

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ СУХОЙ ФОРМЫ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ МЕТОДОМ ЭНДОНАЗАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ПРЕПАРАТОМ «РЕТИНАЛАМИН»

© Ю. С. Астахов¹, В. В. Кирьянова², А. В. Максимов², Н. В. Морозова³,
В. О. Соколов³, С. С. Флоренцева³

¹ Кафедра офтальмологии с клиникой СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

² Кафедра физиотерапии и восстановительной медицины МАПО, Санкт-Петербург

³ Диагностический центр № 7 (глазной) для взрослого и детского населения, Санкт-Петербург

✧ Впервые определена электрофоретичность препарата «Ретиналамин». Установлено, что изоэлектрическая точка препарата «Ретиналамин» соответствует рН 7,4, оптимальная полярированность активного электрода положительная, наибольшая эффективность электрофореза имеет место при рН 5,4–5,8. Показана возможность введения ретиналамина методом эндоназального электрофореза при ВМД, сухой формы. Отмечены преимущества метода введения: неинвазивность, отсутствие болевых ощущений, аллергических реакций, комфортность. Результаты лечения изучали объективными и субъективными методами. Сравнивали 4 группы пациентов: 1 группа — субконъюнктивальные инъекции, 2 группа — эндоназальный электрофорез, 3 группа (плацебо) — ФТЛ (без электрического тока), 4 группа — гальванизация. В 1 и 2 группе отмечаются положительные результаты. В 3 группе — данные не менялись. В 4 группе — небольшая положительная динамика через 1 месяц, не стойкая.

✧ **Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация; ретиналамин; эндоназальный электрофорез.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Дистрофические заболевания сетчатки представляют одну из проблем современной офтальмологии, поскольку являются одной из причин необратимой потери зрения лицами среднего и пожилого возраста в развитых странах мира [3]. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — прогрессирующее заболевание, характеризующееся поражением центральной зоны сетчатки [7].

Патогенез ВМД сложен. Ранние патологические изменения при начальных стадиях неэкссудативной ВМД возникают в комплексе структур наружных слоев сетчатки. При этом первичным считается поражение комплекса, который включает ретинальный пигментный эпителий, мембрану Бруха, хориокапилляры [3].

Для «сухой» формы ВМД используется следующая классификация.

Отсутствие ВМД (категория 1 AREDS) — отсутствие или небольшое количество мелких друз (диаметр < 63 микрон).

Ранняя стадия ВМД (категория 2 AREDS) — множественные мелкие друзы, небольшое число друз среднего размера (диаметр от 63 до 124 микрон) или изменения пигментного эпителия сетчатки.

Промежуточная стадия ВМД (категория 3 AREDS) — множество друз среднего размера,

может быть одна большая друза (диаметр > 125 микрон) или географическая атрофия, не затрагивающая центральной ямки.

Поздняя стадия ВМД (категория 4 AREDS) характеризуется:

- географической атрофией пигментного эпителия сетчатки и хориокапиллярного слоя в области центральной ямки сетчатки и (или);
- неоваскулярной макулопатией [13].

По сведениям различных авторов ВМД встречается у 45,9 % лиц в возрасте от 35 до 80 и более лет, а в возрастной группе старше 50 лет частота возрастает до 76,5 %. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 человек на 1000 населения [7].

В последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению частоты дистрофических поражений макулярной области (ВМД) инволюционного характера, что связано с увеличением продолжительности жизни и изменением возрастной структуры населения. С другой стороны, за этот период отмечают и «омоложение» данного заболевания, и ВМД диагностируются у лиц среднего возраста [1].

Особая значимость ВМД сухой формы объясняется центральной локализацией процесса и двухсторонним характером поражения. По мнению

ряда авторов, вероятность вовлечения парного глаза составляет 10–15 % в год после поражения первого, и через 5–8 лет 70 % больных страдают потерей центрального зрения обоих глаз [1].

Распространенность, неуклонный рост заболеваемости среди лиц среднего возраста, тяжелый исход и инвалидизация трудоспособного населения позволяют подчеркнуть социальную значимость лечения сухой формы ВМД. Лекарственная терапия сухой формы ВМД направлена на профилактику формирования друз и отложений липофусцина [7]. Представляется вероятным, что использование цитомединов в офтальмологии имеет большие возможности в лечении сухой формы ВМД.

Известно, что в конце XVIII века французский физиолог Броун-Секар впервые предпринял попытку использовать экстракты из семенных желез различных животных в качестве омолаживающего средства. Эта попытка послужила прототипом исследований для веществ полипептидной природы, так называемых цитомединов, которые два столетия спустя пришли на смену физиологически активным веществам [3].

«Ретиналамин» — комплекс пептидов, выделенных из сетчатки телят. Он регулирует процессы метаболизма в сетчатке, стимулирует функции ее клеточных элементов, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, усиливает активность ретинальных макрофагов, стимулирует репаративные процессы при атрофических, дистрофических заболеваниях и травмах сетчатки, ретинопатиях [6]. «Ретиналамин» используется в практике внутримышечно, парабюльбарно, субконъюнктивально и субтеноново. Включение в схему комплексного лечения, путем введения препарата методикой эндоназального электрофореза является одним из новых направлений в комплексной терапии ВМД [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Метод эндоназального электрофореза «РЕТИНАЛАМИНА»

Для приготовления раствора, используемого в методике эндоназального электрофореза, 5 мг сухого лиофилизированного порошка «Ретиналамин» предварительно растворяли в 2,0 мл 0,9 % раствора хлорида натрия (0,25 % раствор «Ретиналамина»), рН полученного лекарственного раствора доводили до 5,4–5,8, добавляя капельным путем 0,1 N HCl. Перед процедурой проводили промывание носа водой. Активный электрод положительной полярности (анод) — 2 марлевые турунды длиной до 10 см, смоченные в 0,25 % рас-

творе «Ретиналамина», вводили в средние носовые ходы. Концы турунд укладывали на клеенку, расположенную на верхней губе, покрывали влажной прокладкой 1 × 3 см с электродом и фиксировали. Второй электрод отрицательной полярности (катод) с прокладкой 8 × 12 см, смоченной физиологическим раствором, располагали на задней поверхности шеи в области 1–3 шейных позвонков. Сила тока дозировалась по индивидуальным ощущениям пациента в диапазоне 0,5–1,0 мА (до возникновения у пациента ощущений приятного покалывания или приятного жжения). Продолжительность процедуры составляла от 3 до 15 мин. Проводили ежедневно. Курс продолжался в течение 10 дней. Процедуру осуществляли аппаратом «Поток-1».

