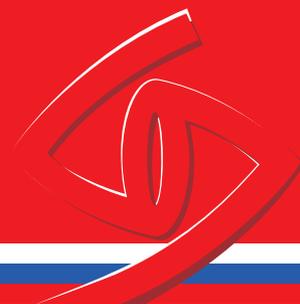
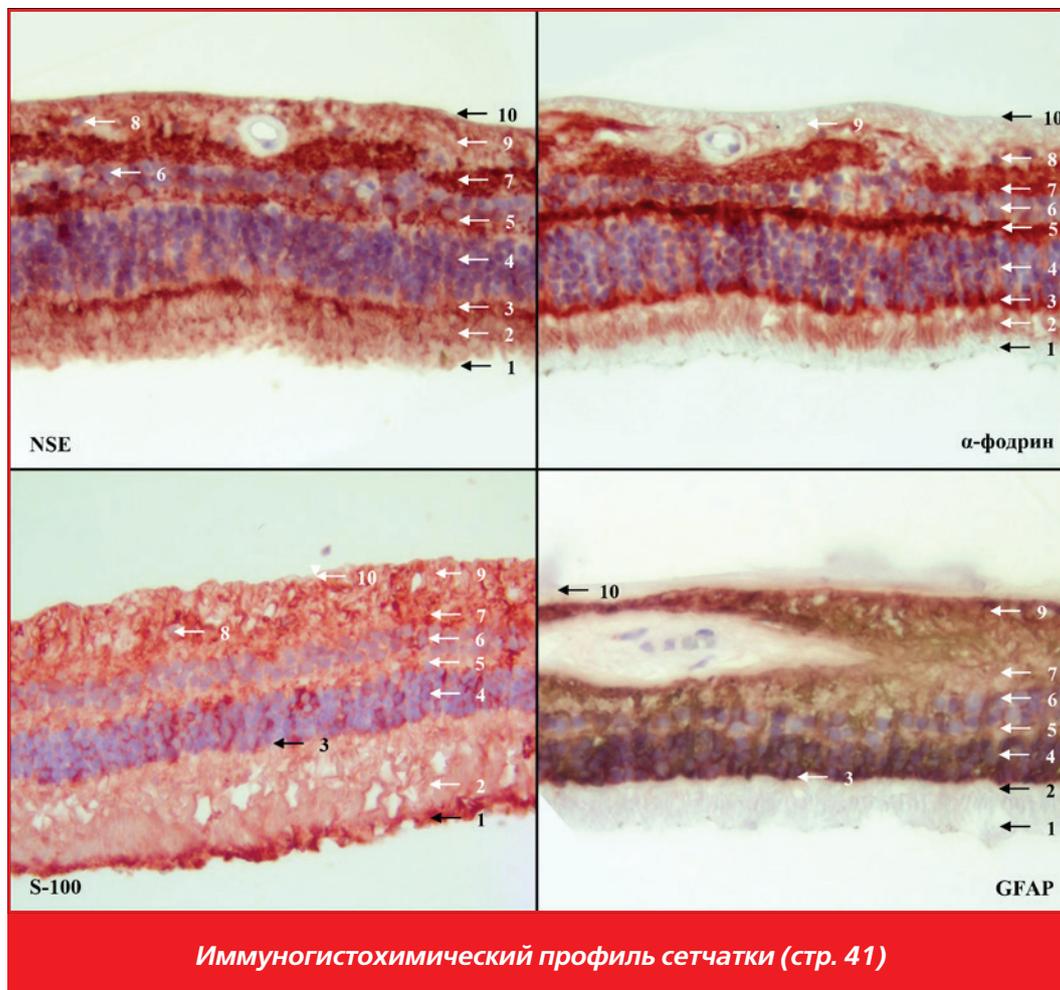


ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

ISSN 1816-5095

OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA

Том 11, номер 3 (сентябрь), 2014 год



НЕВАНАК® – СОВРЕМЕННЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ВОСПАЛЕНИЕМ И БОЛЬЮ

- Пролекарственная структура обеспечивает превосходное проникновение в ткани глаза^{1,2,4}
- Пролекарственная структура минимизирует негативное воздействие на роговицу^{3,4}
- Исчезновение болевого синдрома уже в 1-ый день после операции у 83% пациентов³
- Более сильный противовоспалительный эффект, чем у диклофенака 0,1% и кеторолака 0,5%, в переднем и в заднем отрезках глаза^{4,5}



Источники: 1. Gamache DA, Graff G, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflammation*. 2000;244:357-370. (Гамаче ДА и др. Непафенак – уникальное нестероидное пролекарство с потенциальной полезностью в лечении посттравматического воспаления глаза: 1. оценка противовоспалительной эффективности. *Воспаление*. 2000;244:357-70). 2. Ke T-L, Graff G, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. in vitro bioactivation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation*. 2000;244:371-384. (Ке ТЛ, Графф Г, Спеллман ЖМ, Янни ЖМ. Непафенак – уникальное нестероидное пролекарство с потенциальной полезностью в лечении посттравматического воспаления глаза: 2. In vitro биоактивация и проникновение сквозь внешние барьеры глаза. *Воспаление*. 2000;244:371-384). 3. Lane SS, Modi SS, Lehmann RP, Holland EJ. Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:53-58. (Лэйн СС, Модди СС, Лехманн Р, Холланд ЕЖ. Катакратальная и рефракционная хирургия. 2007;33:53-5). 4. Lindstrom R, Kim T. Nepafenac: Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation; an examination of data and opinion of clinical utility. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:397-404. (Линдстром Р, Ким Т. Непафенак: проникновение в глаз и торможение воспаления в сетчатке; обсуждение данных и рассмотрение мнений. *Кур мед рес и мнение*. 2006;22:397-404). 5. Kapin MA, Yanni JM, Brady MT, et al. Inflammation-mediated retinal edema in the rabbit is inhibited by topical nepafenac. *Inflammation*. 2003;27:281-291. (Капин МА, Янни ЖМ, Брайди МТ и др. Воспаление опосредованный отек сетчатки у кроликов, подавляемый с помощью топического непафенака. *Воспаление*. 2003;27:281-291).

Информация предназначена для медицинских
и фармацевтических работников

Alcon®

© 2014 Novartis Март 2014 RUS14NEV003

Рег. уд.: ЛП-001118 от 03.11.2011
ООО «Алкон Фармацевтика»
Тел.: (495) 258 52 78.
Факс: (495) 258 52 79

Неванак®
(непафенак 0,1%,
капли глазные)

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический журнал

Том 11, номер 3 (сентябрь), 2014 год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ — РОССИЯ. EDITORIAL BOARD — RUSSIA



ИЗДАТЕЛЬ
В.В. Куренков, профессор
PUBLISHER V.V. Kurenkov, MD



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
ПО РОССИИ И СТРАНАМ СНГ
В. Н. Трубилин, профессор
EDITOR-IN-CHIEF V.N. Trubilin, MD



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
ПО ЗАРУБЕЖНЫМ СТРАНАМ
Д. Д. Дементьев, доктор медицины
EDITOR-IN-CHIEF D.D. Demytyev, MD



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
ИЗДАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ ЖУРНАЛА
«ОФТАЛЬМОЛОГИЯ» Е. Г. Полупина, к.м.н.
GENERAL DIRECTOR OF OPHTHALMOLOGY
PUBLISHING GROUP Elizaveta Polunina, MD

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ. ADVISORY BOARD



С. Э. Аветисов, академик РАМН (Россия)
S. E. Avetisov, MD (Russia)



Ю. С. Астахов, профессор (Россия)
Yu. S. Astakhov, MD (Russia)



А. Ф. Бровкина, академик РАМН (Россия)
A. F. Brovkina, MD (Russia)



Р. А. Гундорова, профессор (Россия)
R. A. Gundorova, MD (Russia)



Е. А. Егоров, профессор (Россия)
E. A. Egorov, MD (Russia)



Н. И. Курышева, профессор (Россия)
N. I. Kuryshcheva, MD (Russia)



Е. Ю. Маркова, профессор (Россия)
E. Yu. Markova, MD (Russia)



И. М. Корниловский, профессор (Россия)
I. M. Kornilovskiy, MD (Russia)



В. Р. Мамиконян, профессор (Россия)
V. R. Mamikonyan, MD (Russia)



И. Б. Медведев, профессор (Россия)
I. B. Medvedev, MD (Russia)



Л. К. Мошетова, академик РАМН (Россия)
L. K. Moshetova, MD (Russia)



В. В. Нероев, профессор (Россия)
V. V. Neroev, MD (Russia)



В. К. Зуев, профессор (Россия)
V. K. Zuev, MD (Russia)



А. И. Ивашина, профессор (Россия)
A. I. Ivashina, MD (Russia)



М. Л. Двали, профессор (Грузия)
M. L. Dvali, MD (Georgia)



Хорхе Л. Алио, ДМ, (Испания)
Jorge L. Alio, MD (Spain)



Амар Агарвал, ДМ (Индия)
Amar Agarwal, MD (India)



Кармен Барракер, ДМ (Колумбия)
Carmen Barraquer, MD (Colombia)



Патрик Кондон, ДМ (Ирландия)
Patrick Condon, MD (Ireland)



С. Ловизоло, ДМ, (Италия)
C. Lovisolo, MD (Italy)



Стивен А. Обстаум, ДМ, (США)
Stephen A. Obstbaum, MD (USA)



Иоаннис Палликарис, ДМ, (Греция)
Ioannis Pallikaris, MD (Greece)



Маттео Пиовелла, ДМ, (Италия)
Matteo Piovella, MD (Italy)



Говард Файн, ДМ, (США)
I. Howard Fine (USA)



Кеннет Хоффер, ДМ, (США)
Kenneth J. Hoffer, MD (USA)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации в Государственном комитете РФ по делам печати ПИ № 77-1782 от 27.01.2004 г.

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

СОДЕРЖАНИЕ

I. ОБЗОРЫ

- И. В. Воробьева, Е. В. Щербакова
Глаукома и диабетическая ретинопатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Обзор литературы 4
- М. М. Бикбов, В. К. Суркова
Метод перекрестного связывания коллагена роговицы при кератоконусе. Обзор литературы 13

II. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И. В. Воробьева, Л. Г. Михалева, А. С. Кочергин
Результаты диагностики и лечения больных с диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией при сахарном диабете 2 типа 20
- Б. Ангелов, К. Петрова
Диагностическая точность некоторых показателей карты ганглиозно-клеточного комплекса, измеренных с помощью SD-OCT при первичной открытоугольной глаукоме 28
- Э. М. Касимов, Н. И. Алиева
Сравнительный анализ результатов ИАГ-лазерного витреолизиса и задней витрэктомии при диабетическом гемофтальме 33
- В. Г. Лихванцева, К. А. Кузьмин, М. В. Соломатина, Е. В. Коростелёва, А. Бен Режеб
Иммунное картирование периферического отдела зрительного анализатора и зрительного нерва 38
- Ю. А. Белый, А. В. Терещенко, С. А. Миргородская, А. А. Темнов, А. В. Семенов, А. В. Ревущин, Г. В. Павлова, Н. Н. Куст
Разработка и экспериментальное обоснование эффективности методики локального субретинального введения ксеногенных стволовых клеток меченых магнитными частицами 45
- М. Е. Валяевская, А. В. Овчинникова, Е. Ю. Маркова, П. С. Рогаткин
Компьютерная томография в выборе тактики лечения детей с нарушением слезоотведения 52
- С. В. Янченко, В. А. Шипилов, С. Н. Сахнов, А. В. Малышев, К. К. Гаспарян, А. А. Сухинин, Г. Ю. Карапетов
Устройство для интравитреального и регионарного эндолимфатического введения лекарственных препаратов и проведения блокад рефлексогенных зон в офтальмологии 56
- Е. Ю. Маркова, И. В. Лобанова, М. А. Фролов, О. В. Курганова
Возможная связь инфекционных поражений роговицы с ношением контактных линз различного дизайна при коррекции аметропии у детей 63

III. ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

- Т. Н. Воронцова, В. Ю. Попов, В. Я. Шапорова
Результаты определения минимальной подавляющей концентрации современных местных антибактериальных препаратов 68
- С. В. Янченко, А. В. Малышев, С. Н. Сахнов, Н. В. Федотова, О. Ю. Орехова, И. В. Грищенко, З. А. Эксюзян
Новые возможности комплексной терапии летне-осеннего полинозного блефароконъюнктивита 74

IV. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- С. Ю. Петров, А. А. Антонов, С. В. Вострухин, Л. А. Панюшкина, Д. М. Сафонова
Активация фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции 80
- В. Н. Канюков, А. Н. Казеннов
Аниридия, афакия в сочетании с отслойкой сетчатки: проблема и пути решения 89

V. В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Н. А. Арефьева, В. В. Бржеский, В. В. Вишняков, А. В. Емельянов, С. А. Карпищенко, С. Я. Косяков, А. С. Лопатин, Д. Ю. Майчук, Я. А. Накатис, И. В. Отвагин, Г. З. Пискунов, Д. П. Поляков
Аллергический риноконъюнктивит 94

- VI. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ 103**

CONTENTS

I. REVIEW

- I. V. Vorobyeva, E. V. Shherbakova
Glaucoma and Diabetic Retinopathy in patients with diabetes mellitus type 2. Review. 4
- M. M. Bikbov, V. K. Surkova
Corneal collagen crosslinking for keratoconus. A review 13

II. CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

- I. V. Vorobyova, L. G. Mikhaleva, A. S. Kochergin
The results of diagnostic and treatment of patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration at a diabetes type 2. 20
- B. Anguelov, K. Petrova
Diagnostic accuracy of the parameters from ganglion cell complex map, evaluated with SD-OCT in primary open-angle glaucoma 28
- E. M. gasimov, N. I. Aliyeva
Comparative analysis of YAG laser vitreolysis and posterior vitrectomy in diabetic hemophthalmus 33
- V. G. Likhvantseva, K. A. Kuzmin, M. V. Solomatina, E. V. Korosteleva, A. Ben Regeb
Immune mapping of the peripheral part of the visual analyzer and optic nerve 38
- Yu. A. Belyy, A. V. Tereshchenko, S. A. Mirgorodskaya, A. A. Temnov, A. D. Semenov, A. V. Revishchin, G. V. Pavlova, N. N. Kust
Development and experimental basis of local subretinal technique of xenogenic's injection stem cells labelled by magnetic perticles 45
- M. E. Valyavskaya, A. V. Ovchinnikova, E. Yu. Markova, P. S. Rogatkin
Computed tomography in treatment decision making in children with lacrimal drainage disorders 52
- S. V. Yanchenko, V. A. Shipilov, C. S. N. Sakhnov, A. V. Malyshev, K. K. Gasparyan, A. A. Sukhinin, G. Y. Karapetov
A device for intravitreal and endolymphatic drug administration and reflexogenic zone blockade in ophthalmology 56
- E. Yu. Markova, I. V. Lobanova, M. A. Frolov, O. V. Kurganova
Possible association between corneal infections and contact lenses wearing to correct ametropia in children 63

