

Гашимова Н.Ф., Насруллаева М.М., Мамедова Т.М., Бабаева Л.А., Мирзоева Ф.Х.

## ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА, КЛАССИФИКАЦИИ И ЛЕЧЕНИЯ ТАПЕТОРЕТИНАЛЬНЫХ АБИОТРОФИЙ (обзор литературы).

*Национальный Центр Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой, г.Баку, Азербайджан.*

**Ключевые слова:** пигментный ретинит, тапеторетинальная абитрофия

Наследственные дистрофии сетчатки, сопровождающиеся снижением палочковой функции, отсутствием или снижением периферической электроретинограммы, концентрическим сужением поля зрения и морфологическими изменениями в постэкваториальной области глазного дна объединены в группу пигментного ретинита или тапеторетинальных абитрофий [1, 2, 3, 4, 5].

Тапеторетинальная абитрофия (ТРА) занимает первое место среди наследственных заболеваний сетчатки и является тяжелым наследственным прогрессирующим заболеванием глаз, приводящим к слепоте с первичными поражениями пигментного эпителия и фоторецепторного слоя сетчатки [6, 7].

Дистрофии сетчатки у детей наблюдаются сравнительно редко и обычно выявляются либо при ранних профилактических осмотрах органа зрения, либо когда родители замечают низкое зрение у детей младшего возраста, тогда как дети старшего возраста предъявляют жалобы на ухудшение сумеречного зрения, искажение предметов [8, 9].

Течение ТРА медленное, прогрессирующее, приводящее к слабовидению и слепоте.

Исследованиями в области молекулярной биологии установлено, что клинически неразличимые дегенерации сетчатки могут быть следствием мутации различных генов и, наоборот, разные мутации одного гена приводят к различным фенотипическим проявлениям. Каждая форма заболевания вызывается одним или несколькими генами. В настоящее время известно 11 хромосомных районов, которые содержат гены, мутации которых являются причиной развития пигментного ретинита [10].

Наиболее частая причина возникновения ТРА – мутации в генах родопсина (RHO), периферина (RDS) и ацетилтрансферазы ретинола (RPE65). Четкая взаимосвязь пигментных дегенераций сетчатки и мутаций в этих генах позволит разработать ДНК-диагностику наследственных дистрофий сетчатки [11, 12, 13].

Формы пигментного ретинита у людей разнообразны и зависят от локализации мутаций в генах родопсина, фосфодиестеразы циклических нуклеотидов и др. белков сетчатки, а также местонахождения дефекта в сетчатке или пигментном эпителии. Заболевание может наследоваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и сцепленному с полом типам наследования [14, 15].

Первое описание глазного дна с использованием термина «пигментный ретинит» было сделано F.C.Dondors в 1855 и 1857гг.

В дальнейшем при описании этой группы заболеваний использовали различные термины.

Leber (1916) предложил термин «тапеторетинальная дегенерация», предполагая, что первичный процесс локализован в пигментном эпителии (tapetum nigrum) сетчатки. Термин «абитрофия» предложен W.R.Govers в 1902г. Для обозначения генетически обусловленных поражений нервных тканей с «нарушенной жизнеспособностью», а Collins в 1919г. применил его для обозначения семейных дистрофий сетчатки.

Л.А.Кацнельсон в 1973г. предложил вернуться к термину «пигментная абитрофия сетчатки». Понятие «абитрофия» подчеркивает наследственную природу и дистрофический компонент заболевания.

Диагноз ТРА устанавливают на основании характерной офтальмоскопической картины, функциональных симптомов, данных электроретинографии (ЭРГ) [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Передний отрезок глаза и преломляющие среды, как правило, не изменены. У более 73% больных изменения на глазном дне характеризуются триадой симптомов: отложением пигмента в виде «костных телец», располагающихся чаще в зонах ветвления ретинальных сосудов, уменьшением количества и истончением сосудов, восковидной бледностью диска зрительного нерва. Постепенно в течение нескольких лет количество костных телец увеличивается, местами сливаются в конгломераты, приближаясь к центру глазного дна. Одновременно ухудшается периферическое зрение вплоть до трубчатого [23, 24].