Лекарственный электрофорез

Лекарственный электрофорез представляет собой метод сочетанного воздействия на организм постоянного электрического тока и лекарственного вещества, вводимого с его помощью [11]. Лекарственное вещество вводится в наружные слои кожи и слизистых оболочек, где депонируется, а в дальнейшем распространяется по кровеносным сосудам, лимфатическим путям, межтканевым щелям. При проведении электрофореза по эндоназальной методике, следует учитывать, что благодаря тесному сообщению сосудов слизистой оболочки носа с эндокраниальными и эндоорбитальными сосудами, лекарственное вещество из интрамукозного депо легко достигает тканей орбиты и глаза.

Вещества полипептидной природы обладают амфолитными свойствами, поэтому для обоснования лечебного метода электрофореза с комплексом полипептидов «Ретиналамин» нами впервые, в данной научной работе, проведено исследование по определению его изоэлектрической точки, оптимальной полярности и оптимального значения рН растворителя, при котором достигается наибольшая эффективность электрофореза (максимальное количество перемещенного вещества).

Изучали электрофоретическую подвижность, а в контрольных пробах диффузию препарата «Ретиналамин» в камерной установке для аналитического электрофореза при значениях рН растворителя 5,0; 5,4; 5,8; 6,2; 6,6; 7,0; 7,4; 7,8; 8,2; 8,6; 9,0. Концентрацию полипептидов в пробах определяли микрореакцией Lowry O. H. [5] в модификации Малахова М. Я.

Установлено, что изоэлектрическая точка препарата «Ретиналамин» соответствует рН 7,4, оптимальная полярность активного электрода положительная, наибольшая эффективность электрофореза имеет место при рН 5,4–5,8.

Дозирование лечебных процедур электрофореза эндоназальной методикой осуществляется силой тока, которая, ввиду высокой чувствительности слизистой оболочки носа к электрическому току, устанавливается в пределах диапазона «физиологической плотности» — 0,03–0,10 мА/см² площади поверхности эндоназальной турунды [15]. Продолжительность процедуры составляет от 10 до 30 минут [4]. Курс лечения состоит из 10–20 процедур, проводимых ежедневно или через день.

Противопоказания для проведения электрофореза: индивидуальная непереносимость постоянного электрического тока, непереносимость лекарственного препарата [11].

Методика субконъюнктивальных инъекций «Ретиналамина»

Под местной анестезией раствор «Ретиналамина» вводится субконъюнктивально по 0,5 мл в оба глаза № 10 ежедневно. Препарат растворяли в 1 мл 0,9 % хлорида натрия (по инструкции).

Материалы и методы

Для определения сравнительных результатов эффективности «Ретиналамина», введенного с помощью эндоназального электрофореза и путем субконъюнктивальных инъекций, было проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование.

В исследование было включено 120 человек с установленным диагнозом ВМД, сухая форма. Все пациенты были разделены на 4 группы:

- 1 группа получала «Ретиналамин» методом эндоназального электрофореза — 30 чел. (60 глаз);
- 2 группа получала «Ретиналамин» путем субконъюнктивальных инъекций — 30 чел. (59 глаз);
- 3 группа получала имитацию (видимость ФТЛ: без подключения электрического тока) — 30 чел. (60 глаз).
- 4 группа получала физиотерапевтическое лечение методом местной гальванизации — 30 чел. (60 глаз)

Критерии исключения пациентов:

1. Помутнение оптических сред.
2. Нарушение рефракции, препятствующие проведению ретинальной томографии (аметропии высокой степени).
3. Глаукома.
4. Частичная атрофия зрительного нерва.
5. Некомпенсированные соматические заболевания пациента (гипертоническая болезнь, сахарный диабет и т. д.).
6. Отказ пациента от участия в программе.

Критерии включения пациентов:

1. Установленный диагноз сухой формы ВМД.

2. Отсутствие жалоб и клинических проявлений ВМД, влажной формы.
3. Наличие информированного согласия пациентов на участие в исследовании.

Используемые методы:

- визометрия (проектор знаков Торсон-АСР7, Япония).
- авторефрактометрия (рефрактометр Tomey-RC 4000, Япония).
- стандартная автоматизированная периметрия (Centerfield 2, Oculus).
- биомикроскопия.
- измерение ВГД тонометром Гольдмана и Маклакова.
- макулярная электроретинография (электроретинограф МБН (Россия);
- ритмическая электроретинография (30 Гц);
- лазерная конфокальная сканирующая томография макулярной области (HRT-II, Германия);
- конфокальная сканирующая ангиография (HRA2, Германия);
- оптическая когерентная томография (Торсон 3D Oct-1000, Япония);
- реоофтальмография (Мицар РЕО, Россия);
- доплерография (Минимакс-Доплер-К, Россия)