III. OPHTHALMOPHARMACOLOGY

- T. N. Vorontsova, V. Y. Popov, V. J. Shaporova
Minimal inhibitory concentrations of modern topical antimicrobials 68
- S. V. Yanchenko, A. V. Malyshev, S. N. Sakhnov, N. V. Fedotova, O. Yu. Orlova, I. V. Grishenko, Z. A. Exuzyan
Novel complex therapy of autumnal allergic blepharoconjunctivitis 74

IV. CASE REPORT

- S. Yu. Petrov, A. A. Antonov, S. V. Vostrukhin, L. A. Panyushkina, D. M. Safonova
Filtering bleb activation in the early post-operative period after fistulizing surgery 80
- VN Kanyukov, AN Kazennov
Aniridia, aphakia accompanied by retinal detachment: problem and its ways of solution 89

V. TOOL TO HELP CLINICIANS

- N. A. Aref'eva, V. V. Brzheskii, V. V. Vishnyakov, A. V. Emel'yanov, S. A. Karpishchenko, S. Ya. Kosyakov, A. S. Lopatin, D. Yu. Maichuk, Ya. A. Nakatis, I. V. Otvagin, G. Z. Piskunov, D. P. Polyakov
Allergic rhinoconjunctivitis (a tool to help clinicians) 94

- VI. GENERAL INFORMATION 103**

Глаукома и диабетическая ретинопатия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Обзор литературы



И. В. Воробьева



Е. В. Щербанова

Нафедра офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России,
ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 4–12

Глаукома и диабетическая ретинопатия (ДР) занимают ведущее место среди заболеваний, приводящих к слепоте и инвалидности. Сочетание глаукомы и диабетической ретинопатии увеличивает степень тяжести заболеваний и делает прогноз менее благоприятным. Сходство патогенетических механизмов развития ДР и глаукомы позволяет предполагать возможность более частого развития первичной открытоугольной глаукомы среди лиц, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Задача раннего выявления этих заболеваний является одной из наиболее сложных в офтальмологии. Современными методами диагностики ДР и глаукомы являются оптическая когерентная томография и Гейдельбергская ретиномонография, которые применяются для оценки динамики патологического процесса, эффективности хирургического и медикаментозного лечения. Оптическое сканирование диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатки дает возможность оценить до 20 морфометрических параметров. Определение толщины СНВС в перипапиллярной зоне отражает состояние нервных волокон и степень их поражения. Показано, что при глаукоме происходит истончение СНВС и нейроретинального пояса. Наиболее информативными в ранней диагностике глаукомы считаются параметры ДЗН, характеризующие нейроретинальный пояс. ОКТ значительно расширяет диагностические возможности исследования структурных и морфологических изменений сетчатки в макулярной зоне у пациентов с ДР и ДМО. Измерение толщины сетчатки в макулярной области является ключевым в диагностике и решении вопроса о тактике лечения пациентов. Общепринятым методом терапии ДР в настоящее время является лазеркоагуляция сетчатки. Однако лазеркоагуляция оказалась недостаточно эффективна в качестве монотерапии у пациентов с диффузным и кистозным макулярным отеком. Для лечения диабетического макулярного отека (ДМО) и ДР считается целесообразным проводить лазеркоагуляцию сетчатки в комбинации с антиангиогенной терапией. Для лечения диабетического макулярного отека активно используется анти-VEGF препарат Ранибизумаб (Луцентис).

Внимания заслуживает разработка алгоритма лечения пациентов с сочетанной патологией – глаукомой и диабетической ретинопатией. Сложной задачей является лечение неоваскулярной глаукомы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Таким пациентам традиционно проводят панретинальную лазеркоагуляцию сетчатки. В последнее время в качестве дополнительного лечения неоваскулярной глаукомы используют анти-VEGF-препараты. Однако на сегодняшний день остается недостаточно изученным влияние антиангиогенного лечения на динамику клинико-морфологических показателей у больных с сочетанной патологией.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, глаукома, диагностика и лечение

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Glaucoma and Diabetic Retinopathy in patients with diabetes mellitus type 2. Review.

I. V. Vorobyeva, E. V. Shcherbakova

Department of ophthalmology Russian Medical Academy of Postgraduate Education
Barrikadnaja str. 2/1, Moscow, 123995, Russia

SUMMARY

Glaucoma and diabetic retinopathy (DR) are the most frequent reasons of visual loss and disability. Combination of glaucoma and DR causes worse prognosis. Similarity of pathogenetic mechanisms of DR and glaucoma allows consideration of more frequent development of primary open-angle glaucoma among patients suffering diabetes mellitus. To reveal these diseases at the earliest stages is one of the most difficult ophthalmological problems. The contemporary methods of DR and glaucoma diagnostics are optical coherence tomography and Heidelberg retina tomography. They give an opportunity to estimate the dynamics of pathological process and the efficiency of surgical and pharmacological treatment. Optical scanning of an optic disk and peripapillary retina gives a chance to estimate up to 20 morphometric parameters. Determination of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in peripapillary zone reflects a condition of nerve fibers and extent of their defeat. It is shown that in glaucoma there is a thinning of RNFL and a neuroretinal rim. In early diagnostics of glaucoma the parameters of optic disk characterizing neuroretinal rim are considered the most informative. OCT considerably expands diagnostic research possibilities of structural and morphological retinal changes in a macular zone in patients with DR and DME. Measurement of retinal thickness in macular area is a key point in diagnostics and tactics of treatment. The standard method of DR therapy is retinal laser coagulation. However, laser photocoagulation as monotherapy is not effective enough in patients with diffuse and cystoid macular edema. It is more reasonable to use retinal laser photocoagulation in combination with antiangiogenic therapy for treatment of the diabetic macular edema (DME) and DR. The special emphasis is put on development of treatment algorithm of combination of glaucoma and diabetic retinopathy. Therapy of neovascular glaucoma in patients with diabetes mellitus type 2 is a complex problem. Such patients traditionally get panretinal laser photocoagulation. Recently anti-VEGF-agents are used as additional therapy of neovascular glaucoma. However, nowadays the influence of antiangiogenic treatment on dynamics of clinical and morphological parameters in patients with the combined pathology is insufficiently investigated.

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests

Key words: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, glaucoma, diagnostics, treatment

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 3. — P. 4–12

Сахарный диабет представляет серьезную клиническую и социальную проблему в связи с широкой распространенностью и высоким уровнем инвалидизации больных. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2013 г. указывает на наличие пандемии сахарного диабета (СД) в мире. За последние 10 лет частота заболеваемости СД увеличилась более чем в 2 раза. К 2013 году количество таких больных в мире составило 371 млн. человек, в России — 8 млн. человек [1]. Эксперты Международной диабетической ассоциации (IDF) прогнозируют рост численности больных СД, которая к 2030 году возрастет до 552 млн. человек [2].

СД характеризуется комплексом негативных последствий, обусловленных, прежде всего, сосудистыми осложнениями. Одним из них является диабетическая ретинопатия (ДР). На сегодняшний день ДР занимает ведущее место среди причин, приводящих к потере зрения в популяции экономически развитых стран. ДР наблюдается у 90% пациентов с СД и в большинстве случаев проявляется через 5-10 лет после начала болезни.

Развитие ДР предрасполагает к возникновению других видов глазной патологии, создавая сложные в диагностическом и терапевтическом плане смешанные формы заболеваний. Нередко ДР сочетается с глаукомой, которой отводится большое медико-социальное значение в связи широкой распространенности и тяжести исходов заболевания.

За последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости глаукомой как в России, так

и во всем мире. По данным Quigley (2011) около 60 млн. человек в мире страдают глаукомой, а доля глаукомы в структуре слепоты и слабовидения составляет 29% [3,4]. Известно, что глаукома у больных СД 2 типа встречается в 4-5 раз чаще, чем в общей популяции, а пациенты с длительностью СД более 12-15 лет и пролиферативной диабетической ретинопатией входят в группу особого риска [5,6]. Согласно классификации E. Kohner и M. Porta (1991), принятой ВОЗ, вторичная неоваскулярная глаукома считается конечной стадией диабетического поражения глаза, занимая 2 место среди причин необратимой слепоты [7]. Сочетание глаукомы и ДР увеличивает степень тяжести заболевания и делает прогноз менее благоприятным.

Причины частой ассоциации ДР и глаукомы пока остаются недостаточно ясны, вместе с тем, есть основания предполагать наличие общих патогенетических звеньев, связанных с сосудистой дисфункцией.

В основе метаболического поражения сосудистой стенки при СД лежит нарушение обмена гликозаминогликанов, заключающееся в накоплении продуктов сорбитолового (полиолового) цикла обмена глюкозы. Избыток продуктов гликирования приводит к повышению сосудистой проницаемости, стимулирует экспрессию тканями эндотелина-1, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α), ростовых факторов и белков экстрацеллюлярного матрикса [7]. Реализация подобных патофизиологических реакций приводит к ишемическому тканевому повреждению. Локаль-

ная гипоксия в области сетчатки индуцирует выработку гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1 α) [8,9]. Эндотелиоциты начинают активно продуцировать сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF A, играющий ключевую роль в стимуляции пролиферации эндотелия, его протромбогенной активности, регуляции тромборезистентности микроваскулярного русла и проницаемости [10]. Повышенная экспрессия ангиогенных факторов запускает каскад неоваскуляризации с формированием новообразованных сосудов сетчатки, радужной оболочки, трабекулы и в углу передней камеры [7,11]. Новые сосудистые элементы характеризуются «ломкостью» и повышенной трансудацией плазмы. Из-за неполноценности таких сосудистых структур происходит блокирование путей оттока водянистой влаги белками плазмы, что способствует увеличению внутриглазного давления и развитию вторичной неоваскулярной глаукомы [12].

Считается, что в процессе нарушения оттока водянистой влаги при СД ключевую роль играют дегенеративные процессы в радужно-роговичном комплексе, обусловленные диабетическим поражением: дистрофия радужки, разрушение зрачковой пигментной каймы, утолщение и пролиферация эндотелия задней стенки шлеммова канала, склеротические изменения в трабекулярной сети [7]. В ходе ряда исследований, проведенных *in vitro* с использованием культуры клеток трабекулярной ткани, обнаружено, что в условиях гипергликемии происходит усиление продукции основных компонентов экстрацеллюлярного матрикса — фибронектина, коллагена 4 типа и ламинина. Это может приводить к снижению проницаемости трабекулярной сети и, в конечном итоге, к развитию ПОУГ у больных сахарным диабетом. Утолщение базальной мембраны сосудистой стенки, индукция аномальной экспрессии ее компонентов являются следствием глюкозо-опосредованного усиления выработки экстрацеллюлярного матрикса. В результате этих изменений происходит увеличение проницаемости стенки сосудов сетчатки, что и лежит в основе развития диабетической ретинопатии [6].

В подтверждение сосудистой концепции глаукомного поражения глаза [13] свидетельствует активная экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора (HIF-1 α) в ганглионарных клетках и головке зрительного нерва при ПОУГ [8]. Гипоксия, в свою очередь, индуцирует продукцию факторов роста VEGF и TGF- β (трансформирующий фактор роста), которые вызывают дегенеративные изменения в экстрацеллюлярном матриксе решетчатой пластинки диска зрительного нерва. Эти изменения ослабляют ее опорные функции, и толерантность зрительного нерва к офтальмотонусу снижается. В результате механического действия повышенного ВГД деформация опорного каркаса усиливается, вызывая коллапс опорной астроглиальной тка-

ни и сосудов в поврежденной зоне. Со временем, деформация решетчатой пластинки прогрессирует, возникает ущемление пучков нервных волокон в склеральных канальцах решетчатой пластинки, нарушается аксональный транспорт [3].

В качестве факторов, вовлеченных в патогенез как СД, так и ПОУГ, рассматриваются дислипидемия и окислительный стресс. Окислительный стресс сопровождается нарушением баланса между антиоксидантной системой и уровнем свободных радикалов (оксидантов) в пользу последних, оказывающих деструктивное действие на тканевые структуры [14]. Избыточная продукция оксида азота, занимающего особое место в механизмах ауторегуляции локального кровотока, выявлена у больных с ДР и ПОУГ [8]. На фоне гипоксии происходит активация свободно-радикальных процессов, в результате которых из оксида азота образуется пероксинитрит, повреждающий клетки путем нитрирования белков и ДНК [15]. Доказано, что усиление окислительного стресса при ДР способствует повышению экспрессии сосудистого эндотелиального фактора VEGF [16]. По мнению D. Anderson (1970), нарушение концентрации вазоактивных веществ в сочетании с повышенным ВГД является ключевым звеном патогенеза глаукомной атрофии [13]. При сочетанной патологии следует ожидать усиление окислительного повреждения тканей.

Сходство патогенетических механизмов развития ДР и глаукомы позволяет предполагать возможность более частого развития ПОУГ среди лиц, страдающих сахарным диабетом.

Задача раннего выявления этих заболеваний является одной из наиболее сложных в офтальмологии. Однако традиционные методы диагностики и мониторинга — тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, флюоресцентная ангиография — дают качественные характеристики, основываются на субъективной оценке врача и не позволяют получить полную информацию о патологическом процессе. Современными способами диагностики глаукомы и ДР служат объективные методы исследования, такие как оптическая когерентная томография (ОКТ) и гейдельбергская ретинотомография (HRT).