В случае отсутствия костных телец, но при схожих прогрессирующих и функциональных изменениях, используют термин атипичный пигментный ретинит.

Различают 5 стадий изменений пигментного эпителия:

- 1 – функциональные нарушения без изменений на глазном дне;
- 2 – пигментная зернистость («соль с перцем»);
- 3 – костные тельца в экваториальной зоне;

- 4 – пигментные фугляры на средней периферии;
- 5 – пигментация по ходу сосудов и на диске зрительного нерва.

Изменения в макулярной области при ТРА различны: от ступенчатости фовеолярного рефлекса, гипопигментации и крапчатости до отека, кистозных изменений.

В развитых стадиях ТРА отмечается восковидный цвет диска зрительного нерва, что может быть следствием наличия эпиретинальной мембраны, покрывающей сетчатку и зрительный нерв, с потерей аксонов в слое нервных волокон [25].

Изменения со стороны хрусталика у детей практически не наблюдаются, тогда, как у 40% взрослых пациентов встречается катаракта.

На протяжении последних десятилетий создано множество классификаций. В 70-80-е годы наиболее признанной была классификация Д. Elder (1967). Тапеторетинальные дистрофии были подразделены на периферические, центральные и диффузные [26].

В 1973 году К.В. Трутневой и Л.А. Кацнельсоном была предложена классификация поражений сетчатки, хориоидеи и стекловидного тела, которая основана на существовавших в то время представлениях о патогенезе заболеваний сетчатки [27].

В данной классификации были выделены 2 группы:

I группа хориоретинальных дистрофий, в которую включены заболевания, первично обусловленные дисциркуляторными поражениями атеросклеротического характера.

II группа тапеторетинальных и хориоидальных абнотрофий, в которую объединены все наследственно-обусловленные заболевания, при которых первичные дистрофические поражения локализируются в нейро-эпителии сетчатки, пигментном эпителии или стекловидной пластинке.

Разделение дегенераций на периферические (с первичным поражением палочек) и центральные (с первичным поражением колбочек) казалось вполне оправданным (Кацнельсон Л.А. 1973).

Brunett (1982) разделил тапеторетинальные дистрофии на 3 группы по результатам электроретинографии, которая играет основную роль в установлении диагноза.

В 1982 г. А. Pinkers предложил классификацию дистрофий и дисфункций колбочковой системы с подразделением их по распространенности процесса в тесной связи с результатами электроретинографии и оценки цветового зрения [28].

J. Jimenez-Sierra [29] все заболевания наследственного происхождения разделил в зависимости от локализации патологического процесса в различных слоях сетчатки и хориоидеи. Соответственно первично пораженным слоям, которые поражаются первично, выделены категории заболевания: локализованные в мембране Бруха, пигментном эпителии сетчатки, в комплексе пигментный эпителий сетчатки-фоторецепторы, в фоторецепторах и внутренних слоях сетчатки.

Длительное время ТРА считалась заболеванием, не подлежащим лечению. Первые данные о попытках лечения относятся к 1910 г., когда Lauber предложил повышение АД и понижение ВГД с целью расширения сосудов сетчатки, тем самым улучшая ее трофику.

Позже делались многочисленные попытки применения сосудорасширяющих средств: амилнитрит, ацетилхолин, никотиновая кислота.

В целях улучшения обменных процессов широко применялась и применяется тканевая терапия (экстракт алоэ, плацентарная кровь, стекловидное тело, торфот, пеллоидодистиллят, ФиБС). Широкого применения гормонотерапия в лечении ТРА не получила.

Учитывая, что основной составной частью родопсина является витамин А, его также назначали в комплексе с тканевыми препаратами.

В литературе имеются данные об использовании эндоназального электрофореза при лечении ТРА. Существующая связь между гипоталамо-гипофизарной областью и сетчаткой служила основанием воздействия на центры трофики, заложенной в гипоталамической области. Эффективное действие может быть достигнуто введением вазоактивных препаратов методом эндоназального электрофореза [30].

