

УДК 617.731-002-005:616-099-085

© О.В. Недзвецька, Д.О. Петрушенко, 2013.

АНАЛІЗ ПРЕДИКТОРІВ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ АЛКОГОЛЬНОЇ ТОКСИЧНОЇ НЕЙРОРЕТИНОПАТІЇ

*О. В. Недзвецька, **Д. О. Петрушенко

*Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра офтальмології (Науковий керівник – проф., д.м.н. О.В. Недзвецька); 61176, Україна, м. Харків, вул. Корчагінців, 5, E-mail: onedz@inbox.ru

**КЗ «Сумська обласна клінічна лікарня», 40022, Україна, м. Суми, вул. Троїцька, 48, E-mail: daria_petrushenko@ukr.net

ANALYSIS OF PREDICTORS OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF ALCOHOLIC TOXIC NEURORETINOPATHY

O. V. Nedzvetska, D. O. Petrushenko

SUMMARY

Regression analysis of the effectiveness of alcoholic toxic neuroretinopathy (ATN) treatment was performed. 158 ATN patients were examined. Control group included 30 men. The examination revealed such reliable predictors of the treatment effectiveness of ATN as tear TNF α and IL-4 in a month after treatment and before treatment, duration of decrease in visual acuity, duration of chronic alcohol intoxication, visual functions before treatment (visual acuity, total visual field on the white, on the red and on the green, centrocecal scotoma area on the white and average spatial visual contrast sensitivity). The addition of the proposed regimen of Polyoxidonium treatment to complex therapy of ATN resulted in reliable decrease of TNF α and increase of IL-4 in lacrimal fluid comparing with patients which received traditional therapy. Thus the results justify the appropriateness of Polyoxidonium addition to complex therapy of ATN in all stages of ATN in patients of any age.

АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ ТОКСИЧЕСКОЙ НЕЙРОРЕТИНОПАТИИ

O. V. Nedzvetska, D. A. Petrushenko

РЕЗЮМЕ

Проведен регрессионный анализ эффективности лечения алкогольной токсической нейроретинопатии (АТН). Обследовано 158 больных АТН. Контрольная группа – 30 человек. Достоверными предикторами эффективности лечения АТН оказались уровни TNF α и IL-4 слезы после лечения и, в большей степени, через 1 месяц после лечения, а также длительность хронической алкогольной интоксикации, длительность снижения остроты зрения, показатели зрительных функций до лечения (острота зрения, суммарное поле зрения на белый, красный и зеленый цвета, площадь центрокальной скотомы на белый цвет, средняя пространственная контрастная чувствительность). Включение в комплексную терапию АТН полиоксидония по предложенной схеме привело к достоверному уменьшению TNF α и увеличению IL-4 в слезе по сравнению с пациентами, которые получали традиционное лечение на всех стадиях АТН. Полученные результаты обосновывают целесообразность применения полиоксидония в комплексной терапии АТН на всех её стадиях у пациентов всех возрастных групп.

Ключові слова: алкогольна токсична нейроретинопатія, цитокіни, імуномодуюча терапія, поліоксидоній.

Виявлення умов та ознак (предикторів), що визначають успіх терапевтичних методик, дозволяє прогнозувати вірогідні результати терапії та робити вибір лікувальної схеми, яка включає вплив на виявлені значущі патогенетичні фактори [6]. Існуючі методики лікування алкогольної токсичної нейроретинопатії (АТН) не завжди забезпечують покращення зорових функцій, а в ряді випадків навіть триває їх погіршення, не дивлячись на лікування та припинення вживання алкоголю [2, 7, 8]. Отже, існуючі на сьогодні методики лікування потребують удосконалення. При АТН виявлено підвищення концентрації прозапального цитокіну TNF α та зниження концентрації протизапального

цитокіну IL-4, достовірно більш виражені в сльозі, ніж у сироватці крові [5]. Ми запропонували додати до традиційного лікування імуномодулятор поліоксидоній (ПО), що також є детоксикантом та мембранопротектором [4].