ОКТ была разработана в 1991 году в Технологическом Институте Мичигана (Michigan Institute of Technology (MIT)) и стала активно использоваться в клинической практике с 1997 года [17]. Данный метод обследования позволяет в режиме реального времени визуализировать патологические изменения сетчатки и зрительного нерва, а также существенно дополнять диагностические возможности ангиографических исследований. С помощью ОКТ можно оценить состояние сетчатки в макулярной области, с высокой точностью измерить ее толщину, уточнить морфологические особенности и свойства ее микроструктур. Оптическое

сканирование диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатки дает возможность оценить до 20 морфометрических параметров [18]. Определение толщины СНВС в перипапиллярной зоне отражает состояние нервных волокон и степень их поражения. Показано, что при глаукоме происходит истончение СНВС и нейроретинального пояска [19]. Ряд исследований свидетельствует, что толщина СНВС коррелирует с изменениями в поле зрения и с морфометрическими показателями: площадью нейроретинального пояска, диаметром экскавации, отношением экскавации к диаметру ДЗН [20]. Это имеет огромное значение для диагностики степени глаукомного поражения глаз, мониторинга течения патологического процесса, а также эффективности медикаментозного, лазерного и хирургического лечения.

Страхов В.В., Алексеев В.В., Ермакова А.В. (2009) считают параметры ДЗН, характеризующие нейроретинальный поясок (Horiz. Integrated Rim Width (Area) и Rim area) наиболее информативными в ранней диагностике ПОУГ, поскольку они в меньшей степени связаны с размерами ДЗН и коррелируют с толщиной перипапиллярных нервных волокон (Avg. Thickness) [21]. Максимальной значимостью в мониторинге глаукомы обладают показатели толщины перипапиллярных нервных волокон в верхне-темпоральном, нижне-темпоральном сегментах (AUC = 0,7863 RNFL IT и AUC = 0,7827 ST Thickness) и среднее значение толщины перипапиллярных волокон (RNFL Average Thickness). В ранней диагностике среди всех параметров ОКТ наиболее чувствительными по мнению Шевченко М.В. с соавт. оказались параметры комплекса ганглиозных клеток сетчатки: AUC = 0,9271 для GCC Average, AUC = 0,9107 для GCC Superior, AUC = 0,8894 для GCC Inferior, AUC = 0,8725 для GLV, а среди параметров ДЗН — объем нейроретинального пояска (Rim Volume, AUC = 0,7602) [22]. Спектральная ОКТ диска зрительного нерва дает четкое представление относительно объема и площади нейроретинального пояска уже в начальной стадии ПОУГ и в еще большей степени — во II и III стадиях заболевания [23,24]. В целом, ОКТ при I стадии ПОУГ позволяет выявить наличие патологических изменений в 74% наблюдений. Крячко Н.С., Иванченко О.В. с соавт. установлено прогрессирующее уменьшение средней толщины комплекса ГКС от нормы к I стадии глаукомы, и еще большее уменьшение — во II и III стадиях ПОУГ. Объективная регистрация параметра GLV показала рост значения параметра от нормы к I стадии глаукомы, и дальнейший рост во II, и еще большее увеличение — в III стадии [25]. Ярцев А.В. с соавт. (2013) обнаружили достоверные структурные и функциональные патологические изменения со стороны наружных слоев сетчатки при ПОУГ, выявили корреляции между состоянием структуры и функцией пигментного эпителия сетчат-

ки, доказали значимость ОКТ для раннего выявления ПОУГ [26].

Введение ОКТ в алгоритм динамического наблюдения пациентов с глаукомой позволяет практикующему врачу оптимизировать тактику лечения. ОКТ значительно расширяет диагностические возможности исследования структурных и морфологических изменений сетчатки в макулярной зоне у пациентов с ДР и ДМО. Толщина сетчатки определяется от витреоретинальной поверхности до интерфейса, формируемого сегментами фоторецепторов, и в норме варьирует от 200 до 275 мкм, а в области фовеа составляет от 170 до 250 мкм [12]. Измерение толщины сетчатки в макулярной области является ключевым в диагностике и решении вопроса о тактике лечения пациентов.

По данным ОКТ установлено преимущественное истончение слоя ганглионарных клеток парацентральной сетчатки и слоя ретинальных нервных волокон макулярной зоны у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что коррелировало с длительностью заболевания [8]. Эти данные позволяют предполагать анатомическую и функциональную взаимосвязь между глаукомным и диабетическим поражением.

HRT — метод конфокальной сканирующей лазерной офтальмоскопии — появился в последнюю декаду 20 века. Высокая чувствительность (более 80%) и специфичность (более 90%) этого метода дают возможность офтальмологам применять его для оценки динамики течения глаукомы, эффективности хирургического и медикаментозного лечения [27].

Данные, полученные методом ОКТ или HRT, предоставляют врачу детальную информацию о патологическом процессе и могут быть использованы как самостоятельно, так и дополнять друг друга. Существуют некоторые технические различия в принципах определения границ ДЗН (ОКТ — по краю слоя пигментного эпителия, HRT-по склеральному кольцу), а также в способе определения плоскости, разделяющей экскавацию и НРП [28, 29].

По данным ОКТ в норме толщина СНВС составляет 110 ± 7 мкм, площадь НРП 1.37 ± 0.25 мкм, а по данным HRT, соответственно, 237 ± 45.8 мкм, 1.68 ± 0.4 мкм. Эти показатели достоверно уменьшаются у пациентов с ПОУГ при прогрессировании от I к III стадии. При этом отношение площади экскавации к площади ДЗН, которая в норме составляет — 0.4 ± 0.11 мкм (по результатам ОКТ) и — 0.3 ± 0.1 мкм (по данным HRT), достоверно увеличивается [30].

Однако показано, что ОКТ обеспечивает более раннее выявление глаукомной оптической нейропатии по сравнению с ретиномографией HRT [31].

Метод компьютерной ретиномографии может быть предложен для расчета площади перипапиллярной хориоретинальной атрофии ППА (β -зоны) у больных глаукомой. Происхождение β -зоны связано с атро-

фией пигментного эпителия сетчатки и хориокапилляров, и в норме наблюдается в 15-20% случаев. А — зона, характеризующаяся истончением хориоидеи, в основном, отмечается у здоровых субъектов. Наряду с другими факторами риска глаукомы, наличие β — зоны ППА расценивается как прогностически неблагоприятный признак заболевания. Куроедов А.В. с соавторами (2009) установили достоверно значимое увеличение площади ППА при развитой и далеко зашедшей стадиях различных форм глаукомы по отношению к площади ППА при начальной стадии болезни. Для пациентов с начальной ПОУГ характерны изменения ППА в темпоральном секторе, которые затем перемещаются в верхне — темпоральный сектор (развитая стадия болезни) и далее (далеко зашедшая стадия) — равномерно по всему периметру ДЗН, с более выраженными поражениями в нижнем полюсе [20].

По данным Hwang D.J. и соавт., толщина слоя нервных волокон у пациентов с диабетической ретинопатией возрастает, что коррелирует со степенью диабетического макулярного отека [32].

Большой интерес представляет изучение морфологической картины сетчатки и ДЗН у пациентов с сочетанной патологией — глаукомой и диабетической ретинопатией.

В настоящее время ОКТ и HRT стали незаменимы в диагностике и глаукомы, и ДР вследствие небольшого периода времени, необходимого для проведения исследования, высокой чувствительности, неинвазивности, безопасности, информативности. ОКТ и HRT являются ведущими методами оценки эффективности терапевтического и хирургического лечения.

С 1985 года и в настоящее время основным методом терапии диабетической ретинопатии и предупреждения развития пролиферативного процесса является панретинальная лазеркоагуляция сетчатки (ПРК). Патогенетический смысл метода заключается в обширном лазерном разрушении сетчатки с целью замещения коагулированной ткани рубцовой тканью, которая потребляет кислород в значительно меньшем количестве. При этом парциальное давление кислорода в слоях сетчатки увеличивается, и улучшается ретиальная оксигенация, что приводит к обратному развитию неоваскуляризации и экссудации [12].

Абсолютным показанием к проведению ПРК является пролиферативная стадия диабетической ретинопатии. По данным разных авторов регресс неоваскуляризации наблюдается с частотой от 50 до 85%. Общеизвестно, что проведение ПРК приводит к сужению периферического поля зрения, временному снижению дифференциальной световой чувствительности в центральном поле зрения и кратковременному нарушению цветового зрения. Одним из самых распространенных осложнений является возникновение макулярного отека, приводящего к снижению остроты зрения, кото-

рое может приобретать стойкий характер. Для лечения диабетической макулопатии, согласно рекомендациям ETDRS, используют фокальную лазеркоагуляцию микроаневризм с признаками транссудации и ИРМА, методику «решетки» при диффузном макулярном отеке и их комбинацию [33].

Для борьбы с фокальным ДМО лазерное лечение считается золотым стандартом. По данным Балашевича Л.И., Гацу М.В. применение субпороговой микрофотокоагуляции для лечения макулярного отека обладает большей эффективностью, чем надпороговые лазерные методики [34].

Несмотря на многообещающие результаты, лазеркоагуляция не оказалась существенно эффективной в качестве монотерапии у пациентов с диффузным и кистозным макулярным отеком. В последнее время для лечения ДМО и ДР считается целесообразным проводить антиангиогенное лечение с последующей лазеркоагуляцией сетчатки [35].

В 1948 году Michaelson впервые выдвинул гипотезу о существовании медиатора ангиогенеза, «Х-фактора», химическая структура которого долгое время оставалась неизученной [36]. В 1989 году итальянский ученый N. Ferrara выделил из клеток бычьего гипофиза молекулу эндотелиального сосудистого фактора роста VEGF, играющего основную роль в каскаде патологических процессов при неоваскулярных заболеваниях [37]. К 1996 году в ходе многочисленных исследований была доказана значительная роль VEGF фактора в активации интравитреального ангиогенеза [38].

В том же году получена молекула Бевацизумаба (Авастин), который стали активно применять для лечения онкологических заболеваний. В 2000 году был синтезирован Пегаптанид («Макуген») — олигонуклеотид, селективно связывающийся и обладающий высоким сродством к сосудистому эндотелиальному фактору роста. В 2004 году он стал первым официально разрешенным антиангиогенным препаратом для интравитреального введения. Однако в терапии ДМО препарат оказался недостаточно эффективным [39].

В 2006 году в мировую офтальмологическую практику для лечения влажной формы ВМД внедрен препарат Ранибизумаб («Луцентис»), представляющий собой Fab-фрагмент рекомбинантного гуманизированного моноклонального анти-VEGF-антитела. С февраля 2011 года в России Луцентис одобрен и стал использоваться для лечения диабетического макулярного отека [33].

Ретроспективный анализ данных исследований Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) показал, что 40% пациентов демонстрировали улучшение остроты зрения в последующие 3 года после фокальной лазеркоагуляции сетчатки, а данные Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) говорят об улучшении зрительных функций после кур-

са антиангиогенной терапии до 51%, 47% и 62% через 1, 2 и 3 года, соответственно [40]. По итогам рандомизированных многоцентровых исследований (RESTORE, DRCR) сделан вывод, что метод интравитреального введения Луцентиса в комбинации с лазеркоагуляцией сетчатки или в качестве монотерапии более эффективен, чем лазерное лечение [37,41].

Сложной задачей является лечение неоваскулярной глаукомы (НВГ) вследствие неэффективности консервативной терапии и высокого риска осложнений в операционном и послеоперационном периоде. Традиционным методом лечения неоваскулярной глаукомы в сочетании с ДР является панретинальная лазеркоагуляция, эффективность которой подтверждена исследованиями DRS (1972-1976), ETDRS (1980-1990) [7]. Если у больного после ПРК сохраняется или прогрессирует рубец радужки и угла передней камеры (УПК), то прибегают к антиангиогенной терапии в качестве дополнительного лечения неоваскулярной глаукомы [12,33]. В ходе ряда исследований доказано, что после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза имеет место полный или частичный регресс неоваскуляризации сетчатки, радужки и УПК [42]. Данные, полученные Ботабековой Т.К. и соавт., доказывают, что введение ингибитора VEGF Луцентиса в переднюю

камеру при НВГ приводит к значительному регрессу неоваскуляризации в переднем отрезке глаза, а в сочетании с гипотензивной операцией позволяет достичь стойкого гипотензивного эффекта без дополнительной медикаментозной терапии, а также исключает возможность возникновения геморрагических осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде [43]. Так, Бикбов М.М., Белый Ю.А. с соавт. подтверждают, что использование анти-VEGF-препаратов при НВГ позволяет уменьшить риск геморрагических осложнений при последующем хирургическом и лазерном лечении и достигнуть значительно более высокого гипотензивного эффекта в отдаленные сроки [44], а также предупредить избыточное рубцевание тканей в области фильтрационной подушки [45].

По данным ряда исследований Ранибизумаб может провоцировать транзиторный подъем внутриглазного давления (ВГД) [46,47]. Good T.J., Kimura A.E. свидетельствуют о существенном длительном повышении ВГД после интравитреальных инъекций анти-VEGF препаратов и предполагают возможный риск дальнейшего подъема ВГД у пациентов с предрасположенностью к глаукоме [48]. Höhn F., Mirshahi A. считают, что кратковременный подъем ВГД после интравитреальной инъекции ранибизумаба может зависеть

*Забота
о раздраженных
глазах*



ХИЛОПАРИН-КОМОД® раствор увлажняющий офтальмологический

ХИЛОПАРИН-КОМОД® — комбинация натрия гиалуроната и гепарина при раздражении, покраснении, жжении и зуде

- Комбинация 0,1% раствора натрия гиалуроната и гепарина в системе «КОМОД»
- Гепарин усиливает увлажняющие свойства гиалуроната натрия
- Не содержит консервантов и фосфатов
- Применим при ношении контактных линз

УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ

107996, Москва, ул. Гиляровского, д. 57, стр. 4. Тел./факс: (495) 684-34-43

E-mail: ursapharm@ursapharm.ru www.ursapharm.ru

 **URSAPHARM**

от техники введения препарата [49].

Внимания заслуживает разработка алгоритма медикаментозной профилактики и лечения постинъекционных скачков ВГД. Некоторые авторы утверждают, что нет необходимости в дооперационной профилактике [50] и целесообразным считают применение гипотензивной терапии у пациентов при неоднократном интравитреальном введении анти-VEGF препаратов, особенно, у пациентов с глаукомой [51].