Имеются данные об эффективности применения препарата «Дезоксинат» в лечении больных с ТРА [31].

Доказано, что в эксперименте дезоксинат-натриевая соль ДНК, получаемой из молок осетровых рыб и частично деполимеризованной с помощью ультразвука, оказывает достоверное стимулирующее действие на морфогенез мембранных дисков наружных сегментов. По разным показателям ЭФИ у 80% больных улучшается функциональное состояние сетчатки, наряду с этим повышается острота зрения, расширение полей зрения, уменьшение скотом.

Имеются обнадеживающие результаты применения препарата ЭНКАД. Препарат является смесью продуктов ферментативного гидролиза дрожжей. Положительный эффект связан с тем, что данный препарат активизирует сниженный процесс ресинтеза зрительного пигмента (родопсина) и тормозит развитие дистрофического процесса (Гусева М.Р. 1984, Коновалова 1984).

В настоящее время наиболее перспективной тенденцией в клинической медицине является применение новой группы препаратов – биогенных пептидов [32, 33, 34, 35]. Ретиналамин, как один из ярких представителей препаратов данной группы, оказывает тканеспецифическое действие на сетчатку глаза. Опыт использования ретиналамина при заболеваниях сетчатки различной этиологии показал высокую клиническую эффективность данного препарата в качестве ретинопротектора. Авторы обращают внимание на такие его качества, как уменьшение воспалительной реакции, стимуляция репаративных процессов, улучшение функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов сетчатки, регуляция процессов метаболизма, стимуляция функций клеточных элементов сетчатой оболочки, восстановление световой чувствительности сетчатки, нормализующее действие на проницаемость сосудов, усиление активности ретинальных макрофагов, выраженное протекторное действие в отношении сосудистого эндотелия, активация антиоксидантной защиты, восстановление световой чувствительности сетчатки.

В литературе имеются данные применения пептидного биорегулятора кортексина в лечении пигментных ретинитов, разработаны новые более эффективные методы подведения лекарств к пораженным тканям, созданы оптимальные концентрации лекарственного препарата в пораженных тканях введением лекарств традиционными методами (подконъюнктивальное, парабульбарное, внутривенное) [36].

В связи с тем, что для сетчатки опасна сильная солнечная радиация, коротковолновая часть спектра которой оказывает повреждающее действие, для защиты от света были предложены контактные линзы, но результат был негативным [37].

Имеются данные о хирургическом лечении ТРА.

Предложенное хирургическое лечение заключалось в том, что введенный в супрахориоидальное пространство мышечный лоскут улучшал кровоснабжение сетчатки со стороны хориоидеи.

Затем была предложена операция по перевязке височной артерии, направленная на изменение объема кровотока, улучшение рефлекторного состояния магистральных сосудов и регионарного кровообращения.

Среди оперативных вмешательств отмечается подсаживание плаценты, реваскуляризация хориоидеи, флебодеструкция и др. [38]. Производят операции по пересадке части мышечных волокон наружных прямых мышц в супрахориоидальное пространство, направленные на улучшение питания реваскуляризации сетчатки, что позволяет задержать прогрессирование процесса на многие годы и способствует улучшению зрительных функций.

Операция с применением биоматериала «Аллоплант» как один из методов, позволяет задержать развитие пигментной дистрофии сетчатки и в некоторых случаях улучшить зрительные функции в сроки наблюдения до 5 лет [39].

Экстракапсулярная экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы, содержащей фильтры ультрафиолетового облучения, также может несколько улучшить центральное зрение у этих пациентов.

Низкая энергия лазерного излучения в лечении ТРА вызывает пролиферацию пигментного эпителия в облученной области и уменьшение скопления обломков наружных сегментов фоторецепторов (Behbehani M.M.et.al, 1984).

Новое в лечении пигментного ретинита связано с генной терапией, основанной на субретинальном введении аденовируса, внутри капсулы которого содержатся мини-хромосомы [40].