Указанные исследования выполнялись у четырех групп пациентов до начала лечения «Ретиналамином», через 3 и 6 месяцев после начала лечения. Затем пациенты получали повторный курс лечения через 6 месяцев. После окончания лечения проводились повторные исследования. Результаты проведенных исследований представлены ниже.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. По данным субъективных методик выявлено достоверное улучшение клинических показателей в 1 и 2 группе ($p < 0,05$) (рис. 1, 2):
 - повышение остроты зрения;
 - уменьшение количества абсолютных и относительных скотом.
2. Объективные методы исследования позволили получить положительные достоверные ($p < 0,05$) данные об эффективности в двух группах пациентов (субконъюнктивальных инъекций и физиотерапевтического лечения «Ретиналамином»):
 - уменьшение индекса отека макулярной области — лазерная конфокальная сканирующая томография макулярной области (HRTII) (рис. 3);
 - повышение функциональной активности наружных и внутренних слоев сетчатки в макулярной области: увеличение амплитуды волн

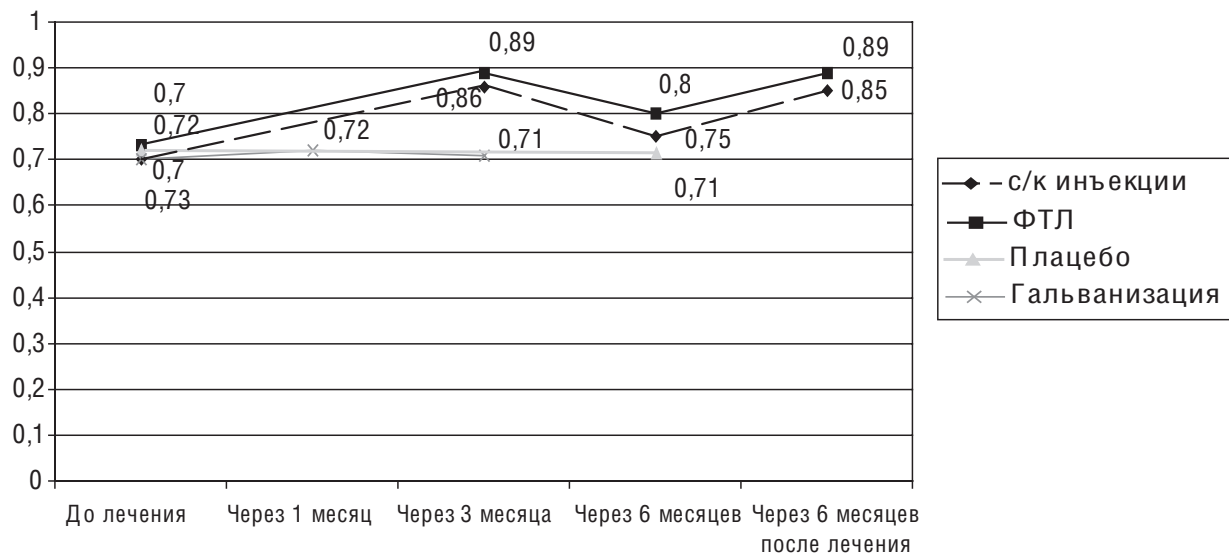


Рис. 1. Динамика остроты зрения

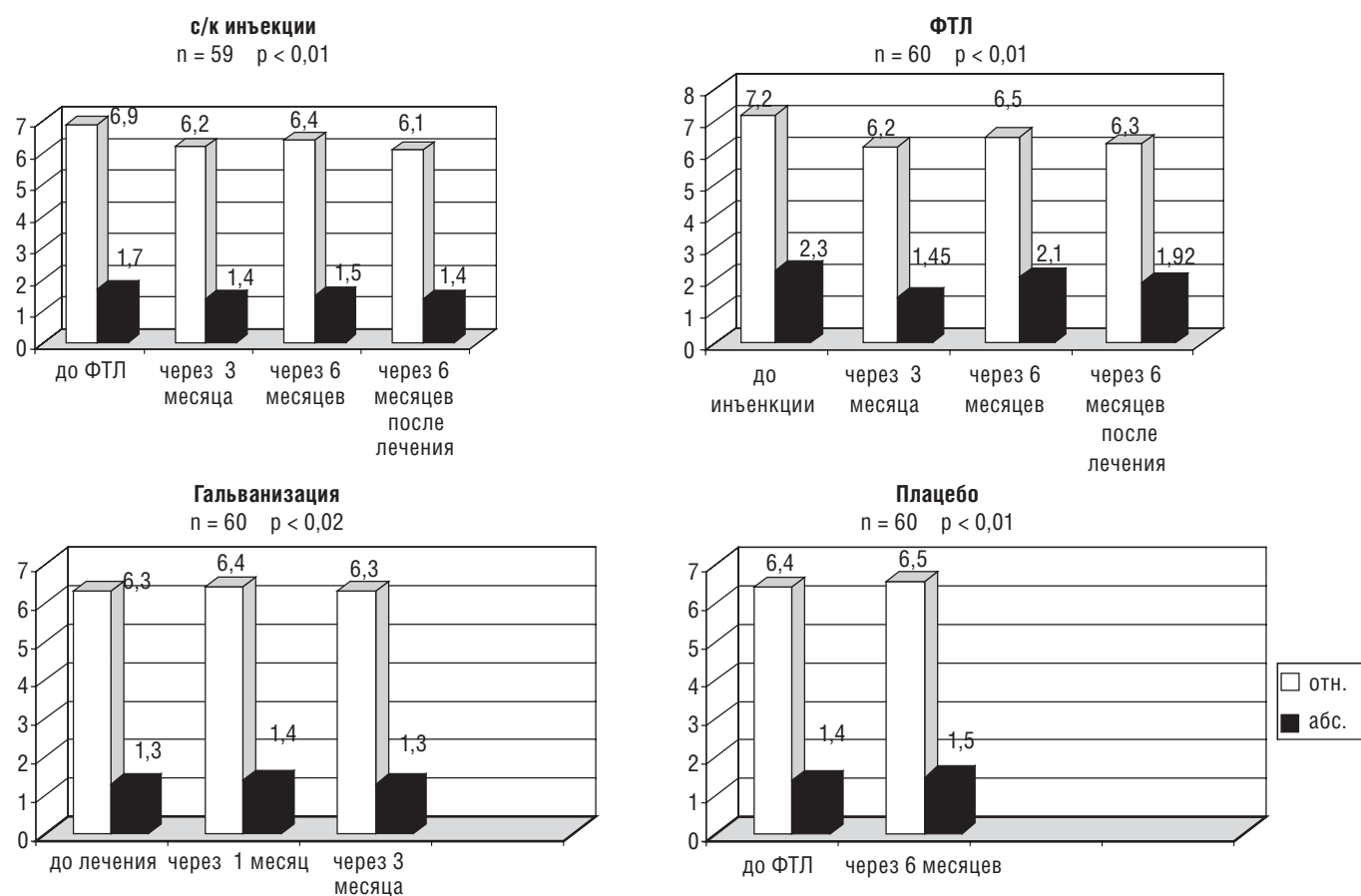


Рис. 2. Динамика компьютерной периметрии центрального зрения

- (А, В), (макулярная электроретинография — МЭРГ, ритмическая электроретинография (30 Гц) — РЭРГ) (рис. 4–8);
- улучшение регионарного кровоснабжения (КОС, коэффициент по Янтчу) (рис. 9, 10).
3. Отмечены следующие признаки стабилизации процесса:
- стабилизация толщины сетчатки ML — оптическая когерентная томография (Торсон 3D OCT-1000) (рис. 11);

- стабилизация площади отложения липофусцина — конфокальная сканирующая ангиография (HRA2) (рис. 12).
4. При электрофорезе «Ретиналамина» получен более выраженный положительный клинический эффект (различия достоверны), отсутствовали аллергические реакции. Процедуры хорошо переносились всеми пациентами.
5. Через 6 месяцев в обеих исследуемых группах (электрофорез и субконъюнктивальное введение)

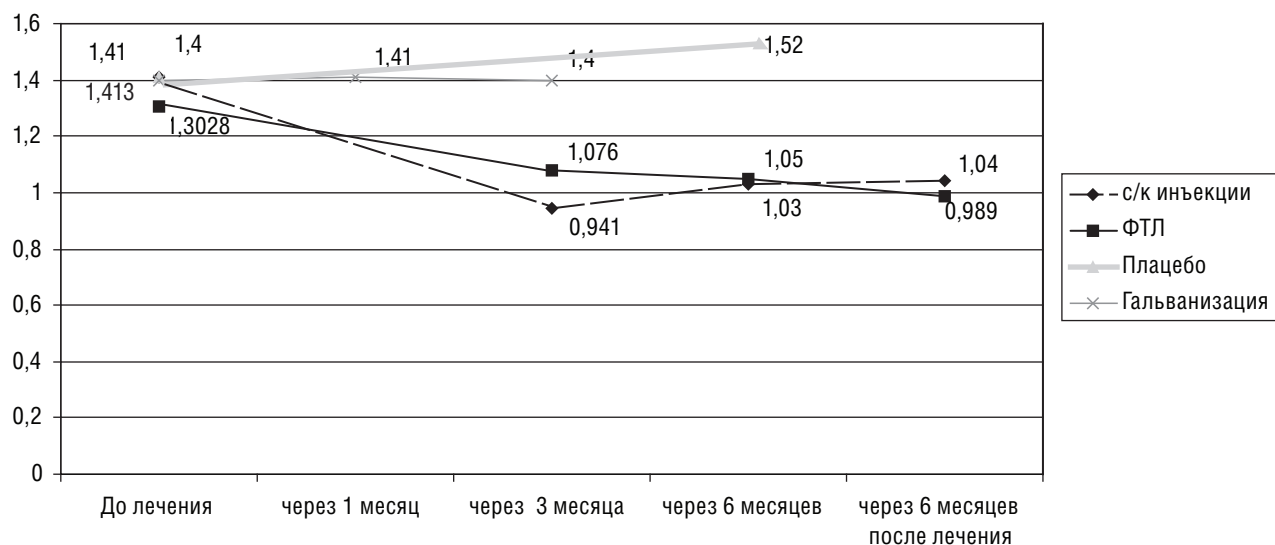


Рис. 3. Динамика изменения индекса отечности в макулярной области (HRT II)