Мета – провести аналіз предикторів результатів лікування АТН та визначити доцільність призначення поліоксидонію на різних стадіях АТН.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Обстежено 158 хворих з АТН чоловіків, віком від 22 до 58 років, курців, до лікування, після курсу стаціонарного медикаментозного лікування та через 1 місяць після лікування. Хворі були розділені на підгрупи за стадіями згідно патогенетичної

класифікації набряку зорового нерву будь-якого генезу, запропонованої Жабоедовим Д.Г. (1992) [3] на підставі офтальмоскопічної картини й даних доплерографії: А - стадія гіперемії, В – стадія набухання, С – стадія дистрофії, в яку поєднали стадії ішемії та гліозної атрофії за Жабоедовим Д.Г.. Хворих зі стадією дистрофії АТН за даними доплерографії розділили на підгрупи без ознак артеріо-венозного шунтування по верхній орбітальній вені (С-) та з такими ознаками (С+). Групу 1 склали 87 хворих на АТН, що отримували традиційне лікування (дексаметазон та емоксипін парабульбарно, вітаміни групи В, антиоксиданти, детоксикуючі засоби, препарати, що покращують кровообіг, антигіпоксанти, біостимулятори). Хворі групи 2 (71 хворий) поряд з традиційним лікуванням отримували ПО шляхом ендоназального електрофорезу його 0,15%-го розчину та внутрішньовенної краплинної інфузії в добовій дозі 6 мг через день у кількості 5 (патент України №71921U, дійсний з 25.07.12). Контрольну групу склали 30 відносно здорових чоловіків того ж вікового діапазону, курців. Проводили візометрію, рефрактометрію, комп'ютерну периметрію за допомогою аналізатору поля зору «Перитест 300» (Росія), хромпериметрію, дослідження кольоровідчуття, візоконтрастометрію [1], біомікроофтальмоскопію за допомогою лінзи Гольдмана, доплерографію судин ока та орбіти за допомогою ультразвукового діагностичного приладу Toshiba «Aplio» (Японія). Концентрацію TNF α та IL-4 в сльозі визначали методом ІФА з використанням тест-систем ООО «Цитокін» (Росія).

Статистичну обробку здійснювали за допомогою програми «SPSS 15.0 for Windows». В якості критеріїв ефективності лікування взято гостроту зору через 1 місяць після лікування та динаміку гостроти зору (різниця гостроти зору через 1 місяць після лікування та до лікування). В якості предикторів ефективності лікування розглядали вік хворих, тривалість ХАІ, тривалість зниження гостроти зору та зорові функції до лікування (гострота зору, показник кольоровідчуття, СПЗ на білий, червоний та зелений кольори, площа центроцекальної скотоми на білий колір, середня ПКЧ). Оскільки на стадії гіперемії АТН до лікування гострота зору в значному відсотку випадків дорівнювала 1,0 (у підгрупі 1А в 30,2% випадків, у підгрупі 2А – 34,8%), для цієї стадії динаміку гостроти зору в якості критерію ефективності лікування не розглядали. Недостатньо ефективним вважали лікування без динаміки гостроти зору або з негативною динамікою через 1 місяць після його завершення, за винятком випадків на стадії гіперемії, коли гострота зору до лікування складала 1,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Після лікування в сльозі пацієнтів рівень TNF α достовірно знижувався як у групі 1, так і в групі 2, при чому достовірно більшою мірою в групі 2 на всіх стадіях АТН (таб.1).

Але протягом 1 місяця після лікування в групі 1 TNF α сльози достовірно зростав. Напроти, в групі 2 TNF α сльози через 1 місяць після лікування достовірно не відрізнявся від рівня після завершення курсу лікування на стадіях гіперемії та набухання, і достовірно зростав лише на стадії дистрофії, але меншою мірою, ніж у групі 1 (в підгрупі 1С- – на 42,89%, в підгрупі 2С- – на 13,69%; в підгрупі 1С+ – на 37,92%, в підгрупі 2С+ – на 9,18%). При цьому на всіх стадіях АТН TNF α сльози залишався достовірно нижчим у групі 2, ніж у групі 1. Знижений порівняно з контрольною групою на всіх стадіях АТН, IL-4 сльози в групі 1 достовірно зменшувався ще більшою мірою на всіх стадіях АТН, тоді як в групі 2 рівень цього цитокіну на всіх стадіях АТН достовірно зростав і виявився вищим за такий у групі 1 на кожній стадії. Через 1 місяць після лікування в групах 1 і 2 IL-4 сльози достовірно зростав на всіх стадіях АТН, окрім підгрупи 1С+, в якій продовжував знижуватися порівняно з рівнем після лікування, але ж в групі 2 виявився достовірно вище, ніж у групі 1, на всіх стадіях АТН.