Несмотря на все достижения в терапии, диагностике, как глаукомы, так и диабетической ретинопатии, остается недостаточно изученным влияние ангио-

генного лечения на динамику клинко-морфологических показателей у больных с сочетанной патологией — глаукомой и ДР. Исследование факторов ангиогенеза и клинко-морфологических показателей в процессе лечения анти-VEGF препаратами будет способствовать более глубокому пониманию механизмов развития и прогрессирования глаукомы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, позволит разработать новые подходы к оценке степени диабетического и глаукомного поражения глаз, прогноза и эффективности терапии заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство, Гэотар-Медиа, Москва, 2013, 1072 с.
2. Chen E. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26 (7):1587-1597.
3. Егоров Е.А. Национальное руководство по глаукоме. Под ред. Е.А. Егорова, 2-е издание. М., 2013, 824 с.
4. Газизова И.Р. Мировая статистика глаукомы. *Новости глаукомы*. 2014; 1: 29.
5. Алексеев И.Б., Мошетова Л.К., Воробьева И.В. Медикаментозная активация увеосклерального оттока у пациентов с глаукомой, протекающей на фоне сахарного диабета. <http://www.eyenews.ru/stati97.htm>.
6. Астахов Ю.С., Крылова И.С., Шадричев Ф.Е. Является ли сахарный диабет фактором риска первичной открытоугольной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2006; 7 (3): 91-94.
7. Липатов Д.В. Диабетическая глаукома: Практическое руководство для врачей под ред. Акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл.-корр. РАМН М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2013, 192 с.
8. Воробьева И.В., Меркушенкова Д.А., Калинина Н.И., Иванова Д.П., Эстрин Л.Г. Взаимосвязь между первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом. *Новости глаукомы*. 2012; 4 (24): 3-4.
9. Stewart M.W. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87 (1):77-88.
10. Мошетова Л.К., Воробьева И.В., Парфенова Е.В., Меркушенкова Д.А., Макаревич П.И., Алехнович В.И. Результаты влияния антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека при сахарном диабете второго типа на клинко-функциональное и морфологическое состояние сетчатки. *Офтальмология* 2013; 10 (1): 1-6.
11. Călugăru D., Călugăru M. Neovascular glaucoma-etipathogeny and diagnosis, *Oftalmologia*. 2012; 56 (2):3-14.
12. Балашевич Л.И., Измайлов А.С. Диабетическая офтальмопатия. Санкт-Петербург: Человек, 2012, 396 с.
13. Нестеров А.П. Глаукома. Медицинское информационное агентство, Москва, 2008, 360 с.
14. Кочергин С.А., Воробьева И.В., Михалева Л.Г. Некоторые аспекты патогенеза диабетической ретинопатии у больных с сахарным диабетом 2 типа. XII Всероссийская школа офтальмолога сборник научных трудов под ред. Егорова Е.А. М., 2013, с.182-185.
15. Репкина М.Ю. Профилактика прогрессирования диабетической ретинопатии с контролем биомаркеров метаболических нарушений. Дис. ... канд. мед. Наук Москва, 2010, 182с.
16. Алексеев И.Б., Кочергин С.А., Воробьева И.В., Михалева Л.Г. К вопросу о роли окислительного стресса в патогенезе диабетической ретинопатии при сахарном диабете II типа. *Российский офтальмологический журнал* 2013; 4: 99-102.
17. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Health Quality Ontario. Ont Health Technol Assess Ser*. 2009; 9 (13):1-22.
18. Паштаев Н.П., Горбунова Н.Ю., Поздеева Н.А., Артемьева Т.Ф. Возможности оптической когерентной томографии в диагностике и лечении глаукомы. Материалы IV Международной конференции Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT Клуб Россия — 2006: Сб. научн. ст. под ред. А.П. Нестерова, Москва. 2006, с. 271-276.
19. Gonzalez-Garcia A.O., Vizzeri G., Bowd C., Medeiros F.A., Zangwill L.M., Weinreb R.N. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic measurements. *Am.J. Ophthalmol*. 2009;147:1067-1074.
20. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю., Романенко И.А. Характеристики структурно-функциональных изменений зрительного анализатора больных глаукомой на фоне проводимого лечения. *Офтальмол. ведомости* 2009; 1: 38-50.
21. Страхов В.В., Алексеев В.В., Ермакова А.В. Информативность биоретинотометрических показателей диска зрительного нерва и сетчатки в ранней диагностике первичной глаукомы. *Глаукома* 2009; 3: 3-10.
22. Шевченко М.В., Шахалова А.П., Шугурова Н.Е. Оптическая когерентная томография в ранней диагностике и мониторинге глаукомы: сравнение информативности морфометрических параметров. Материалы XI Международного конгресса Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия — 2013: Сб. научн. ст. под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова и проф. В.П. Еричева. Москва. 2013, с. 271-275.
23. Шакалова А.П. Количественная оценка параметров нейроретинального пояска при различных стадиях первичной открытоугольной глаукомы по данным оптической когерентной томографии. Материалы VIII Международного конгресса Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT Клуб Россия-2010. Москва. 2010, с. 401-404.
24. Chang R.T., Knight O.J., Feuer W.J., Budenz D.L., Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diagnosing early to moderate glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116 (12): 2294-2299.
25. Крячко Н.С., Иванченко О.В., Пурескин Н.П., Никитина И.В., Мигаль С.Ф., Мигаль Д.С. Структурные и функциональные изменения сетчатки и зрительного нерва при первичной открытоугольной глаукоме. Материалы XI Международного конгресса Глаукома: теории, тенденции, технологии. HRT/Spectralis Клуб Россия — 2013: Сб. научн. ст. Под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова и проф. В.П. Еричева. Москва. 2013, с. 177-181.
26. Ярцев А.В., Страхов В.В., Алексеев В.В., Хляф В.Б. Исследование наружных слоев сетчатки у пациентов с первичной глаукомой. *Новости глаукомы*. 2014; 1: 3-5.
27. Risović D., Gvozdenović R., Marjanović I., Abazi Z., Stamenković M. Heidelberg Retina Tomography II parameters in evaluating high- and normal-pressure glaucoma progression. *Vojnosanit Pregl*. 2014;71 (4):341-5.
28. Iester M., Mariotti V., Lanza F., Calabria G. The effect of contour line position on optic nerve head analysis by Heidelberg Retina Tomograph. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19 (6): 942-948.
29. Yang B., Ye C., Yu M., et al. Optic disc imaging with spectral domain optical coherence tomography: variability and agreement study with Heidelberg retinal tomography. *Ophthalmology*. 2012; 119 (9): 1852-1857.
30. Голубина Л.А., Харинцева С.В., Зимина М.Г., Деревцова К.А. Сравнительный анализ морфометрических показателей диска зрительного нерва у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой по данным оптической когерентной томографии и ретинальной томографии. *Вестник офтальмологии* 2012; 4: 32-34.
31. Шпак А.А., Севостьянова М.К., Огородникова С.Н., Усольцева Е.А. Оценка стереометрических параметров диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки на приборе HRT III. Сообщение 4. Сравнение ошибки методов гейдельбергской ретинотомографии и спектральной оптической когерентной томографии при оценке параметров диска зрительного нерва. Гла-

- укома 2013; (4): 11-20.
32. Hwang DJ, Lee EJ, Lee SY, Park KH, Woo SJ. Effect of Diabetic Macular Edema on Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;13:13776.
 33. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д. Антиангиогенная терапия в офтальмологии. СПб. ВМедА им.С.М. Кирова. 2013, 292 с.
 34. Балашевич Л.И., Гацу М.В., Чиж Л.В. Исследование результатов микрофотокоагуляции диабетического макулярного отека в зависимости от исходного объема сетчатки. Сб. научн. Трудов: Современные технологии лечения витреоретиальной патологии. 2011. М., с.37-42.
 35. Michaelides M., Kaines A., Hamilton R.D., et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study): 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117:1078-86.
 36. Keane P.A., Sadda S.R. Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians. *Ophthalmology*. 2012;120:483034.
 37. Claudia Krispel, Murilo Rodrigues, Xiaoban Xin. Ranibizumab in diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013; 4 (6): 310-318.
 38. Miller J.W., Le Couter J., Strauss E.C., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. *Ophthalmology*. 2013;120:106-114.
 39. Sultan M.B., Zhou D., Loftus J., Dombi T., Ice K.S. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118: 1107-1118.
 40. Stefanini F.R., Arevalo J.F., Maia M. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4 (2):19-26.
 41. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Elman M.J., Aiello L.P., Beck R.W., et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1064-77.
 42. Lüke J., Nassar K., Lüke M., Grisanti S. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma-results from a prospective interven-
 43. Ботабекова Т.К., Канафьянова Э.Г., Алдашева Н.А., Аль-Асталь М.С., Жургумбаева Г.К., Одинцов К.В., Абышева Л.Д. Первый опыт применения ингибитора VEGF Луцентиса в лечении офтальмологических осложнений сахарного диабета. *Клиническая офтальмология*. 2011; 12 (3): 92-94.
 44. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Молотова И.А. Применение анти-VEGF-препаратов в лечении неоваскулярной глаукомы. Сб. научн. трудов науч.-практ. Конф. По офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад». Уфа, 2011, с.171-173.
 45. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И. Применение анти-VEGF-препаратов в лечении неоваскулярной глаукомы. *Вестник офтальмологии* 2012; 5: 50-53.
 46. Pershing S., Bakri S.J., Moshfeghi D.M. Ocular hypertension and intraocular pressure asymmetry after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44 (5):460-4.
 47. Loukianou E., Brouzas D., Apostolopoulos M. Sustained ocular hypertension following intravitreal injections of 0.5 mg/0.05 ml ranibizumab. *Int Ophthalmol*. 2011;31 (3): 211-3.
 48. Good T.J., Kimura A.E., Mandava N., Kahook M.Y., Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol*. 2011;95 (8):1111-1114.
 49. Höhn F., Mirshahi A., Impact of injection techniques on intraocular pressure (IOP) increase after intravitreal ranibizumab application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248 (10):1371-1375.
 50. Frenkel M.P., Haji S.A., Frenkel R.E. Effect of Prophylactic Intraocular Pressure – Lowering Medication on Intraocular Pressure Spikes After Intravitreal Injections. *Arch Ophthalmol*. 2010;128 (12):1523-1527.
 51. El Chehab H., Le Corre A., Giraud J.M., Ract-Madoux G., Swalduz B., Dot C. Efficacy of prophylactic treatment of intraocular pressure spikes due to intravitreal injections, *J Fr Ophthalmol*. 2012; 35 (8):614-621.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Mel'nichenko G. A. [Endocrinology. National guideline]. *Jendokrinologija. Nacional'noe rukovodstvo*. Geotar-Media, Moscow, 2013, 1072 p. (in Russ.).
2. Chen E. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26 (7):1587-1597.
3. Egorov E.A. [National guideline of glaucoma under the editorship of E.A. Egorov, second edition]. *Nacional'noe rukovodstvo po glaukome pod red. E.A. Egorova, 2-e izdanie*. Moscow, 2013, 824 p. (in Russ.).
4. Gazizova I.R. [World statistics of glaucoma] Mirovaja statistika glaukomy. [Glaucoma news] *Novosti glaukomy*. 2014; 1: 29. (in Russ.).
5. Alekseev I.B., Moshetova L.K., Vorob'eva I. V. [Medicamentous activation of uveoscleral outflow at patients with glaucoma proceeding against diabetes]. *Medikamentoznaja aktivacija uveosklero'nogo otтока u pacientov s glaukomoj, protekajushhej na fone saharnogo diabeta*. <http://www.eyenews.ru/stati97.htm>. (in Russ.).
6. Astahov Ju.S., Krylova I.S., Shadricev F.E. [Is diabetes a risk factor of primary open-angle glaucoma? Javljaetsja li saharnyj diabet faktorom riska pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy. [Clinical ophthalmology]. *Klinicheskaja oftalmologija*. 2006; 7 (3): 91-94. (in Russ.).
7. Lipatov D.V. [Practical guidance for doctors. Ed.I. I.Dedov, M.V. Shestakova]. *Diabeticheskaja glaukoma: Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej pod red I.I. Dedova, M.V. Shestakovoj*. Moscow.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2013, 192 p. (in Russ.).
8. Vorob'eva I. V., Merkuschenkova D.A., Kalinina N.I., Ivanova D.P., Jestrin L.G. [Interrelation between primary open-angle glaucoma and diabetes]. *Vzaimosvjaz' mezdu pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj i saharnym diabetom*. [Glaucoma news]. *Novosti glaukomy*. 2012; 4 (24): 3-4. (in Russ.).
9. Stewart M.W. The expanding role of vascular endothelial growth factor inhibitors in ophthalmology. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87 (1):77-88.
10. Moshetova L.K., Vorob'eva I. V., Parfenova E.V., Merkuschenkova D.A., Makarevich P.I., Alehnovich V.I. [Results of influence antiangiogenic therapy on diabetic macular edema at diabetes mellitus type 2 on a clinical, functional and morphological condition of a retina]. *Rezultaty vlijanija antiangiogennoj terapii diabeticheskogo makuljarnogo otёka pri saharnom diabete vtorogo tipa na kliniko-funkcional'noe i morfoloicheskoe sostojanie setchatki*. [Ophthalmology]. *Oftalmologija*. 2013; 10 (1): 1-6. (in Russ.).
11. Călugăru D., Călugăru M. Neovascular glaucoma-etipathogeny and diagnosis, *Oftalmologia*. 2012; 56 (2):3-14.
12. Balashevich L.I., Izmajlov A.S. [Diabetic ophthalmopathy]. *Diabeticheskaja oftalmopatija*. Chelovek. St.Petersburg, 2012, 396 p. (in Russ.).
13. Nesterov A.P. [Glaucoma]. *Glaukoma*. [Medical informational agency]. Medicinskoe informacionnoe agentstvo, Moscow, 2008, 360p. (in Russ.).
14. Kochergin S.A., Vorob'eva I. V., Mihaleva L.G. [Some pathogenetic aspects of diabetic retinopathy at patients with diabetes mellitus type 2]. *Nekotorye aspekty patogeneza diabeticheskaj retinopatii u bol'nyh s saharnym diabetom 2 tipa*. [The XII All-Russian school of the ophthalmologist the collection of scientific works under the edition of Egorov E.A.]. XII Vserossijskaja shkola oftalmologa sbornik nauchnyh trudov pod red. Egorova E.A. Moscow, 2013, pp.182-185. (in Russ.).
15. Repkina M.Ju. [Prevention of progressing diabetic retinopathy with control of biomarkers metabolic violations]. *Profilaktika progressirovanija diabeticheskaj retinopatii s kontrol'em biomarkerov metabolicheskikh narushenij*. [Dis. M. D.] Diss. kand. med. nauk Moscow, 2010, 182p. (in Russ.).
16. Alekseev I.B., Kochergin S.A., Vorob'eva I. V., Mihaleva L.G. [The role of an oxidizing stress in pathogenetic mechanisms of diabetic retinopathy at diabetes mellitus type 2]. *K voprosu o roli oksiditel'nogo stressa v patogeneze diabeticheskaj retinopatii pri saharnom diabete II tipa*. [Russian journal of ophthalmology]. *Rossijskij oftalmologicheskij zhurnal*. 2013; 4: 99-102. (in Russ.).
17. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Health Quality Ontario. Ont Health Technol Assess Ser*. 2009; 9 (13):1-22.
18. Pashtaev N.P., Gorbunova N.Ju., Pozdeeva N.A., Artem'eva T. F. [Possibilities of an optical coherence tomography in diagnostics and treatment of glaucoma]. *Vozmozhnosti opticheskaj kogerentnoj tomografii v diagnostike i lechenii glaukomy*. [Materials of the 4th International conference Glaucoma: theories, tendencies, technologies. HRT Russia Club – 2006: Collection of articles under the edition of A.P. Nesterov]. *Materialy IV Mezhdunarodnoj konferencii Glaukoma: teorii, tendencii, tehnologii*. HRT Klub Rossija – 2006: Sb. nauchn. st. pod red. A.P. Nesterova, Moscow. 2006, pp. 271-276. (in Russ.).
19. Gonzalez-Garcia A.O., Vizzeri G., Bowd C., Medeiros F.A., Zangwill L.M., Weinreb R.N. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic measurements. *Am.J. Ophthalmol*. 2009;147:1067-1074.
20. Kuroedov A.V., Ogorodnikova V.Ju., Romanenko I.A. [Characteristics of structural-

