

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОСПИДИН ПРИ ВЛАЖНОЙ ФОРМЕ СЕНИЛЬНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

С каждым годом в России увеличивается число инвалидов по зрению, обусловленное патологией сетчатки. Одним из таких заболеваний является сенильная макулярная дегенерация (СМД), а именно, ее влажная форма, при которой происходит формирование сенильной неоваскулярной мембраны (СНМ). На сегодняшний день ни один из предлагаемых способов лечения данной патологии не является достаточно эффективным. Поэтому, поиск эффективных препаратов является актуальной проблемой во всем мире. Работа посвящена применению препарата проспидин, одному из новых эффективных препаратов в лечении сенильной макулярной дегенерации. Рассмотрены морфологические аспекты патогенеза влажной формы СМД и действия проспидина на морфологическую структуру СНМ.

Актуальность

Сенильная макулярная дегенерация (СМД) в последние 15-20 лет считается одним из наиболее распространенных офтальмологических заболеваний. В развитых странах у лиц старше 65 лет данная патология является основной причиной потери центрального зрения (Kahl Н.М. с соавт.). Либман Е.С., Шахова Е.В. (2000) на основании проведенных совместно с Центральным Правлением Всероссийского общества слепых эпидемиологических репрезентативных исследований свыше 600 тысяч инвалидов с офтальмопатологией нашли, что в возрастной группе лиц пенсионного возраста заболевания сетчатки и сосудистого тракта стали занимать в России второе место как причина инвалидности в России.

Выделяют два типа макулярной дегенерации: это сухая (не экссудативная) форма и влажная (экссудативная) форма, которая характеризуется формированием субретинальной неоваскулярной мембраны (СНМ). Из этих двух форм наиболее опасной является экссудативная, т.к. она приводит к значительному и быстрому снижению зрения и инвалидизации пациента.

Появление СНМ требует проведения лазерокоагуляции фотодинамической, а также эндовитреальной или ретинальной хирургии. Эффективность на сегодняшний день этих вмешательств не достаточна, и более, чем в 50% случаев возникают рецидивы неоваскулярной мембраны через 6-18 месяцев. Все эти вмешательства направлены на ликвидацию осложнений СМД, а не на причину ее возникновения.

В настоящее время все больше уделяется внимание разработке препаратов, действие которых направлено на ликвидацию основных звеньев патогенетического процесса.

Важную роль в патогенезе СНМ играет выработка фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), который стимулирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, и формированию, в конечном итоге, новообразованных сосудов. Поэтому, актуальной является разработка и внедрение препаратов, угнетающих выработку ФРЭС и замедляющих процессы пролиферации и неоангиогенеза.

В нашей клинике мы впервые применили препарат проспидин (Prospidinum Chloridum), как эффективное средство, влияющее на морфологию и патогенез неоваскулярной мембраны, а именно, на процессы пролиферации и неоангиогенеза.

Цель

Изучить эффективность применения препарата проспидин при сенильной неоваскулярной мембране и дать клиническое и морфологическое обоснование его действию.

Материалы и методы

Нами было пролечено 56 глаз у 53 пациентов с СНМ. Пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе (34 глаза) пациенты в качестве лечения получали препарат проспидин в дозе 30 мг в виде ретробульбарных инъекциях 1 раз в день. Курс лечения 5-7 дней. Курс повторялся через 3-6 месяцев. Пациенты второй группы (контрольной – 22

глаза) получали комплекс поддерживающего лечения (пирацетам, эмоксипин, витамины группы В). Пациенты были обследованы до лечения, через 1, 3, 6 месяцев после лечения. Обследование включало: осмотр глазного дна, фотографирование глазного дна, проверка остроты зрения, флюоресцентная ангиография сетчатки (ФАГ).

Острота зрения пациентов до лечения составила от 0,05 до 0,4.

На ФАГ сетчатки выявлены дефекты мембраны Бруха и пигментного эпителия, участки гиперфлюоресценции в виде кружева.

Результаты и обсуждение

Через 6 месяцев наблюдения у пациентов первой группы были получены следующие результаты: у 45,3% пациентов отмечалась стабилизация зрительных функций; у 49,5% пациентов зрительные функции улучшились (у 15,2% на 3 строчки и более, у 34,3 % на 1-2 строчки). У 3,2 % пациентов наблюдалось ухудшение зрения.

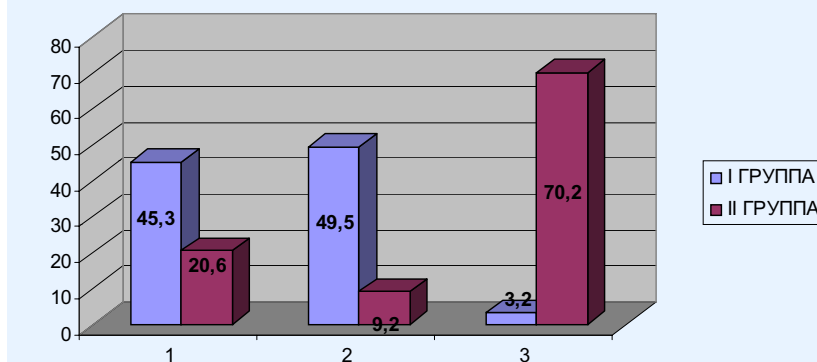
У пациентов второй группы улучшение зрения наблюдалось у 9,2% пациентов; у 20,6% пациентов наблюдалась стабилизация процесса; у 70,2% пациентов отмечалось ухудшение зрения.

По результатам ФАГ отмечалось уменьшение хориоидальной неоваскуляризации и зон гиперфлюоресценции у пациентов первой группы (рис.1 и рис.2).