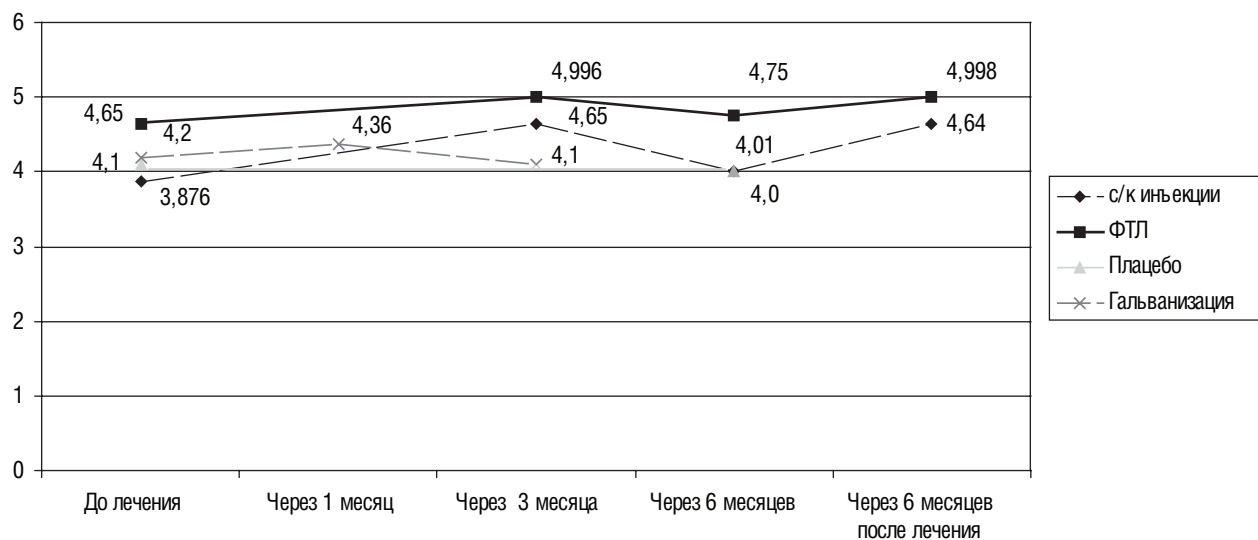


Рис. 4. Динамика А-волны МЭРГ. Амплитуда, мкВ

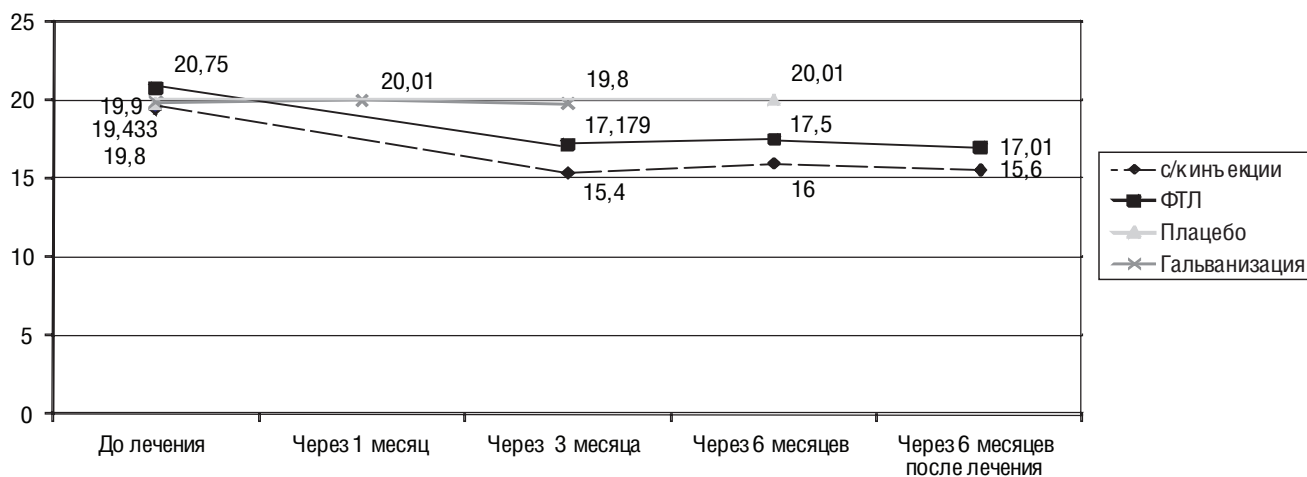


Рис. 5. Динамика А-волны МЭРГ. Латентность, мс

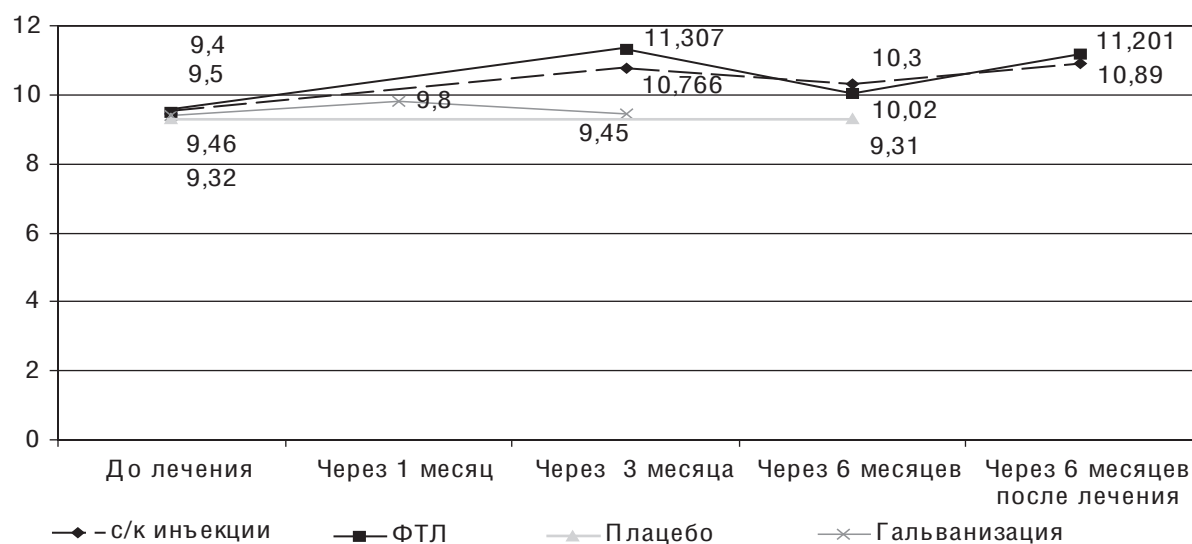


Рис. 6. Динамика В-волны МЭРГ. Амплитуда, мкВ