- ly functional changes of the visual analyzer of patients with glaucoma against carried-out treatment]. Charakteristiki strukturno-funkcional'nyh izmenenij zritel'nogo analizatora bol'nyh glaukomoj na fone provodimogo lechenija. [Oftalmol. Sheets]. *Oftalmol. vedomosti*. 2009; 1: 38-50. (in Russ.).
21. Strahov V.V., Alekseev V.V., Ermakova A.V. [Analysis of Optic Nerve Head and retinal biometric Parameters for early diagnostics of primary glaucoma]. Informativnost' bioretinometricheskikh pokazatelej diska zritel'nogo nerva i setchatki v rannej diagnostike pervichnoj glaukomy. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2009; 3: 3-10. (in Russ.).
 22. Shevchenko M.V., Shahalova A.P., Shugurova N.E. [Optical coherence tomography in early diagnostics and monitoring of glaucoma: comparison of informational content of morphometric parameters]. *Opticheskaja kogerentnaja tomografija v rannej diagnostike i monitoringe glaukomy: sravnenie informativnosti morfometricheskikh parametrov*. [Materials of the eleventh International congress Glaucoma: theories, tendencies, technologies.. HRT/Spectralis Russia Club – 2013: Collection of articles under the edition of the prof. E.A. Egorov, the prof. Yu.S. Astakhov and the prof. V.P. Erichev]. Materialy XI Mezhdunarodnogo kongressa Glaukoma: teorii, tendencii, tehnologii. HRT/Spectralis Klub Rossija – 2013: Sb. nauchn. st. Pod red. prof. E.A. Egorova, prof. Ju.S. Astahova i prof. V.P. Ericheva. Moscow. 2013, pp. 271-275. (in Russ.).
 23. Shkalova A.P. [Quantitative Analysis of neuroretinal rim parameters at various stages of primary open-angle glaucoma according to an optical coherence tomography]. *Kolichestvennaja ocenka parametrov nejroretinal'nogo pojaska pri razlichnyh stadijah pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy po dannym opticheskoy kogerentnoj tomografii*. [Materials of the 8th International congress Glaucoma: theories, tendencies, technologies. HRT Russia-2010 Club]. Materialy VIII Mezhdunarodnogo kongressa Glaukoma: teorii, tendencii, tehnologii. HRT Klub Rossija-2010. Moscow. 2010, pp. 401-404. (in Russ.).
 24. Chang R.T., Knight O.J., Feuer W.J., Budenz D.L., Sensitivity and specificity of time-domain versus spectral-domain optical coherence tomography in diagnosing early to moderate glaucoma. *Ophthalmology*. 2009; 116 (12): 2294-2299.
 25. Krjachko N.S., Ivanchenko O.V., Pureskin N.P., Nikitina I.V., Migal' S. F., Migal' D. S. [Structural and functional changes of retina and optic nerve at primary open-angle glaucoma]. *Strukturnye i funkcional'nye izmenenija setchatki i zritel'nogo nerva pri pervichnoj otkrytougol'noj glaukome*. [Materials of the 11th International congress Glaucoma: theories, tendencies, technologies. HRT/Spectralis Russia-2013 Club: Collection of articles under the edition of the prof. E.A. Egorov, the prof. Yu.S. Astakhov and the prof. V.P. Erichev]. Materialy XI Mezhdunarodnogo kongressa Glaukoma: teorii, tendencii, tehnologii. HRT/Spectralis Klub Rossija – 2013: Sb. nauchn. st. Pod red. prof. E.A. Egorova, prof. Ju.S. Astahova i prof. V.P. Ericheva. Moscow. 2013, pp. 177-181. (in Russ.).
 26. Jarcev A.V., Strahov V.V., Alekseev V.V., Hljaf V.B. [Research of external layers of retina at patients with primary glaucoma]. Issledovanie naruznykh sloev setchatki u pacientov s pervichnoj glaukomoj. [Glaucoma news]. *Novosti glaukomy*. 2014; 1: 3-5. (in Russ.).
 27. Risović D., Gvozdenović R., Marjanović I., Abazi Z., Stamenković M. Heidelberg Retina Tomography II parameters in evaluating high- and normal-pressure glaucomaprogression. *Vojnosanit Pregl*. 2014;71 (4):341-5.
 28. Iester M., Mariotti V., Lanza F., Calabria G. The effect of contour line position on optic nerve head analysis by Heidelberg Retina Tomograph. *Eur J Ophthalmol*. 2009; 19 (6): 942-948.
 29. Yang B., Ye C., Yu M., et al. Optic disc imaging with spectral domain optical coherence tomography: variability and agreement study with Heidelberg retinal tomography. *Ophthalmology*. 2012; 119 (9): 1852-1857.
 30. Golubina L.A., Harinceva S.V., Zimina M.G., Derevcova K.A. [The comparative analysis of morphometric indicators of optic nerve head at patients with primary open-angle glaucoma according to optical coherence tomography and HRT]. Sravnitel'nyj analiz morfometricheskikh pokazatelej diska zritel'nogo nerva u pacientov s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj po dannym opticheskoy kogerentnoj tomografii i retinal'noj tomografii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 2012; 4: 32-34. (in Russ.).
 31. Shpak A.A., Sevost'janova M. K., Ogorodnikova S.N., Usol'ceva E. A. [Assessment of stereometric parameters of optic nerve head and retinal nerve fiber layer by the HRT III device. Message 4. Comparison of an error of the Heidelberg retinotomography and spectral optical coherence tomography at an assessment of characteristics of an optic nerve head]. Ocenka stereometricheskikh parametrov diska zritel'nogo nerva i sloja nervnyh volokon setchatki na pribore HRT III. Soobshhenie 4. Sravnenie osobibki metodov gejd'el'bergskoj retinotomografii i spektral'noj opticheskoy kogerentnoj tomografii pri ocenke parametrov diska zritel'nogo nerva. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2013; (4): 11-20. (in Russ.).
 32. Hwang D.J., Lee E.J., Lee S.Y., Park K.H., Woo S.J. Effect of Diabetic Macular Edema on Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014.13-13776.
 33. Bojko Je.V., Sosnovskij S.V., Berezin R.D. [Antiangiogenic therapy in ophthalmology]. *Antiangiogennoj terapija v oftalmologii. VMedA im. S.M. Kirova*. St.Petersburg. 2013, 292 p. (in Russ.).
 34. Balashevich L.I., Gacu M.V., Chizh L.V. [Research of the results of microphotocoagulation of diabetic macular edema depending on the initial volume of retina]. *Issledovanie rezul'tatov mikrofotoakoaguljacii diabeticheskogo makuljarnogo oteka v zavisimosti ot ishodnogo ob'ema setchatki*. [Collection of articles: Modern technologies of vitreoretinopathy treatment-2011]. Sb. nauchn. trudov: Sovremennye tehnologii lechenija vitreoretinal'noj patologii-2011. Moscow. p.37-42. (in Russ.).
 35. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study): 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117:1078-86.
 36. Keane P.A., Sadda S.R. Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians. *J Ophthalmol*. 2012;2012:483034.
 37. Claudia Krispel, Murilo Rodrigues, Xiaoban Xin. Ranibizumab in diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013; 4 (6): 310-318.
 38. Miller J.W., Le Couter J., Strauss E.C., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. *Ophthalmology*. 2013;120:106-114.
 39. Sultan M.B., Zhou D., Loftus J., Dombi T., Ice K.S. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118: 1107-1118.
 40. Stefanini F.R., Arevalo J.F., Maia M. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4 (2):19-26.
 41. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117:1064-77.
 42. Lüke J., Nassar K., Lüke M., Grisanti S. Ranibizumab as adjuvant in the treatment of rubeosis iridis and neovascular glaucoma-results from a prospective interventional case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 251 (10):2403-2413.
 43. Botabekova T.K., Kanaf'janova Je.G., Aldasheva N.A., Al' – Astal' M. S., Zhurgumbayeva G.K., Odincov K.V., Abysheva L.D. [The first experience of using VEGF-inhibitor Lucentis in treatment of ophthalmologic complications of diabetes mellitus]. Pervyj opyt primeneniya ingibitora VEGF Lucentisa v lechenii oftalmologicheskikh oslozhenenij saharnogo diabeta. [Clinical ophthalmology]. *Klinicheskaja oftalmologija*. 2011; 12 (3): 92-94. (in Russ.).
 44. Bely Ju.A., Tereshhenko A.V., Molotkova I.A. [Anti-VEGF-agents in treatment of neovascular glaucoma]. *Primenenie anti-VEGF-preparatov v lechenii neovaskuljarnoj glaukomy*. [Collection of articles. ophthalmosurgical conference with the international participation «East-West»]. Sbornik nauch.trudov nauch.-prakt. Konf. Po oftalmohirurgii s mezhdunarodnym uchastiem «Vostok-Zapad». Ufa, 2011, p.171-173. (in Russ.).
 45. Bikbov M.M., Babushkin A.Je., Orenburkina O.I. [Anti-VEGF-agents in treatment of neovascular glaucoma]. Primenenie anti-VEGF-preparatov v lechenii neovaskuljarnoj glaukomy. [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 2012; 5: 50-53. (in Russ.).
 46. Pershing S., Bakri S.J., Moshfeghi D.M. Ocular hypertension and intraocular pressure asymmetry after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44 (5):460-4.
 47. Loukianou E., Brouzas D., Apostolopoulos M. Sustained ocular hypertension following intravitreal injections of 0.5 mg/0.05 ml ranibizumab. *Int Ophthalmol*. 2011;31 (3): 211-3.
 48. Good T.J., Kimura A.E., Mandava N., Kahook M.Y., Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol*. 2011;95 (8):1111-1114.
 49. Höhn F., Mirshahi A., Impact of injection techniques on intraocular pressure (IOP) increase after intravitreal ranibizumab application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248 (10):1371-1375.
 50. Frenkel M.P., Haji S.A., Frenkel R.E. Effect of Prophylactic Intraocular Pressure – Lowering Medication on Intraocular Pressure Spikes After Intravitreal Injections. *Arch Ophthalmol*. 2010;128 (12):1523-1527.
 51. El Chehab H., Le Corre A., Giraud J.M., Ract-Madoux G, Swaldub B., Dot C. Efficacy of prophylactic treatment of intraocular pressure spikes due to intravitreal injections, *J Fr Ophthalmol*. 2012; 35 (8):614-621.

Метод перекрестного связывания коллагена роговицы при кератоконусе. Обзор литературы



М. М. Бинбов



В. К. Суркова

Государственное бюджетное учреждение «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», Пушкина ул., 90, г. Уфа, 450008, Республика Башкортостан

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 13–18

В офтальмологии нашел применение фотохимический кросслинкинг коллагеновых волокон, биохимический эффект которого обусловлен высвобождением синглетного кислорода, способствующего анаэробному типу фотохимической реакции. Кератоконус – один из самых распространенных видов эктазии роговицы, частота которого варьирует от 1:250 до 1:250000 населения. В настоящее время возрастает число ятрогенных кератэктазий после эксимерлазерной коррекции аметропий вследствие нарушения биомеханики роговицы. Патоморфологические и биохимические особенности роговицы при кератэктазии включают истончение всех ее слоев, появление контакта стромы с эпителием в местах разрыва боуменовой оболочки, фрагментацию хроматина в ядрах кератоцитов, явления фагоцитоза, разрушение коллагеновых фибрилл, нарушение тинкториальных свойств и параллельного расположения коллагеновых волокон, сбой ферментативных систем и апоптоз кератоцитов. При кератэктазиях происходит нарушение ферментативных процессов в кератоцитах, приводящее к нарушению процесса коллагенообразования. Степень упаковки коллагеновых волокон обусловлена активностью ряда ферментов экстрацеллюлярного матрикса стромы, связывающих аминокислоты и альдегидные группы аминокислот коллагеновых волокон между собой. На поздних стадиях возникают морфологические изменения десцеметовой мембраны (разрыв, отслойка). Дистрофия эндотелия проявляется в нарушении правильной гексагональной формы кератоцитов и апоптозе. Отсутствие аналогов в отечественной офтальмологии побудило исследователей Уфимского НИИ глазных болезней к разработке устройства для проведения процедуры перекрестного связывания коллагена роговицы. Определены параметры УФО (длина волны, длительность воздействия, мощность) для получения желаемого эффекта, изучены особенности некоторых фотосенсибилизаторов в процессе процедуры. Разработаны и внедрены в клиническую практику устройства для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк» и фотосенсибилизатора «Декстралинк». Из-за опасности повреждения эндотелия применение способа противопоказано при тяжелых стадиях кератоконуса, когда толщина роговицы составляет менее 400 мкм. Основные эффекты кроссликинга роговичного коллагена следующие: увеличение модуля Юнга (показателя упругости) в среднем на 328,9%, повышение устойчивости к температуре на 5°C, увеличение диаметра коллагенового волокна в передних отделах стромы на 12,2%, в задних – на 4,6%. Продемонстрирована антимикробная эффективность кроссликинга в лечении буллезной кератопатии легкой степени тяжести. При средней и тяжелой степени кросслинкинг обеспечивает купирование болевого синдрома, снижение отека роговицы и увеличение остроты зрения непосредственно после процедуры. Описано обострение герпетического кератита после процедуры. Среди осложнений имеют место инфицирование, эффект halo, повреждение задних структур глаза. Невысокий рефракционный эффект роговичного кроссликинга может быть усилен его сочетанием с имплантацией интрастромальных сегментов или колец.