Все пациенты хорошо перенесли лечение. Из побочных эффектов встречалась парабульбарная гематома в зоне инъекции в 12 случаях.

Проспидин (Prospidinum) – N,N 111 - бис(2-Гидрокси-3-хлорпропил)- N,N 11 -диспиротрипиперазиния дихлорид, моногидрат - легко растворим в воде, практически нерастворим в спирте; рН 2 % водного раствора 6,0 - 7,0. По химическому строению проспидин имеет некоторое сходство с бис- (b -хлорэтил)-аминами, однако, существенно отличается тем, что сложная гетероциклическая

Результаты I и II Групп



1 - стабилизация зрительных функций
2 - зрительные функции улучшились
3- ухудшение зрения.

часть его молекулы, содержит четвертичные атомы азота, а вместо хлорэтильных радикалов содержатся хлороксипропильные группы, присоединенные к двум, полярно расположенным атомам азота. Проспидин является активным противоопухолевым препаратом. В отличие от других цитостатических препаратов не оказывает в лечебных дозах выраженного угнетающего влияния на кроветворение. Изучение антиангиогенных свойств проспидина проводилось в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина (Российская академия медицинских наук). Определение антиангиогенного потенциала веществ *in vitro* проводится с использованием культуры эндотелиальных клеток мыши (SVEC-4-10). Было исследовано влияние препарата проспидин на гибель, пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток SVEC-4-10 и формирование трубочко-подобных структур в концентрациях 1-0,0001 мг/мл. Проведенное исследование показало, что препарат проспидин блокирует bFGF-стимулированную пролиферацию клеток SVEC-4-10 в концентрациях 1-0,05 мг/мл ($ИК_{50}=0,5\pm0,12$ мг/мл) без выраженного цитотоксического эффекта. Проспидин (0,1 мг/мл) блокирует миграцию клеток SVEC-4-10 в методе «раневой поверхности» на 70%. Таким образом, в экспериментах *in vitro* было показано, что проспидин ингибирует основные этапы патологического ангиогенеза: пролиферацию, миграцию и формирование капилляро-подобных структур в концентрациях до 0,1 мг/мл.

Неоваскулярная СМД характеризуется хориоидальной неоваскуляризацией (ХН), которая наиболее часто развивается в зоне, расположенной под центром фовеальной бессосудистой зоны и идентифицируется ангиографически как субфовеальная ХН. Точная этиология ХН при СМД неизвестна. Гистологические исследования показали, что аномальные новые кровеносные сосуды из хориокапилляров растут и пролиферируют через разрывы мембраны Бруха под пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) и далее в субретинальное пространство между ПЭС и сетчаткой. Эти новые кровеносные сосуды не герметичны и могут вызвать субретинальное кровоизлияние и отслоение ПЭС и нейрочувствительной сетчатки, с последующим образованием фиброваскулярного рубца. Эти явления приводят к прогрессирующей и необратимой потере центрального зрения, обычно симметричной на обоих глазах. СМД с ХН является заболеванием, которое без лечения приводит к быстрой потере зрения.

Таким образом, действуя на морфологический субстрат неоваскулярной мембраны,

процессы пролиферации и неоангиогенеза, мы замедляем ее формирование. Тем самым, сохраняем и даже улучшаем зрительные функции пациентов.

Выводы

1. Проспидин эффективен при лечении влажной формы СММ

2. Действие препарата проспидин особенно проявляется при ранних стадиях формирования СММ.

3. Обнаружено новое свойство проспидина – способность действовать на процессы пролиферации и неоангиогенеза при СММ.

Заключение

Проспидин показал свою эффективность в угнетении процессов пролиферации и формировании неоваскуляризации при СММ. Однако действие данного препарата эффективно не во всех случаях СММ. Таким образом, проблема поиска эффективного препарата, влияющего на морфологию СММ остается актуальной.

Список использованной литературы:

1. Банин В.В., Фомина Л.В., Донского М.Д. Межклеточные взаимодействия в ангиогенезе//Морфология.-1993.- Т.105.- вып.9-10.- С.44
2. Бранчевская С.Я. Комплексная оценка параметров глазного дна при возрастной инволюции //Вопросы клинической офтальмологии, - Куйбышев.- 1972.- С.- 393-398
3. Петров А.В. , Поздняков А.М. Восстановительный морфогенез//Морфология. – 1993.- Т.105. -вып. 9-10.- 130 с.
4. Смолякова Т.П. Патогенетические подходы к лечению возрастных центральных хореоретинальных дистрофий: методич.реком. – Хабаровск.- 1988.
5. Кийко Ю.И. Сенильная макулярная дегенерация, Уфа-Москва, 2002 год.
6. Кацнельсон Л.А. Клинический атлас патологии глазного дна, М.: 2004, С.6-15; 74-83.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства, М.: 2002.- т.2.- С.140
8. Чучалина А.Г., Белоусова Ю.Б. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, выпуск VIII, М.: 2007.-С. 791.
9. Schneider A. Senile macular degeneration. Forsch Med.- 1998.- Feb 10, P.24-30
10. Pauleikhoff D., Chen J, Bird A, Wessing A. Angiography and functional characteristics in agerelated changes, Ophthalmology.- 1992 Feb.- P. 39-44.
11. D'Amato R. J., Adamis A.P. Angiogenesis inhibitor in age-related maculodegeneration, Ophthal 1995. – V.102.- P. 1261-1262
12. Flamme I., Risau W. Induction of vasculagenesis and hematopoiesis in vitro//Development/ - 1992.- vol.116.- P.435-439

Иллюстрации на стр. 196