова В.А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз (обзор литературы) / В.А. Шаимова // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4, №3. – С. 30–32.

### Сведения об авторах:

Метелицына И.П., д. биол. н., профессор.

Левицкая Г.В., к. мед. н., зав. отделением витреоретинальной и лазерной хирургии ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины».

Гаффари Сахби Бен Мохамед Монсеф, аспирант ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова АМН Украины»

### Адрес для переписки:

Гаффари Сахби Бен Мохамед Монсеф. 65039, г. Одесса, ул. Семинарская, 11а, кв. 43.

тел.: (093) 968 22 96. E-mail : dr\_sahbi@mail.ru