Поиск новых методов лечения этого тяжелого заболевания у детей является актуальным и представляет научно-практический интерес.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В.Руководство по детской офтальмологии М.: Медицина, 1987, 495 с.
2. Ковалевский Е.И. Офтальмология, М.: Медицина, 1995, 480 с.
3. Левченко О.Г., Писаревский С.Л., Бабаджанова Л.Д. Врожденно-наследственная патология сетчатки у детей. Ташкент, 1997, 46 с.
4. Орловская Л.С. Врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва у детей (структура, клинико-функциональные исследования лечение: Дисс. ... канд.мед. наук, М.,1984, 145 с.
5. Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии, М.:Медицина, 1999, 416 с.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С., Блинникова О.Е.Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование, М., 1992, 186 с.

7. Ehinger B. Transplantation of photoreceptors and of full thickness retina // Abstracts of 10 Conference of IRPA, Lugano, 1998, p.16.
8. Пантелеева О.А. Клинико-генетические исследования тапеторетинальных дегенераций: Автореф. дис. ... канд.мед.наук, М., 1970, 25 с.
9. Тейлор Д.Т., Хойт К. Детская офтальмология, СПб, 2002, 247 с.
10. Dryja T.P., McGee T.L., Reichel E. A point mutation of the rhodopsin gene in one form of the retinitis pigmentosa // Nature, 1990, v.343, p.364-366.
11. Джемилева Л.У., Гринберг Э.Р., Тазетдинов А.М., Зайдулин И.С., Бикбов М.М., Мусина В.В., Хуснутдинова Э.К. Молекулярная биология, 2008, №1, с.3-11.
12. Newsome D.A. Retinal Dystrophies and Degeneration // Raven Press, New York, 1988, 480 p.
13. Pruett R.C., Retinitis Pigmentosa: Clinical observations and correlations // Trans. Amer. Ophthalmol. Soc., 1983, v.81, p.693-735.
14. Martinez-Mir A., Paloma E., Allikmets R. et al. Retinitis pigmentosa caused by a homozygous mutation in the Stargardt's disease gene ABCR // Nat. Genet., 1998, v.18, p.11-12.
15. Weber J.L., Informativeness of human(dC-dA)n (dG-dT)n polymorphism // Genomics, 1990, v.7, p.524-530.
16. Шамшинова А.М. Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва, М.: Медицина, 2001, 527 с.
17. Arcarian P. Electrodiagnosis in paediatric in ophthalmologiaenetics // Int. J. Psychophysiol., 1994, v.16, N2-3, p.229-243.
18. Carr R.E. Congenital stationary nightblindness in "Principles and Practise of Clinical Electrophysiology of Vision", Heckenlively J.R., Arden G.B., Mosby, 1991, p.713-719.
19. Marmor M.F. Clinical electrophysiology of the retinal pigment epithelium. Documenta // Ophyhalmol., 1991, v.76, N 4, p.301-315.
20. Massof R. W., Johnson M. A., Sunness J.S., et al. Flicker electroretinogram in retinitis pigmentosa // Doc. Ophthalmol., 1986, v.31, p.231-245.
21. Яковлев А. А, Хватова А.В. Значение электрофизиологических методов исследования в детской офтальмологии / Сб. науч. тр. Клиническая физиология зрения, М., 1993, с.115-129.
22. Miyake Y. Carrier State of congenital stationary nightblindness // Principles and Practise of Clinical Electrophysiology of Vision / Eds. J.R. Heckenlively, G.B. Arden- Los Angeles: Mosby, 1991, p.711-712.
23. Berson E.L. Retinitis Pigmentosa and allied diseases: Some aspects of diagnosis, pathogenesis and management, in Night Vision: Current Research and Future Directions. Washington: National Academy Press, 1987, p.41-55.
24. Bird A.C. Retinal Photoreceptor dystrophies // Amer. J. Ophthalmol., 1995, v.119, p.543-562.
25. Хватова А.В. Кагаргина Л.А., Орловская Л.С. Заболевания сетчатки и зрительного нерва у детей: Метод. реком., М., 1990, 17 с.
26. Duke-Elder S., Dobree J.H. System of ophthalmology. Vol. X. Diseases of the retina, London: Henry Kempton, 1967, 878 p.
27. Кацнельсон Л.А. Классификация атеросклеротических и наследственных дистрофий хориоидеи и сетчатки // Вестн. офтальм., 1973, №6, с.14-20.
28. Pinckers A. Retinal dystrophies a functional Classification // Folia ophthalmol. Leipzig, 1982, v.7, p.105-111.
29. Jimenez-Sierra J.M. et al. Inherited retinal diseases. A diagnostic guide. St. Louis: C.V. Mosby Company, 1989, 277 p.
30. Кулиева И.А. К вопросу об эндоnazальном электрофорезе // Вестн. офтальм., № 1, 2001.
31. Цапенко И.В., Рябина М.В., Зуева М.В., Елисеева Р.Ф., Кацнельсон Л.А. Динамика биоэлектрической активности сетчатки у больных с пигментной абнотрофией при лечении препаратом дезоксинат // Вестн. офтальм., 1999, т.115, № 4, с.24-26.
32. Жукова О.В., Смирницкая Е.Ю., Максимова Н.А., Ишкулова Н.А., Русяева Р.А. Применение ретиналамина в комплексном лечении заболеваний сетчатки у детей / Мат. науч.-практич. конф., М., 2006, 63 с.
33. Максимов И.Б., Нероев В.В., Алексеев В.Н. и др. Применение препарата «ретиналамин» в офтальмологии. СПб, 2002, 20 с.
34. Нероев В.В. Новые аспекты проблемы патологии сетчатки и зрительного нерва // Вестн. офтальм., 2000, №6, с.14-16.