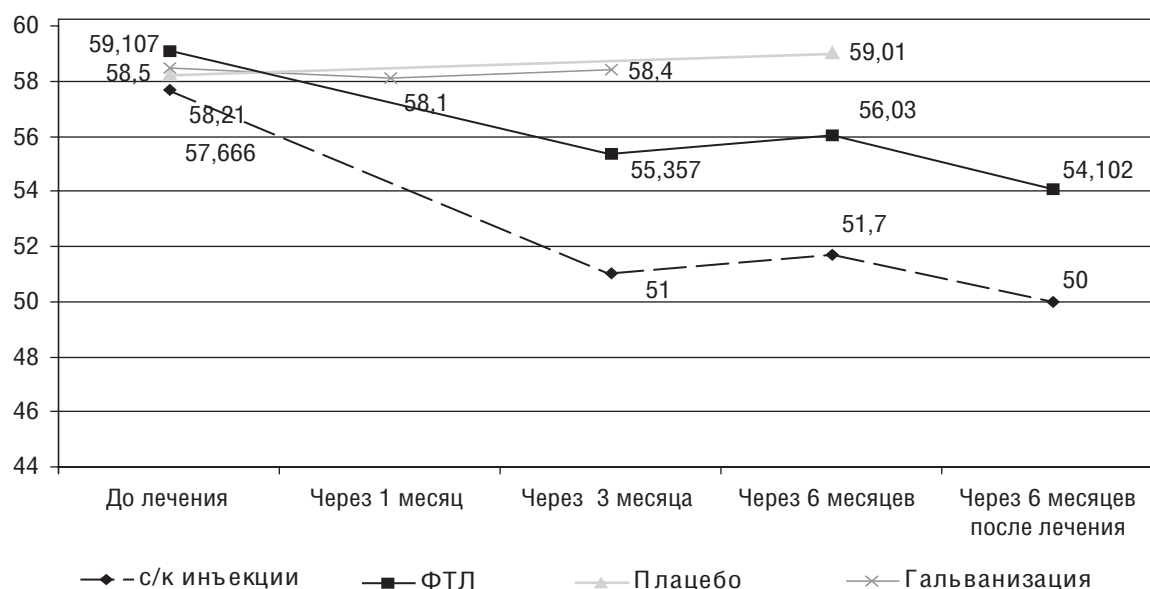


Рис. 7. Динамика В-волны МЭРГ. Латентность, мс

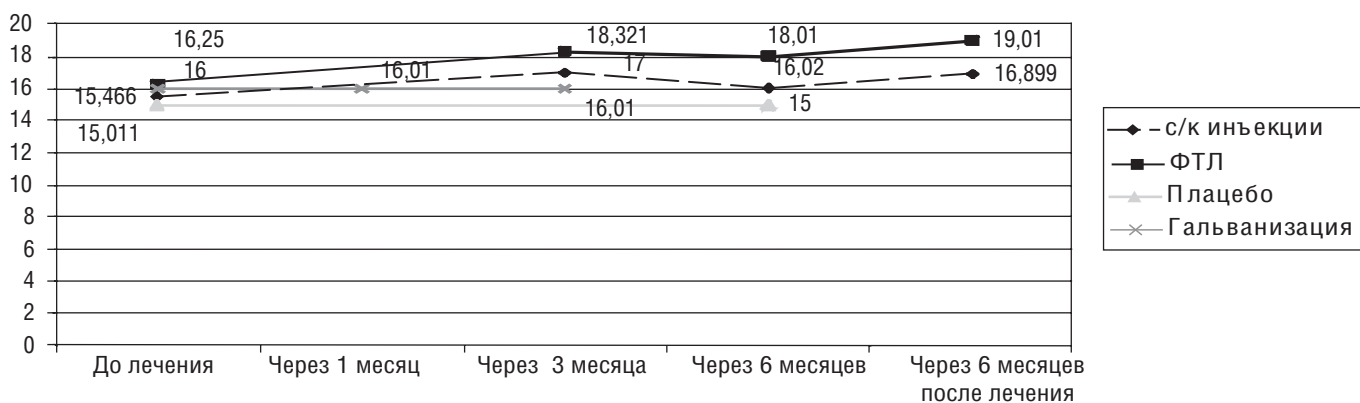


Рис. 8. Динамика амплитуды РЭРГ, мкВ

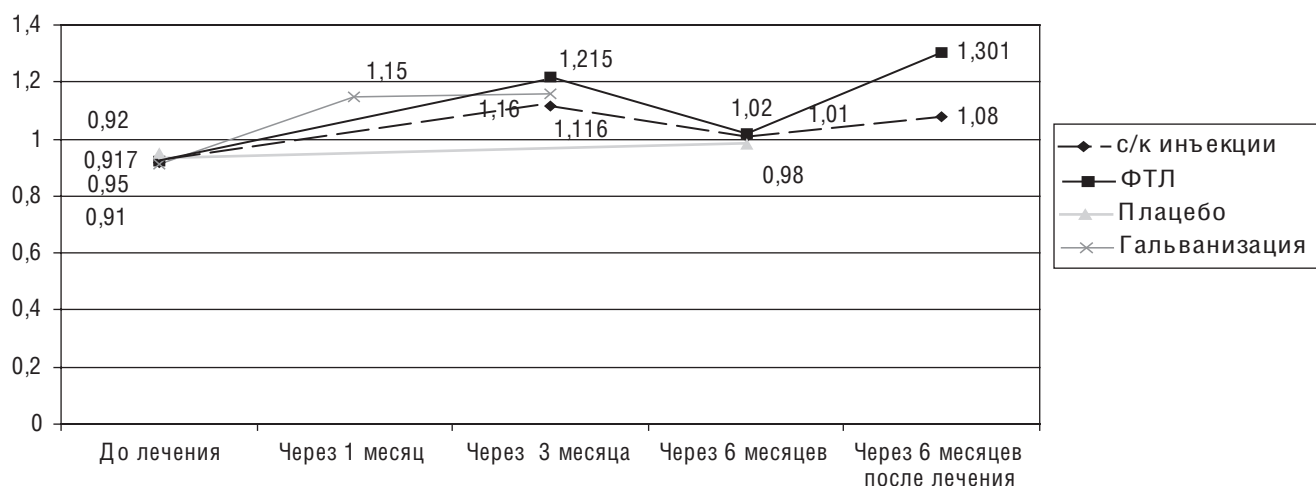


Рис. 9. Динамика изменения УЗДГ (каротидно-офтальмическое соотношение)