Ключевые слова: коллагеновый кросслинкинг, кератоконус, декстралинк, УФалинк

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Corneal collagen crosslinking for keratoconus. A review

M. M. Bikbov, V. K. Surkova

Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Pushkina str., 90, Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russia

SUMMARY

Photochemical crosslinking is widely applied in ophthalmology. Its biochemical effect is due to the release of singlet oxygen that promotes anaerobic photochemical reaction. Keratoconus is one of the most common corneal ectasia affecting 1 in 250 to 250000 persons. Currently, the rate of iatrogenic ectasia following eximer laser refractive surgery increases due to biomechanical weakening of the cornea. Morphologically and biochemically, ectasia is characterized by corneal layers thinning, contact between the stroma and epithelium resulting from Bowman's membrane rupture, chromatin fragmentation in keratocyte nuclei, phagocytosis, abnormal staining and arrangement of collagen fibers, enzyme system disorders, and keratocyte apoptosis. In corneal ectasia, altered enzymatic processes result in the synthesis of abnormal collagen. Collagen packing is determined by the activity of various extracellular matrix enzymes which bind amines and aldehydes of collagen fiber amino acids. In the late stage, morphological changes of Descemet's membrane (i.e., rupture and detachment) develop. Abnormal hexagonal-shaped keratocytes and their apoptosis are the signs of endothelial dystrophy.

The lack of analogs in domestic ophthalmology encouraged the scientists of Ufa Eye Research Institute to develop a device for corneal collagen crosslinking. The parameters of ultraviolet (i.e., wavelength, exposure time, power) to achieve the desired effect were identified. The specifics of some photosensitizers in the course of the procedure were studied. UFalink, a device for UV irradiation of cornea, and photosensitizer Dextralink were developed and adopted. Due to the high risk of endothelial damage, this treatment is contraindicated in severe keratoconus (CCT less than 400 microns). Major effects of corneal collagen crosslinking are the following: Young's modulus (modulus of elasticity) increase by 328.9% (on average), temperature tolerance increase by 5°C, and collagen fiber diameter increase by 12.2% (anterior stroma) and 4.6% (posterior stroma). In mild bullous keratopathy, corneal crosslinking provides antimicrobial effect. In moderate and severe keratopathy, crosslinking reduces pain and corneal edema and improves visual acuity immediately after the procedure. A case of HSV keratitis exacerbation was described. Amongst the complications, infection, halos, and posterior segment damage should be mentioned. Poor refractive results can be improved by the implantation of intrastromal corneal ring segments.

Keywords: corneal collagen crosslinking, keratoconus, Dextralink, UFalink.

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article.

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: collagen crosslinking, keratoconus, Dextralink, UFalink

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 3. — P. 13–18

Кросслинкинг представляет собой сложный процесс образования химических связей между крупными молекулами, способный изменить структуру материала, а именно, сделать его сильнее и устойчивее к распаду. Физический кросслинкинг с участием ультрафиолетового света используется в различных областях промышленности и медицины для повышения прочности материала. Методы химического кросслинкинга применяют в стоматологии для улучшения качества пломбирующего материала, в кардиологии — для обработки и укрепления биопротезов, в нейрохирургии — при лечении повреждений межпозвоночных дисков и т.д. Примером естественного кросслинкинга белков хрусталика глаза является развитие катаракты — уплотнение и потеря прозрачности хрусталика под влиянием солнечных лучей.

В офтальмологии нашел применение фотохимический кросслинкинг коллагеновых волокон, биохимический эффект которого обусловлен высвобождением синглетного кислорода, способствующего анаэробному типу фотохимической реакции [1, 2, 3, 4, 5]. Основоположником метода УФ-кросслинкинга является Gregor Wollensak. Метод кросслинкинга роговицы имеет раз-

личные названия: перекрестное связывание коллагена роговицы (ПСКР), UV-x-linking, C3-R, cross-linking method-UVA, CCL-method. Назначение метода — предупреждение прогрессирования эктазий роговицы, а основные преимущества — относительная безопасность, возможное сочетание с другими способами и обратимость.

В последние годы увеличилась доля кератоконуса и кератэктазий в структуре диагностируемых заболеваний роговицы. К первичным видам эктазий относятся кератоконус, кератоглобус, пеллюцидная краевая дегенерация роговицы. Кератоконус — один из самых распространенных видов эктазии роговицы, частота которого варьирует от 1:250 до 1:250000 населения [6, 7, 8, 9, 10]. Как правило, заболевание манифестирует в пубертатном периоде, медленно прогрессирует до 3–4 — й декады жизни, затем приостанавливается в развитии [1, 5, 11].

Впервые в 1998 году ряд авторов сообщили о возникновении вторичной эктазии роговицы после кераторефракционных вмешательств, частота которой варьирует от 0,04 до 0,6% [12]. В настоящее время возрастает число ятрогенных кератэктазий после эксимер-

лазерной коррекции аметропий вследствие нарушения биомеханики роговицы [12].

Патоморфологические и биохимические особенности роговицы при кератэктазии включают истончение всех ее слоев, появление контакта стромы с эпителием в местах разрыва боуеновой оболочки, фрагментацию хроматина в ядрах кератоцитов, явления фагоцитоза, разрушение коллагеновых фибрилл, нарушение тинкториальных свойств и параллельного расположения коллагеновых волокон, сбой ферментативных систем и апоптоз кератоцитов [1, 4, 7, 11, 13, 14].

По мнению большинства ученых, первоначальные изменения при кератоконусе имеют место в переднем отделе роговицы — на уровне базального слоя переднего эпителия и боуеновой мембраны, в поздних стадиях — в строме [15, 16, 17, 18]. В местах значительного истончения переднего эпителия боуенова оболочка подвергается деструкции и исчезает [3, 17].

По мере прогрессирования процесса нарушается нормальное расположение коллагеновых фибрилл роговицы. Происходит их гомогенизация, расширение межфибрилярных пространств, уменьшение диаметра волокон, появление отека стромы роговицы и формирование рубцовой ткани. При этом страдает биомеханическая стабильность роговицы [11, 18, 19]. На поздних стадиях возникают морфологические изменения десцеметовой мембраны (разрыв, отслойка). Дистрофия эндотелия проявляется в нарушении правильной гексагональной формы кератоцитов и в апоптозе [13, 16].

Большинство исследователей считает, что при кератэктазиях имеет место изменение ферментативных процессов в кератоцитах, приводящее к нарушению коллагенообразования. Степень упаковки коллагеновых волокон обусловлена активностью ряда ферментов экстрацеллюлярного матрикса стромы, связывающих аминокислоты и альдегидные группы аминокислот коллагеновых волокон между собой [11, 19, 20, 21, 22]. Исследования ряда авторов установили связь между кислотностью среды и распределением меди в роговице при кератоконусе, что открывает новые возможности для его патогенетического лечения [23].

У пациентов с кератоконусом установлены повышение уровня лизосомальных гидролитических ферментов и ингибиторов протеиназы, лизис внутриклеточных структур и гибель клеток, снижение антиоксидантной активности защитных ферментативных систем. Последние призваны инактивировать свободные радикалы кислорода [1, 23, 24, 25], накопление которых вызывает нарушение процесса коллагенообразования и, соответственно, структурной целостности коллагена роговицы [18, 26, 27, 28].

G. Wollensak et al. в 2004 г. определили основные технические параметры воздействия на роговицу ультрафиолетового облучения в присутствии рибофла-

вина. Эксперименты проведены на 34 кроликах с использованием морфологических и электронно-микроскопических методов. Авторы изучали апоптоз кератоцитов на различной глубине роговицы под воздействием ультрафиолетового облучения и рибофлавина. Через 24 часа при плотности мощности УФ излучения 3 мВт/см² площадь апоптотических клеток величиной 0,86-1,39 см² была максимальной на глубине роговицы 300 мкм. По результатам исследований авторов длина волны излучения 370 нм является оптимальной для проведения кросслинкинга и безопасна для подлежащих отделов глаза [29]. Полученные результаты легли в основу разработок новых аппаратов и фотосенсибилизаторов для УФО [30, 31].

Первые результаты лечения кератоконуса методом кросслинкинга были опубликованы G. Wollensak и соавт. [1]. В ходе 3-х летнего исследования 22 пациентов с кератоконусом в 16 глазах было остановлено прогрессирование заболевания, отмечено уменьшение рефракции на 2,0 D и повышение некорригированной остроты зрения в 15 глазах. При изучении отдаленных результатов кросслинкинга роговичного коллагена на 241 глазу Raiskup-Wolf F. и соавт. установили снижение преломляющей силы роговицы в среднем на 1,5 D в 56% случаев, а также улучшение переносимости жестких контактных линз [32].

В настоящее время рядом зарубежных компаний представлены различные аппараты УФО для проведения кросслинкинга: UV-X (Iroc, Швейцария), UVX device (Peschke Meditrade GmbH, Германия), Vega (CSO, Италия).

Отсутствие аналогов в отечественной офтальмологии побудило исследователей Уфимского НИИ глазных болезней к разработке устройства для проведения процедуры перекрестного связывания коллагена роговицы. Определены параметры УФО (длина волны, длительность воздействия, мощность) для получения желаемого эффекта, изучены особенности некоторых фотосенсибилизаторов в процессе процедуры (Бикбов М.М., 2009). Результатом исследований явились разработка и внедрение в клиническую практику устройства для ультрафиолетового облучения роговицы глаза «УФалинк» (регистрационное удостоверение №ФСР2010/09071) и фотосенсибилизатора «Декстралинк» (регистрационное удостоверение №ФСР2010/0971) [30, 31, 33].

Лечебный эффект кросслинкинга роговичного коллагена основан на эффекте фотополимеризации стромальных волокон под воздействием фоточувствительной субстанции и низких доз ультрафиолетового излучения [3, 26, 28, 32]. Перекрестное связывание коллагена приводит к биомеханической стабилизации роговицы, в основе которой лежит увеличение числа интра- и интерфибрилярных ковалентных связей [18]. Кросслинкинг проводят обязательно с полным насыщением

роговицы фотосенсибилизатором. В качестве последнего, в силу своей безопасности, был предложен рибофлавин — витамин В₂ [27]. В последующие годы появились другие вещества, участвующие в фотохимической реакции [31, 34]. Оптимальными параметрами ультрафиолетового облучения являются длина волны 365 нм, плотность мощности излучения 3 мВт/см². Этот малоинвазивный способ лечения начальных стадий кератоконуса применяется в амбулаторных условиях, характеризуется коротким сроком реабилитации пациентов и не требует использования дорогостоящего оборудования.

В процессе кросслинкинга роговичного коллагена поглощение ультрафиолетового излучения на фоне фотосенсибилизаторов происходит, в основном, в передних и средних отделах стромы (до 300 мкм), в связи с этим, эндотелий, хрусталик и сетчатка защищены от фотоповреждения [5, 14, 35, 36, 37, 38, 39]. Из-за опасности повреждения эндотелия применение способа противопоказано при тяжелых стадиях кератоконуса, когда толщина роговицы составляет менее 400 мкм. Основные эффекты кросслинкинга роговичного коллагена следующие: увеличение модуля Юнга (показателя упругости) в среднем на 328,9%, повышение устойчивости к температуре на 5°C, увеличение диаметра коллагенового волокна в передних отделах стромы на 12,2%, в задних — на 4,6% [27, 28, 35].

Важна оценка клинического значения биомеханических свойств роговицы при проведении UV-кросслинкинга. Упругие свойства роговицы характеризуются тремя показателями: роговичным гистерезисом (отражает вязко-эластические свойства роговицы), фактором резистентности (характеризует сопротивляемость роговицы внешнему воздействию) и коэффициентом упругости (определяет механическое сопротивление роговицы). В настоящее время не существует надежного общепринятого метода прижизненного исследования биологических свойств роговицы. Исследования биомеханических свойств *in vivo* основа-

ны на оценке изменения ее формы в ответ на механические воздействия (с помощью аппланации роговицы струей воздуха или метода эластотонометрии). Однако при этих исследованиях нельзя исключить влияние внутриглазного давления на показатели биомеханики роговицы [19, 40]. Изучение прочностных свойств роговицы, в основном, носит экспериментальный характер, а результаты различных исследований трудно сопоставимы. Возможно применение метода двунаправленной аппланации роговицы для оценки ее биомеханических свойств с помощью специального анализатора (Ocular Response Analyzer, ORA). Однако и этот метод не всегда точно отражает степень упругости роговицы. Отсутствие единой терминологии и классификации биомеханических характеристик роговицы (ригидности, упругости, эластичности, вязкости, жесткости) затрудняет интерпретацию полученных данных практическими офтальмологами. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Данные, полученные рядом ученых, продемонстрировали антимикробную эффективность кросслинкинга в лечении буллезной кератопатии легкой степени тяжести. При средней и тяжелой степени кросслиндинг обеспечивает купирование болевого синдрома, снижение отека роговицы и увеличение остроты зрения непосредственно после процедуры [36, 41, 42]. В то же время описано обострение герпетического кератита после процедуры [43]. Среди осложнений некоторые авторы отмечают инфицирование, эффект halo, повреждение задних структур глаза [38].

По мнению М.М. Бикбова (2012), невысокий рефракционный эффект роговичного кросслинкинга может быть усилен его сочетанием с имплантацией интрастромальных сегментов или колец [44, 45, 46].