35. Хасанова Н.Х., Беляева А.В. Результаты применения ретиналамина при заболеваниях сетчатки. КОФТ, Нейропротекция в офтальмологии, 2008, т.9, №3, с.77-82.
36. Басинский С.Н. Способ адресной доставки лекарственных препаратов в лечении дистрофических состояний глаз. КОФТ, офтальмофармокология, 2004, т.5, №1, с.5-8.
37. Young R.S.L., Low-frequency component of the photopic ERG in patients with X-linked congenital stationary night blindness // Clin. Vis. Sci., 1991, v.6, p.309.
38. Шкворенко Д.О., Щелоков А.М., Сухих Г.Т., Полтавцева Р.А. Современные аспекты трансплантации компонентов фетальной сетчатки при возрастной макулодистрофии // Новое в офтальмологии, 2000, №2, с.12-18.
39. Галимова У.Г. Динамика зрительных функций у больных с пигментной дегенерацией сетчатки после хирургического лечения биоматериалом «Аллоплант» // Вестн. офтальм., № 3, 2001.
40. Farber D.B., Flannery J.G., Bird A.C., Histopathological and biochemical studies of donor eyes affected with retinitis pigmentosa // Prog. Clin. Biol. Res., 1987, v.247, p.53-67.

Haşımova N.F., Nəsrullayeva M.M., Məmmədova T.M., Babaeva L.A., Mirzoeva F.X.

## TAPETORETİNAL ABİOTROFİYALARIN PATOGENEZİ, TƏSNİFATI VƏ MÜALİCƏSİ MƏSƏLƏLƏRİ (ədəbiyyat icmalı).

*Akademik Zərifə Əliyeva adına Milli Oftalmologiya Mərkəzi, Bakı şəh., Azərbaycan.*

**Açar sözlər:** pigmentli retinit, tapetoretinal abiotrofiya

Gashimova N.F., Nasrullayeva M.M., Mamedova T.M., Babayeva L.A., Mirzoyeva F.Kh.

## PROBLEMS OF THE PATHOGENESIS, CLASSIFICATION AND TAPETORETINAL ABIOTROPHIES (literature review).

National Centre of Ophthalmology named after academician Z. Aliyeva, Baku, Azerbaijan.

**Key words:** retinitis pigmentosa, tapetoretinal abiotrophies