За результатами регресійного аналізу (таб. 2), гострота зору через 1 місяць після лікування була вірогідно ($p < 0,001$) детермінована: рівнем TNF α сльози через 1 місяць після лікування ($R^2=0,695$, $\beta=-0,834$); гостротою зору до лікування ($R^2=0,666$, $\beta=0,816$); рівнем TNF α сльози до лікування ($R^2=0,566$, $\beta=-0,752$); середньою ПКЧ до лікування ($R^2=0,518$, $\beta=0,720$); рівнем IL-4 сльози через 1 місяць після лікування ($R^2=0,411$, $\beta=0,641$); СПЗ на білий колір ($R^2=0,407$, $\beta=0,638$); тривалістю зниження гостроти зору ($R^2=0,376$, $\beta=-0,613$); СПЗ на зелений колір ($R^2=0,335$, $\beta=0,579$); рівнем IL-4 сльози до лікування ($R^2=0,293$, $\beta=0,541$); СПЗ на червоний колір ($R^2=0,235$, $\beta=0,485$); тривалістю ХАІ ($R^2=0,148$, $\beta=-0,384$); площею центроцекальної скотоми на білий колір ($R^2=0,112$, $\beta=-0,335$). Динаміка гостроти зору була вірогідно детермінована ($p < 0,001$): рівнем IL-4 сльози через 1 місяць після лікування ($R^2=0,644$, $\beta=0,804$); рівнем TNF α сльози через 1 місяць після лікування ($R^2=0,535$, $\beta=-0,732$); рівнем IL-4 сльози до лікування ($R^2=0,430$, $\beta=0,655$); тривалістю зниження гостроти зору ($R^2=0,196$, $\beta=-0,443$); СПЗ на зелений колір ($R^2=0,066$, $\beta=0,258$); рівнем TNF α сльози до лікування ($R^2=0,063$, $\beta=-0,251$).

Таблиця 1

Динаміка вмісту цитокінів у сльозі пацієнтів з АТН, пг/мл

Лабораторний параметр	Відносно здорові	Пацієнти з алкогольною токсичною нейроретинопатією											
		Група 1, n=172 (традиційне лікування)						Група 2, n=142 (традиційне лікування + поліоксидоній)					
		Під-група	n	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць після лікування	Під-група	n	До лікування	Після лікування	Через 1 місяць після лікування		
ФНП α	Контрольна група (n=30)	1A	63	17,02 \pm 0,27	7,41 \pm 0,80 ³	10,48 \pm 0,12 ³⁴	2A	46	18,41 \pm 0,20	6,64 \pm 0,08 ²³	7,01 \pm 0,08 ²³		
		1B	65	31,63 \pm 0,32 ¹	17,29 \pm 0,14 ¹³	25,64 \pm 0,29 ¹³⁴	2B	60	32,72 \pm 0,48 ¹	10,76 \pm 0,13 ¹²³	9,95 \pm 0,13 ¹²³		
		1C-	43	34,90 \pm 0,62 ¹	20,45 \pm 0,29 ¹³	29,22 \pm 0,60 ¹³⁴	2C-	30	36,74 \pm 0,57 ¹	13,22 \pm 0,19 ¹²³	15,03 \pm 0,24 ¹²³⁴		
		1C+	10	39,42 \pm 1,14 ¹	27,61 \pm 0,85 ¹³	38,08 \pm 1,04 ¹⁴	2C+	8	40,38 \pm 1,19 ¹	20,27 \pm 0,58 ¹²³	22,13 \pm 0,50 ¹²³⁴		
ІЛ-4	Контрольна група (n=30)	1A	63	2,67 \pm 0,04	1,93 \pm 0,02 ³	2,12 \pm 0,01 ¹³⁴	2A	46	2,92 \pm 0,03	4,74 \pm 0,06 ²³	7,39 \pm 0,05 ²³⁴		
		1B	65	2,01 \pm 0,01 ¹	1,12 \pm 0,01 ¹³	1,34 \pm 0,01 ¹³⁴	2B	60	2,15 \pm 0,02 ¹	3,30 \pm 0,03 ¹²³	6,07 \pm 0,07 ¹²³⁴		
		1C-	43	1,32 \pm 0,01 ¹	0,73 \pm 0,02 ¹³	0,85 \pm 0,01 ¹³⁴	2C-	30	1,47 \pm 0,01 ¹	2,01 \pm 0,05 ¹²³	3,96 \pm 0,12 ¹²³⁴		
		1C+	10	0,89 \pm 0,03	0,37 \pm 0,05 ³	0,25 \pm 0,05 ¹³⁴	C+	8	0,96 \pm 0,04	1,21 \pm 0,04 ¹²³	2,37 \pm 0,06 ¹²³⁴		

Примітка. У пацієнтів з АТН різниця рівнів цитокінів достовірна з контрольною групою в усіх точках спостереження.