Таким образом, приведенный краткий обзор литературы позволяет рассматривать кросслиндинг роговичного коллагена как перспективный малоинвазивный метод лечения начальных стадий кератэктазий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet – A – induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620-627.
2. Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Trokel S., Seiler T. Safety of UVA – riboflavin cross – linking of the cornea. *Cornea* 2007; 26: 385-389.
3. Wollensak G., Wilsch M., Sproel E. et al. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea after Collagen Crosslinking by Riboflavin/UVA. *Cornea* 2004; 23 (5): 503-507.
4. Нероев В.В., Петухов А.Б., Гундорова Р.А., Оганесян О.Г. Сферы клинического применения кросслинкинга роговичного коллагена. *Практическая медицина* 2012; 1: 4.
5. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазия роговицы. М. Изд-во «Офтальмология» 2011, 162 с.
6. Горскова Е.Н. О распространённости кератоконуса в челябинской области. *Вестн. медицины* 1995; 9: 19-21.
7. Григорян А.В., Торопыгин С.Г., Чащина Е.С. Этиология и патогенез различных форм эктазий роговицы. *Обзор литературы. Катарактальная и рефракционная хирургия* 2012; 12 (4): 11-15.
8. Семенова А.Л., Колиденцев М.Н. Кератоконус. Распространенность, заболе-
9. Rabinovitz Y.S. Definition, etiology and diagnosis of keratoconus. *Highlights of Ophthalmology, International Edition* 2004; 21: 241-260.
10. Rad A., Jabbarvand M., Saif N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J. Refract. Surg.* 2004; 20 (5): 718-722.
11. Севастьянов Е.Н., Горскова Е.Н. Кератоконус плюс. Челябинск: «ПИРС» 2006, 148 с.
12. Seiler T., Quurke A.W. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 1998; 24 (7): 1007-1009.
13. Думброва Н.Е., Титаренко Т.Д. Изучение роговицы в зависимости от стадии развития кератоконуса по данным световой и электронной микроскопии. *Офтальмологический журнал* 1980; 5: 309-311.
14. Dhaliwal J.S., Kaufman S.C. Corneal collagen crosslinking: a confocal, electron and light microscopy study of eye bank corneas. *Cornea* 2009; 28: 62-68.
15. Hollingsworth J.G., Bonshek R.E., Efron N. Correlation of the keratokonis cornea in vivo by confocal microscopy and in vitro by light microscopy. *Cornea* 2005; 24 (4): 397-405.
16. Efron N. Contact lens – induced changes in the anterior eye as observed in vivo

- with the confocal microscope. *Prog. Retin. Eye Res.* 2007; 26 (4): 398-436.
17. Ивановская Е.В., Вит В.В., Головченко В.Г. Иммунологический статус больных с различными стадиями кератоконуса и кератоглобузом. *Офтальмологический журнал* 2000; 5: 40-44.
 18. Meek K.M., S.J. Tuft, Y. Huang et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46 (6): 1948-1956.
 19. Бубнова И.А. Теоретическое обоснование изменений кривизны роговицы после формирования роговичного лоскута при проведении интрастромальной кератэктомии. *Вестн. Офтальмол.* 2005; 6: 31-33.
 20. Родин А.С., Брижак П.Е. Перспективы применения метода кросслинкинга коллагена роговицы в лечении кератоконуса и кератоктазий. *Обзор. Рефракционная хирургия и офтальмология* 2008; 8 (4): 14-23.
 21. Radner W., Zehemayer M., Skorpik Ch., Mallinger R. Altered Organization of Collagen in Apex of Keratoconus Corneas. *Ophthalmic Res.* 1998; 30: 327-332.
 22. Wollensak G., Herbst H. Significance of the lacunar hydration pattern after corneal crosslinking. *Cornea* 2010; 29 (8): 899-903.
 23. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Новиков И.А. Роль кислотности слезы и CU – кофактора активности фермента лизилоксидазы в патогенезе кератоконуса. *Вестн. Офтальмол.* 2011; 127 (2): 3-8.
 24. Brian S., Wachler B. Corneal Collagen Crosslinking with Riboflavin. *Cataract and Refract. Surg.* 2005; 73-74.
 25. Coskunseven E., Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25: 371-376.
 26. Caporossi A., Baiocchi S. et al. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin – ultraviolet type A rays induced cross – linking of corneal collagen: Preliminary refractive results in an Italian study. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006; 32 (5): 837-845.
 27. Spoerl E., Huhle M., Seiler T. Induction of cross – links in corneal tissue. *Exp. Eye Res.* 1998; 66: 97-103.
 28. Wollensak G., Iomdina E. Long – term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 48-51.
 29. Wollensak G., Spoerl E, Wilsch M., Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin UVA treatment. *Cornea.* 2004. 23: 43-49.
 30. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Халимов А.Р. Результаты клинического применения устройства для перекрестного связывания коллагена роговицы «УФалинк». *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2009; 7 (2): 14-17.
 31. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Халимов А.Р. «Декстралинк» – новый протектор роговицы для кросслинкинга. Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием по офтальмохирургии «ВОСТОК-ЗАПАД». Уфа, 2011: 60-61.
 32. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008. 34 (5):796-801.
 33. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Хабибуллин А.Ф. «Кросслинлинг» роговичного коллагена в лечении кератоконуса. *Вестн. Офтальмол.* 2011; 5: 21-25.
 34. Hafezi F, Mrochen M., Iseli H.P., Seiler T. Collagen cross-linking with ultraviolet – A and hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2009; 35 (4): 621-624.
 35. Raiskup-Wolf F., Spoerl E. Reply: long-term results of collagen crosslinking with riboflavin and UVA in keratoconus. *J. Cataract Refract. surg.* 2008; 34: 1617.
 36. Yuksel N., Bilgihan K., Hondur A.M. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet – A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol* 2011; 31: 513-515.
 37. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 356-360.
 38. Dhawan S., K. Rao, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *J Ophthalmol* 2011. – Article ID: 869015. Available at: http://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC3255294/pdf/IOP201_869015.pdf. Accessed February 2, 2013.
 39. Witting – Silva C., Whiting M., Lamoureux E., Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR A randomized controlled trial of corneal collagen cross – linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg.* 2008; 24: 720-725.
 40. Бубнова И.А., Антонов А.А., Новиков И.А., Суханова Е.В., Петров С.Ю., Аветисов К.С. Сравнение различных показателей ВГД у пациентов с измененными биомеханическими свойствами роговицы. *Глаукома* 2011, 1: 10-14.
 41. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Терапевтический потенциал кросслинкинга в лечении буллезной кератопатии. *Офтальмохирургия* 2009. 2: 30-33.
 42. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Хабибуллин А.Ф. Применение кросслинкинга роговичного коллагена в лечении буллезной кератопатии. *Офтальмохирургия* 2011; 1: 24-27.
 43. Ferrari G., Luliano L., Viganò M., Rama P. Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis. *J. Cataract Refract Surg.* 2013; 39 (4): 638.
 44. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Результаты лечения кератоконуса методом имплантации интрастромальных роговичных колец MyoRing в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена. *Офтальмохирургия* 2012; 4 (4): 6-9.
 45. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Исхакова А.Х. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов Keraring в сочетании с одномоментным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении эктазий роговицы. *Катарактальная и рефракционная хирургия* 2012; 9 (4): 27-30.
 46. Бикбов М.М., Бикбова Г.М., Исхакова А.Х. Результаты имплантации интрастромальных роговичных сегментов (Keraring) при кератоконусе. *Офтальмохирургия* 2013; 2 (7): 55-58.

REFERENCES

1. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet – A – induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620-627.
2. Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Trokel S., Seiler T. Safety of UVA – riboflavin cross – linking of the cornea. *Cornea* 2007; 26: 385-389.
3. Wollensak G., Wilsch M., Sproel E. et al. Collagen Fiber Diameter in the Rabbit Cornea after Collagen Crosslinking by Riboflavin/UVA. *Cornea* 2004; 23: 5: 503-507.
4. Neroev V.V., Petuhov A.B., Gundorova R.A., Oganessian O.G. [Sphere of clinical application of corneal collagen cross-linking]. *Prakticheskaja medicina* [Practical medicine], 2012; 1: 4. (in Russ.).
5. Bikbov MM, Bikbova G.M. [Corneal ectasis.] *Ektazii rogovitsy.* Moscow, Ophthalmology, 2011. 162 p. (in Russ.).
6. Gorskova E.N. [Prevalence of keratoconus in the Chelyabinsk region]. *Vestnik mediciny* [Annals of Medicine], 1995; 9:19-21 (in Russ.).
7. Grigorjan A.V., Toropygin S.G., Chashhina E.S. [Tiology and pathogenesis of various forms of cornea. A review of the literature]. *Kataraktalnaja i refrakcionnaja hirurgija* [Cataract Refract surgery], 2012; 4: 11-15. (in Russ.).
8. Semenova A.L., Kolidencev M.N. [Keratoconus. Prevalence, incidence, etiology, pathogenesis, classification]. *Kataraktalnaja i refrakcionnaja hirurgija* [Cataract Refract surgery], 2004; 4 (4): 4-7. (in Russ.).
9. Rabinovitz Y.S. Definition, etiology and diagnosis of keratoconus. *Highlights of Ophthalmology, International Edition* 2004; 21: 241-260.
10. Rad A., Jabbarvand M., Saif N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J. Refract. Surg.* 2004; 20: 5: 718-722.
11. Sevast'janov E. N., Gorskova E.N. [Keratoconus plus]. *Keratokonus plyus.* Cheljabinsk, PIRS, 2006. (in Russ.).
12. Seiler T., Qurke A.W. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 1998; 24: 7: 1007-1009.
13. Dumbrova N.E., Titarenko T.D. [Study of corneal depending on the stage of development of keratoconus according to the light and electronic microscopy]. *Oftalmologija* [Ophthalmology], 1980;5: 309-311. (in Russ.).
14. Dhaliwal J.S., Kaufman S.C. Corneal collagen crosslinking: a confocal, electron and light microscopy study of eye bank corneas. *Cornea* 2009; 28: 62-68.
15. Hollingsworth J.G., Bonshek R.E., Efron N. Correlation of the keratokonus cornea in vivo by confocal microscopy and in vitro by light microscopy. *Cornea* 2005; 24: 4: 397-405.
16. Efron N. Contact lens – induced changes in the anterior eye as observed in vivo with the confocal microscope. *Prog. Retin. Eye Res.* 2007; 26: 4: 398-436.
17. Ivanovskaja E.V., Vit V.V., Golovchenko V.G. [Immunological status of patients with different stages of keratoconus and keratoglobus]. *Oftalmologicheskij zhurnal* [J Ophthalmol], 2000; 5: 40-44. (in Russ.).
18. Meek K.M., S.J. Tuft, Y. Huang et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 6: 1948-1956.
19. Bubnova I.A. [Theoretical substantiation of the change of curvature of the cornea after the formation of corneal flap is formed when conducting intrastromal keratectomy]. *Vestnik oftalmologii* [Annals of ophthalmology], 2005; 6: 31-33. (in

- Russ.).
20. Rodin A.S., Brizhak P.E. [Prospects of application of a method corneal cross-linking corneal collagen in the treatment of keratoconus and кератоктазий]. *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija* [Cataract Refract surgery], 2008; 4: 14-23. (in Russ.).
 21. Radner W., Zehemayer M., Skorpiк Ch., Mallinger R. Altered Organization of Collagen in Apex of Keratoconus Corneas. *Ophthalmic Res.* 1998; 30: 327-332.
 22. Wollensak G., Herbst H. Significance of the lacunar hydration pattern after corneal crosslinking. *Cornea* 2010; 29: 8: 899-903.
 23. Avetisov S.Je. [The role of acidity tears and CU-cofactor of the enzyme activity лизилоксидазы in the pathogenesis of keratoconus]. *Vestnik oftal'mologii* [Annals of ophthalmology]. 2011; 2: 3-8 (in Russ.).
 24. Brian S., Wachler B. Corneal Collagen Crosslinking with Riboflavin. *Cataract and Refract. Surg.* 2005; 73-74.
 25. Coskunseven E., Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25: 371-376.
 26. Caporossi A., Baiocchi S. et al. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin – ultraviolet type A rays induced cross – linking of corneal collagen: Preliminary refractive results in an Italian study. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006; 32: 5: 837-845.
 27. Spoerl E., Huhle M., Seiler T. Induction of cross – links in corneal tissue. *Exp. Eye Res.* 1998; 66: 97-103.
 28. Wollensak G., Iomdina E. Long – term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta Ophthalmol* 2009; 87: 48-51.
 29. Wollensak G., Spoerl E, Wilsch M., Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin UVA treatment. *Cornea.* – 2004. 23: 43-49.
 30. Bikbov M.M., Bikbova G.M., Khalimov A.R. [The results of clinical use of corneal collagen crosslinking device «Ufalink»]. *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija* [Cataract Refract surgery]. 2009; 7 (2): 14-17. (in Russ.).
 31. Bikbov M.M., Bikbova G.M., Khalimov A.R. [A new cornea protector for cross-linking «Dextralink»]. *Sbornik nauchnyh trudov nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem po oftal'mohirurgii «VOSTOK-ZAPAD»*. [Collection of scientific papers of the scientific and practical conference with international participation «EAST – WEST»]. Ufa, 2011: 60-61. (in Russ.).
 32. Raiskup – Wolf F., Hoyer A., Spoerl E., Pillunat L.E. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet – A light in keratoconus: long – term results. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008; 34: 796-801.
 33. Bikbov M.M., Bikbova G.M., Khabibullin A.F. [Corneal collagen crosslinking in keratoconus treatment]. [Annals of ophthalmology] *Vestnik oftal'mologii*, 2011; 5: 21-25. (in Russ.).
 34. Hafezi F., Mrochen M., Iseli H.P., Seiler T. Collagen cross-linking with ultraviolet – A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2009; 35: 4: 621-624.
 35. Raiskup-Wolf F., Spoerl E. Reply: long-term results of collagen crosslinking with riboflavin and UVA in keratoconus. *J. Cataract Refract. surg.* 2008; 34:1617.
 36. Yuksel N., Bilgihan K., Hondur A.M. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet – A for progressive keratoconus. *Int Ophthalmol* 2011; 31: 513-515.
 37. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 356-360.
 38. Dhawan S., K. Rao, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *J Ophthalmol* 2011. – Article ID: 869015. Available at: http://www.ncbi.nlm.gov/pmc/articles/PMC3255294/pdf/10P201_-869015.pdf. Accessed February 2, 2013.
 39. Witting – Silva C., Whiting M., Lamoureux E., Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR A randomized controlled trial of corneal collagen cross – linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg.* 2008; 24: 720-725.
 40. Bubnova I.A., Antonov A.A., Novikov I.A., Sukhanova E.V., Petrov C.Y., Avetisov K.S. [Comparison of different IOP indices in patients with altered biomechanical properties of the cornea]. *Glaukoma [Glaucome]*, 2011; 1:10-14. (in Russ.).
 41. Bikbov M.M., Bikbova G.M. [Curative potential of crosslinking in bullous keratopathy treatment]. *Oftal'mohirurgija* [Ophthalmosurgery]. 2009; 2: 30-33. (in Russ.).
 42. Bikbov M.M., Bikbova G.M., Khabibullin A.F. [The usage of corneal collagen crosslinking in bullous keratopathy treatment]. *Oftal'mohirurgija* [Ophthalmosurgery], 2011; 1: 24-27. (in Russ.).
 43. Ferrari G., Luliano L., Vigano M., Rama P. Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis. *J. Cataract Refract Surg.* 2013; 39: 4: 638.
 44. Bikbov M.M., Bikbova G.M. [The results of «MyoRing» intrastromal corneal ring segment implantation combined with corneal collagen crosslinking for keratoconus treatment]. *Oftal'mohirurgija* [Ophthalmosurgery]. 2012; 4 (4): 6-9. (in Russ.).
 45. Bikbov M.M., Usubov E.L., Iskhakova A.K. [KeraRing intrastromal corneal ring segment implantation combined with one-step corneal collagen crosslinking for corneal ectasia]. *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija* [Cataract Refract surgery]. 2012; 9 (4): 27-30. (in Russ.).
 46. Bikbov M.M., Bikbova G.M., Iskhakova A.K. [The results of KeraRing intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus]. *Oftal'mohirurgija* [Ophthalmosurgery]. 2013; 2 (7): 55-58. (in Russ.).