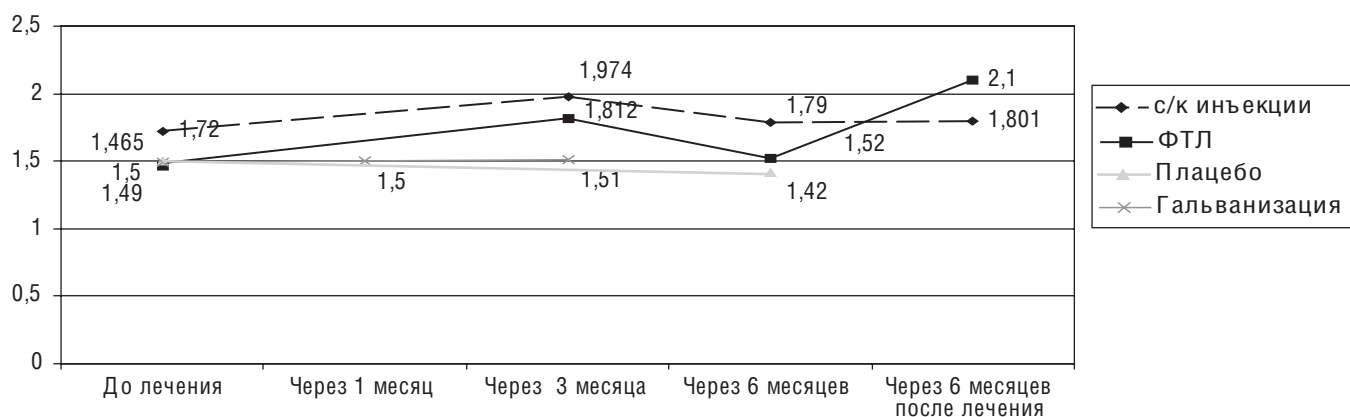


Рис. 8. Динамика реографических коэффициентов по Янтку

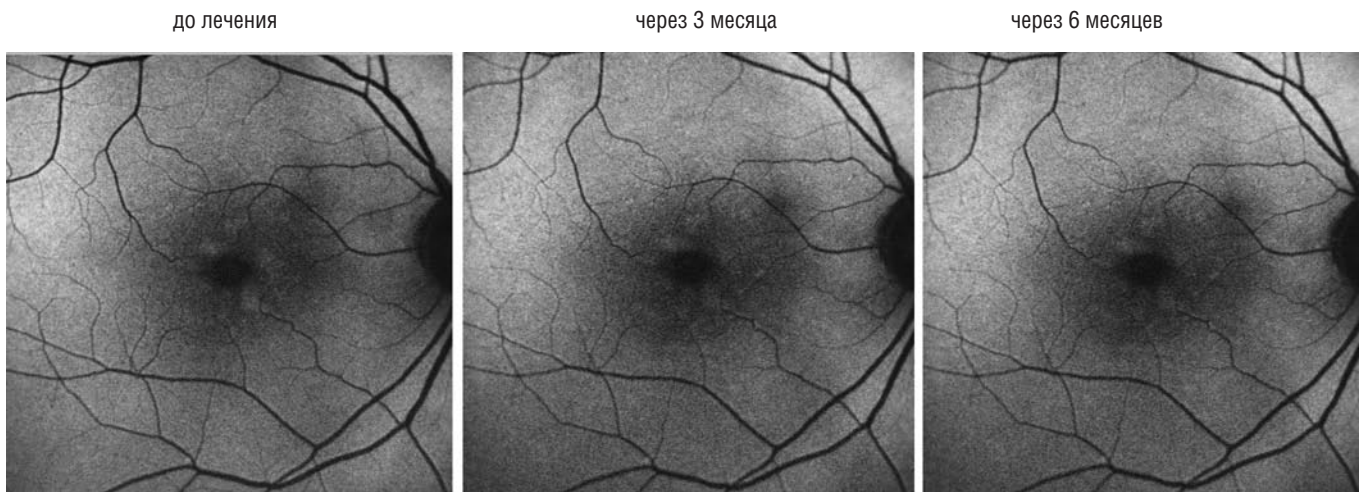


Рис. 11. Динамика толщины сетчатки (ОСТ, мкр)

клинический эффект от применения «Ретиналамина» уменьшался. При проведении повторного курса «Ретиналамина» через 6 месяцев после начала лечения был получен выраженный положительный эффект, причем несколько больший в группе, получавшей препарат с помощью методики эндоназального электрофореза.