¹ – Різниця достовірна з відповідним значенням на попередній стадії (за критерієм Bonferroni).

² – Різниця достовірна з відповідним значенням в групі 1 (за критерієм Bonferroni).

³ – Різниця достовірна з рівнем до лікування (за критерієм Wilcoxon).

⁴ – Різниця достовірна з рівнем після лікування (за критерієм Wilcoxon).

Таблиця 2

Вірогідні предиктори результатів лікування

Критерії ефективності лікування	Предиктори	Рівняння простої лінійної регресії, $p < 0,05$	Коефіцієнт детермінації R^2	Стандартизований коефіцієнт регресії β
Гострота зору через 1 місяць після лікування (vis3)	Вік	-		
	Тривалість ХАІ (tXAI)	$vis3 = tXAI \times (-0,026) + 0,971$	0,148	-0,384
	Тривалість зниження гостроти зору (t зниж.vis)	$vis3 = t \text{ зниж.vis} \times (-0,012) + 0,741$	0,376	-0,613
	Гострота зору до лікування (vis1)	$vis3 = vis1 \times 0,791 + 0,256$	0,666	0,816
	СПЗ на білий колір до лікування (СПЗ Б1)	$vis3 = \text{СПЗ Б1} \times 0,022 - 1,238$	0,407	0,638
	Площа центроцекальної скотоми на білий колір до лікування (ЦЦС1)	$vis3 = \text{ЦЦС1} \times (-0,044) + 0,894$	0,112	-0,335
	СПЗ на червоний колір до лікування (СПЗ Ч1)	$vis3 = \text{СПЗ Ч1} \times 0,002 + 0,365$	0,235	0,485
	СПЗ на зелений колір до лікування (СПЗ З1)	$vis3 = \text{СПЗ З1} \times 0,002 + 0,480$	0,335	0,579
	ПКЧ до лікування	$vis3 = \text{ПКЧ1} \times 0,013 - 0,253$	0,518	0,720
	TNF α сльози до лікування (TNF(t)1)	$vis3 = \text{TNF}(t)1 \times (-0,024) + 1,257$	0,563	-0,750
	TNF α сльози через 1 місяць після лікування (TNF(t)3)	$vis3 = \text{TNF}(t)3 \times (-0,033) + 1,157$	0,695	-0,834
	IL-4 сльози до лікування (IL-4(t)1)	$vis3 = \text{IL-4}(t)1 \times 0,081 + 0,417$	0,293	0,541
	IL-4 сльози через 1 місяць після лікування (IL-4(t)3)	$vis3 = \text{IL-4}(t)3 \times 0,079 + 0,332$	0,411	0,641
Динаміка гостроти зору (Δvis)	Вік	-		
	Тривалість ХАІ	-		
	Тривалість зниження гостроти зору (t зниж.vis)	$\Delta vis = t \text{ зниж.vis} \times (-0,006) + 0,306$	0,196	-0,443
	Гострота зору до лікування (vis1)	-		
	СПЗ на білий колір до лікування (СПЗ Б1)	-		
	Площа центроцекальної скотоми на білий колір до лікування (ЦЦС1)	-		
	СПЗ на червоний колір до лікування (СПЗ Ч1)	-		
	СПЗ на зелений колір до лікування (СПЗ З1)	$\Delta vis = \text{СПЗ З1} \times 0,002 + 0,140$	0,066	0,258
	ПКЧ до лікування	-		
	TNF α сльози до лікування (TNF(t)1)	$\Delta vis = \text{TNF}(t)1 \times (-0,017) - 0,776$	0,063	-0,251
	TNF α сльози через 1 місяць після лікування (TNF(t)3)	$\Delta vis = \text{TNF}(t)3 \times (-0,023) - 0,682$	0,535	-0,732
	IL-4 сльози до лікування (IL-4(t)1)	$\Delta vis = \text{IL-4}(t)1 \times 0,420 - 0,530$	0,430	0,655
	IL-4 сльози через 1 місяць після лікування (IL-4(t)3)	$\Delta vis = \text{IL-4}(t)3 \times 0,098 - 0,083$	0,644	0,804

За даними тесту Краскела-Уоліса, встановлено достовірну різницю ($p < 0,001$) за гостротою зору через 1 місяць після лікування та динамікою гостроти зору між підгрупами хворих АТН, що дозволило аналізувати їх методом попарних порівнянь. У групі, що лікувалася з ПО, тест Мана-Уїтні показав достовірно більшу динаміку гостроти зору ($p < 0,05$)

порівняно з групою, що отримувала традиційне лікування, на стадіях набухання та дистрофії; а також достовірно вищу гостроту зору через 1 місяць після лікування ($p < 0,05$) на стадіях гіперемії та набухання (таб. 3). Отже, у групі, що отримувала ПО, лікування виявилось більш ефективним за обраними критеріями на всіх стадіях АТН.