ВЫВОДЫ

1. Доказана эффективность лечения сухой формы возрастной макулярной дегенерации «Ретиналамином» методом эндоназального электрофореза.
2. Клиническая эффективность лечения «Ретиналамином» сухой формы ВМД подтверждена как субконъюнктивальным введением препарата, так



Площадь аутофлюоресценции липофусцина через 3 месяца и через 6 месяцев остается стабильной

Рис. 12. Динамика аутофлюоресценции макулярной области (HRA2)

- и методом электрофореза, при котором наблюдался более выраженный клинический эффект. В группе, получавшей плацебо, данные оставались стабильными, с незначительным ухудшением. В группе, получавшей гальванизацию, по данным ЭФИ отмечалась небольшая положительная динамика через месяц, но через 3 месяца данные ЭФИ возвращались к исходным значениям.
- Отмечены преимущества использования в офтальмологической практике методики эндоназального электрофореза: неинвазивность метода, отсутствие болевых ощущений, отсутствие аллергических реакций на препарат, комфортность курса лечения, отсутствие формирования рубцовых изменений конъюнктивы.
 - Анализ результатов наблюдений показывает, что клинический эффект сохраняется 3 месяца, а через 6 месяцев от начала лечения уменьшается.
 - Повторное применение «Ретиналамина» через 6 месяцев позволяет получить более выраженный клинический эффект, больше в группе, получавший лечение физиотерапевтическим методом.
 - Результаты настоящего исследования дают основание рекомендовать проведение курса лечения «Ретиналамином» пациентам с сухой формой ВМД с помощью эндоназального электрофореза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анциферова Н. Г., Егорова Е. В., Бортко В. И. Комплексное лечение детей с врожденной миопией. Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии. — СПб.: Наука, 2007. — 148 с.
- Возрастная макулярная дегенерация / Американская Академия Офтальмологии, Экспертный Совет по возрастной макулярной дегенерации, Межрегиональная Ассоциация врачей-офтальмологов. — СПб. «Изд-во Н-Л», 2009. — 84 с.
- Журавлева Л. В. Возрастная макулодистрофия (факторы риска, клиника, диагностика, лечение, прогноз) // Тез. докл. VII съезда офтальмологов России. Ч. 1. — М., 2000. — С. 437.
- Кириянова В. В. Гальванизация и лекарственный электрофорез // Нелекарственная медицина. — 2005. — № 1. — 9 с.
- Малахов М. Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врачей. — 1995.
- Нероев В. В., Максимов И. Б. Использование препарата ретиналамин в комплексном лечении больных с тапеторетинальной абитрофией, диабетической ретинопатией и инволюционной центральной хориоретинальной дистрофией. — Медицинская технология, 2007 — С. 1–16.
- Офтальмология. Клинические рекомендации // Под ред. Мошетовой Л. К., Нестерова А. А., Егорова Е. А. — ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 164 с.
- Сосин И. Н., Левченко О. Г. Физиотерапия глазных болезней. — Медицина, 1988. — 9 с.
- Улащик В. С. Теория и практика лекарственного электрофореза. — Минск: Беларусь, 1976 — 207 с.
- Хавинсон В. Х., Разумовский М. И., Балашов Н. В. и др. Влияние пептидов сетчатки на регенерацию нейрорецепторного аппарата глаза // Реактивность и регенерация тканей. — Л., 1990. — С. 15.
- Черикчи Л. Е. Физиотерапия в офтальмологии. — Киев: Здоровье, 1979. — 14 с.
- Шерешевская Л. Я. Заболевания глаз // Справочник по физиотерапии. — М.: Медицина, 1976. — С. 306–312.
- The Age-Related Eye Disease Study Research 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 report number 8 // Arch. Ophthalmol. — 2001. — Vol. 119. — P. 1417–1436.
- Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol.Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265–275.

THE TREATMENT OPTIMIZATION OF THE DRY FORM OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION BY MEANS OF "RETINALAMIN" PREPARATION ENDONASAL ELECTROPHORESIS

Astakhov Yu. S., Kir'yanova V. V., Maksimov A. V., Morozova N. V., Sokolov V. O., Florentseva S. S.

✧ **Summary.** A possibility for "Retinalamin" administration by means of endonasal electrophoresis in the dry form of AMD, is shown. Several advantages of this administration method are discussed: non-invasiveness, absence of pain, allergic reactions, comfort. Treatment results were studied by objective and subjective methods. 4 groups of patients were compared: 1st group — subconjunctival injections, 2nd group — endonasal electrophoresis, 3rd group (placebo) — physiotherapy (without electric current), 4th group — galvanization. In the 1st and 2nd groups, positive results were noted. In the 3rd group — data did not change. In the 4th group — small positive dynamics, in 1 month however the results returned to baseline.

✧ **Key words:** age-related macular degeneration; Retinalamin; endonasal electrophoresis.

Сведения об авторах:

Астахов Юрий Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Кириянова Вера Васильевна — д. м. н., профессор, заведующая. Кафедра физиотерапии и восстановительной медицины СПбМАПО. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: kiryanova.vera@mail.ru.

Максимов Александр Васильевич — к. м. н., доцент Кафедра физиотерапии и восстановительной медицины СПбМАПО. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: maximov_av@mail.ru.

Морозова Наталья Владимировна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части. E-mail: morozova_dc@mail.ru.

Соколов Виталий Олегович — главный врач. E-mail: ggpkdc@rol.ru.

Флорентцева Светлана Сергеевна — врач-офтальмолог. E-mail: florochnka1970@mail.ru.

Диагностический центр № 7 (глазной) для взрослого и детского населения. 191028, Санкт-Петербург, Моховая ул., д. 38.

Astakhov Yuri Sergeevich — MD, doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy str., 6–8, building 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Kir'yanova Vera Vasilevna — MD, doctor of medical science, professor, head of the department. St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41. E-mail: kiryanova.vera@mail.ru.

Maksimov Alexandr Vasilevich — MD, candidate of medical science. St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies. 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41. E-mail: maximov_av@mail.ru.

Morozova Natalia Vladimirovna — candidate of medical science, deputy head of the center. E-mail: morozova_dc@mail.ru.

Sokolov Vitaly Olegovich — ophthalmologist, head of the center. E-mail: ggpkdc@rol.ru.

Florentseva Svetlana Sergeevna — ophthalmologist. E-mail: florochnka1970@mail.ru.

Diagnostic center № 7 (ophthalmological) for adults and children, 191028, St. Petersburg, Mokhovaya str., 38.