Таблиця 3

Ефективність лікування АТН

Критерії ефективності лікування	Традиційне лікування				Традиційне лікування+ поліоксидоній			
	Підгрупа				Підгрупа			
	1А, n=63	1В, n=65	1С-, n=34	1С+, n=10	2А, n=46	2В, n=60	2С-, n=30	2С+, n=8
Динаміка гостроти зору	-	0,11 ±0,02	-0,02 ±0,01	-0,03 ±0,01	-	0,60 ±0,02 ²	0,03 ±0,01 ²	0,03 ±0,02 ²
Гострота зору через 1 місяць після лікування	0,97 ±0,01	0,36 ±0,02	0,15 ±0,02	0,11 ±0,03	0,99 ±0,01 ²	0,81 ±0,02 ²	0,23 ±0,03	0,13 ±0,03

Примітка. ² – Різниця достовірна з відповідним значенням в групі 1 (за критерієм Манна-Уїтні).

У групі 1 частота випадків недостатньої ефективності лікування складала: в підгрупі 1А – 11,1%, 1В – 35,4%, 1С- та 1С+ – 100% хворих. У групі 2 недостатня ефективність лікування відмічалася тільки на стадії дистрофії (у підгрупі 2С- – в 56,7% випадків, у підгрупі 2С+ – в 75% випадків). Отже, недостатня ефективність ПО пов'язана з більш глибокими необоротними дегенеративними змінами в тканині зорового нерву та сітківки на стадії дистрофії АТН.

ВИСНОВКИ

Вірогідними предикторами ефективності лікування алкогольної токсичної нейроретинопатії виявилися рівні цитокінів TNF α та IL-4 сльози до лікування та, більшою мірою, через 1 місяць після лікування, а також тривалість зниження гостроти зору, тривалість ХАІ, показники зорових функцій до лікування. Включення до комплексної терапії АТН імуномодулятора поліоксидонію за запропонованою схемою призвело до достовірного зменшення рівня TNF α сльози та збільшення IL-4 сльози порівняно з пацієнтами, що отримували традиційне лікування, як після лікування, так і через 1 місяць після його завершення на всіх стадіях АТН. Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування поліоксидонію в комплексній терапії АТН на всіх її стадіях у хворих усіх вікових груп.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волков В.В. Пособие по визоконтрастопериметрии и атлас тестовых изображений: Пособие ЦВМУ./ В.В.Волков, Ю.Е. Шелепин и др. – М.:

ЦВМУ, 1988. – 64 с.

2. Гусова М. К. Токсическое поражение зрительного нерва при интоксикации алкоголем: дис. ... к. м. н. / М. К. Гусова. – Москва, 2008. – 116 с.

3. Жабоедов Г.Д. Поражения зрительного нерва. / Г.Д. Жабоедов, Р.Л. Скрипник – Київ: Здоров'я. – 2006. – 472 с.

4. Кушнир Е.А. О возможности применения иммуномодуляторов для коррекции алкогольной мотивации: дис. ... к.б.н. / Е. А. Кушнир. — Москва. – 2005. – 116 с.

5. Недзвецкая О.В. Исследование цитокинового статуса сыворотки крови и слезы при токсической нейроретинопатии алкогольной этиологии. / О.В. Недзвецкая, Д.А. Петрушенко, Л.В. Грицай // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения (Труды КГМУ им. С.И. Георгиевского). – 2010, Т. 146. – С. 134-135.

6. Созинов А.А. Предикторы эффективности лечения хронического вирусного гепатита С. / А.А. Созинов, Д.В. Бакеев // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – №2. – С. 24-29

7. Петруня, А.М. Спосіб лікування часткової атрофії зорового нерва у хворих на хронічний алкоголізм / А.М.Петруня, Т.В. Д'яконова // Патент України №58777А, опуб. 15.08.2003, бюл. «Промислова власність». – 2003. – №8.

8. Antonowicz K. [Post-alcoholic neuropathy of the optic nerve]. / K. Antonowicz, E. Lenkiewicz. // Klin. Oczna. – 1994. – №96(4-5). – P. 161-162.