Эффект «Глистининга» существует.

Фотография эффекта «Глистининга» другой акриловой ИОЛ

Эффект «Глистининга» характеризуется появлением в оптической части линзы микровакуолей, заполненных жидкостью. Большое количество микровакуолей может отрицательно сказываться на четкости зрения и/или контрастной чувствительности.



Но не с линзой enVista™

Новый стандарт гидрофобных интраокулярных линз.

- В ходе 2-х летнего проспективного исследования 172 глаз не выявлено случаев появления глистининга^{1,2}
- Улучшенная асферическая оптика Bausch + Lomb
- Имплантация через разрез 2.2 мм
- Минимизация риска развития вторичной катаракты

1. enVista™ Инструкция по применению. 2. Tetz MR, Werner L, Schwahn-Bendig S, Batlle JF. Проспективное клиническое исследование количества глистининга в новой гидрофобной акриловой ИОЛ. Представлено на Американском Обществе Катарактальных и Рефракционных хирургов, (ASCRS) Symposium & Congress 3–8 Апреля, 2009; San Francisco, CA.

BAUSCH + LOMB

Реклама. Медицинское изделие. Линзы интраокулярные EnVista. Регистрационное удостоверение №ФСЗ 2012/12616 от 30 июля 2012 г. ООО «ВАЛЕАНТ». Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел./факс: +7 495 510 2879 www.valeant.com © 2011 Bausch & Lomb Incorporated. Знаком™ отмечены товарные знаки Bausch & Lomb Incorporated. SU6642 09/11 ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

new enVista™
Glittering-free, hydrophobic acrylic IOL

Скажите "Нет" Глистинингу.

Результаты диагностики и лечения больных с диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией при сахарном диабете 2 типа

И. В. Воробьева^{1,2}Л. Г. Михалева^{1,2}А. С. Кочергин^{1,3}

¹ Кафедра офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Министерства здравоохранения России, ул. Баррикадная, д.2/1, Москва, 123242, Российская Федерация

² ГБУЗ ГНБ им. С. П. Боткина ф. № 1 ДЗМ, Мамонковский переулок, д.7, Москва, 123001, Российская Федерация

³ Офтальмологическое отделение ГБУЗ ГНБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ, ул. Саляма Адила, д.2/44, Москва, 123423, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 20–26

Цель: Изучение клинико-функциональных и морфологических изменений сетчатки на фоне применения ингибитора ангиогенеза у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с сочетанной патологией глазного дна: диабетической ретинопатией (ДР) и возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). **Пациенты и методы.** В основную группу исследования включено 22 пациента (22 глаза) с сочетанной патологией глазного дна – ДР и ВМД при СД 2 типа. У всех пациентов до и после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза ранибизумаба (Луцентис, Новартис Фарма) оценивали остроту зрения, толщину и морфологию макулярной зоны по результатам ОКТ, световую чувствительность сетчатки по данным фундусмикроскопии. В контрольную группу исследования вошло 30 человек (15 здоровых и 15 пациентов с СД 2 типа без ДР). **Результаты.** При сравнении данных пациентов основной группы и группы контроля выявлено, что острота зрения в основной группе ($0,27 \pm 0,05$) достоверно ниже, чем в группе контроля ($0,8 \pm 0,01$, $p < 0,05$); толщина сетчатки – достоверно больше в основной группе, а световая чувствительность – достоверно ниже. На фоне интравитреального введения ингибитора ангиогенеза ранибизумаба у всех пациентов с ДР и ВМД произошло достоверное повышение остроты зрения в среднем на 37% (от $0,27 \pm 0,05$ до $0,37 \pm 0,05$ после лечения). Уменьшение толщины сетчатки было статистически значимым в 9 зонах из 9, включая центральную ямку (fovea centralis), в среднем на 32,6%, а повышение светочувствительности макулы – на 24% (от $11,75 \pm 1,68$ (дБ) до $14,58 \pm 1,68$ (дБ), ($p < 0,05$)). Корреляционные связи выявлены между остротой зрения и толщиной сетчатки, а также между остротой зрения и световой чувствительностью макулы до лечения – $r = -0,26$, $p < 0,01$ и $r = 0,7$, $p < 0,01$, соответственно, после лечения – $r = -0,14$, $p < 0,01$ и $r = 0,64$, $p < 0,01$, соответственно. **Выводы.** У больных с сочетанной патологией глазного дна ДР и ВМД интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза ранибизумаба на фоне СД 2 типа является патогенетически обоснованным и приводит к достоверному улучшению клинико-функциональных и морфологических показателей сетчатки.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, возрастная макулярная дегенерация, ранибизумаб.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

По данным ВОЗ в мире на 2013 г. насчитывается 45 млн. слепых. Одной из ведущих причин слепоты является возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и диабетическая ретинопатия (ДР) [1].

В 2013 г. в мире зарегистрировано 347 млн. человек, страдающих сахарным диабетом (СД) [2]. В РФ по данным Федерального центра Государственного регистра сахарного диабета (ГРСД) на 2008 г. больных СД 2 типа среди взрослого населения насчитывается 2,8 млн. че-

ловек. ДР является микрососудистым осложнением СД, распространенность ДР у больных СД по некоторым данным составляет более 80% [3]. Средний возраст больных СД 2 типа в РФ составляет $60,5 \pm 0,62$ лет [4], эта возрастная группа также находится в зоне риска по развитию ВМД.

ВМД является ведущей причиной потери зрения у пожилых людей. В мире от данной патологии страдают более 60 миллионов человек [5, 6, 7]. В России заболе-

The results of diagnostic and treatment of patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration at a diabetes type 2.

I. V. Vorobyova^{1, 2}, L. G. Mikhaleva^{1, 2}, A. S. Kochergin^{1, 3}.

¹Department of ophthalmology RMAPO of the Ministry of health of Russia, Barrikadnaya St., 2/1, Moscow, 123242, Russian Federation; ²Clinical hospital named after Botkin, Mamonovsky Lane, 7, Moscow, 123001, Russian Federation; ³Clinical hospital №67, Salam Adiel St., 2/44, Moscow, 123423, Russian Federation

SUMMARY

Purpose: Explore the changing clinical and functional and morphological changes of the retina against application of angiogenesis inhibitor in patients with diabetes type 2 with comorbidity fundus: diabetic retinopathy (DR) and age-related macular degeneration (AMD). **Patients and Methods.** In the main study group included 22 patients (22 eyes) with type 2 diabetes with combined fundus pathology DR and AMD. All patients before and after intravitreal injection of an angiogenesis inhibitor ranibizumab (Lucentis, Novartis) was assessed visual acuity, macular thickness and macular morphology based on the results of OCT, the retinal sensitivity according to the data of microperimetry (MAIA). The control group study included 30 people (15 healthy and 15 with type 2 diabetes without DR). **Results.** When comparing the main group with the control group was revealed that visual acuity in the main group ($0,27 \pm 0,05$) was significantly lower than in the control group ($0,8 \pm 0,01$, $p < 0,05$); retinal thickness was significantly higher in the control group, and the retinal sensitivity was significantly lower. On the background of intravitreal injection of ranibizumab all patients with DR and AMD had significantly increase in visual acuity on average by 37% (from $0,27 \pm 0,05$ before treatment to $0,37 \pm 0,05$ after treatment), a significantly reduction of macular thickness in 9 out of 9 areas, including the fovea centralis, an average of 32.6% and increase retinal sensitivity by 24% (from $11,75 \pm 1,68$ (dB) to $14,58 \pm 1,68$ (dB), ($p < 0,05$). The correlations were found between visual acuity and retinal thickness, as well as between visual acuity and retinal sensitivity of the macula, before treatment $r = -0,26$, $p < 0,01$ and $r = 0,7$, $p < 0,01$, respectively, after treatment with $r = -0,14$, $p < 0,01$ and $r = 0,64$, $p < 0,01$, respectively. **Conclusions.** Intravitreal injection of angiogenesis inhibitor ranibizumab to patients with comorbidity fundus DR and AMD on a background of type 2 diabetes pathogenesis is justified and leads to a significant improvement in clinical and functional and morphological parameters of the retina.

Keywords: diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, ranibizumab.

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 3. — P. 20–26

ваемость ВМД составляет более 15 случаев на 1000 населения [8].

Последние исследования показали, что изменения, вызванные ДР и ВМД, могут развиваться одновременно, причем, наличие ДР связано со значительным повышением риска развития «сухой» (неэкссудативной) и «влажной» (экссудативной) форм ВМД [9].

ВОЗ определила ДР и ВМД как приоритетные заболевания в отношении профилактики слепоты и нарушений зрения в развитых странах [10].

Микрососудистые осложнения, связанные с ДР и диабетическим макулярным отеком (ДМО), как считается, вызваны хронической гипергликемией, которая вызывает повреждение и дисфункцию эндотелиальных клеток капилляров, расположенных в сетчатке, а также другими общими метаболическими нарушениями, такими как диабетическая дислипидемия, гипертония, и воспаление сосудов [11, 12]. Со временем, постоянно нарастающие микрососудистые повреждения приводят к целому ряду последовательных па-

тологических процессов в сетчатке, выражающихся в появлении зон безкапиллярной перфузии и развитии внутренней ишемии сетчатки, повышении активности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), появлении макулярного отека и развитии неоваскуляризации сетчатки. Эти процессы могут привести к потере зрения и, в конце концов, к слепоте [12]. Микрососудистые повреждения также являются причиной выхода жидкости из капилляров сетчатки и к ее избыточному накоплению во внеклеточном пространстве, что приводит к развитию ДМО [10]. В то время как молекулярный патогенез ДМО полностью не выяснен, полагают, что VEGF играет в нем важную роль [10].

В патогенезе ВМД сочетается несколько механизмов, но некоторые из них еще полностью не выяснены. Окислительный стресс является важным фактором, способствующим развитию ВМД. Увеличение свободных радикалов происходит из-за повышенного образования липофусцина [13], повышения уровня фермента миелопероксидазы [14], что приводит к повреждению

клеток пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и нарушению их функций и, в свою очередь, вызывает нарушение транспорта питательных веществ от хориокапилляров к наружным слоям сетчатки, а, следовательно, к их гипоксии, которая стимулирует выброс VEGF и развитие хориоидальной неоваскулярной мембраны (ХНВ) [14].

Как полагают, изменения в гене фактора Н также повышают риск развития ВМД [15]. Фактор Н является одним из основных факторов ингибирования для системы комплемента и генных мутаций, его повреждение может привести к устойчивой активации системы комплемента, что обуславливает атрофию фоторецепторов и ПЭС, а также изменения в мембране Бруха, приводящие к развитию ХНВ [15].

Развитие ХНВ, предположительно, является результатом увеличения ангиогенных стимулов, с нейтрализацией которых не справляются компенсаторные антиангиогенные реакции в глазу. Этот дисбаланс может быть результатом тканевой гипоксии, воспаления или комбинации того и другого. В стекловидном теле у пациентов с ВМД при наличии ХНВ VEGF обнаруживается в высоких концентрациях, в то время как содержание фактора пигментного эпителия (PEDF) с антиангиогенными свойствами является более низким, чем в норме [16].

VEGF — это мощный, эндотелиально специфический митоген, который представляет собой гомодимер с молекулярной массой приблизительно 45 кДа [10]. Он является посредником многих важных физиологических процессов (рис. 3), в том числе, связанных с развитием и поддержанием васкуляризации [17], регулированием свертывания крови и сосудистого тонуса за счет продуцирования оксида азота и простаглицина i_2 [17].

Семейство человеческого VEGF включает в себя пять связанных гликопротеинов: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста [17, 18, 19, 20]. VEGF-A, в основном, отвечает за развитие кровеносных сосудов и сосудистую проницаемость у взрослых [19, 20]. Альтернативный сплайсинг и/или протеолитическое расщепление восьмого экзона гена VEGF-A дает четыре основные изоформы VEGF-A: VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅ (самая распространенная), VEGF₁₈₉, и VEGF₂₀₆ [10, 17, 20]. Все члены семейства VEGF передают сигнал посредством трех трансмембранных тирозинкиназных рецепторов (VEGFRs): VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3 [17, 19, 20]. Большинство митогенных и ангиогенных ответов на VEGF-A опосредованы через VEGFR-2, который экспрессируется на эндотелии сосудов [10].

Ранибизумаб является оптимизированным Fab-фрагментом анти-VEGF-A. Он связывает и блокирует все изоформы VEGF-A [21]. Ранибизумаб одобрен FDA (Food and Drug Administration) для внутриглазного использования при лечении ВМД и макулярного отека при ДР и окклюзии вен сетчатки [22].

Два крупнейших исследования, проведенные у больных с ВМД — MARINA (Minimally Classic/Oc-cult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) и ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration), доказали эффективность применения ранибизумаба с целью профилактики потери зрения у пациентов с ХНВ [23, 24].

Несколько проспективных клинических исследований у пациентов с ДМО, в том числе, READ- 2, RESOLVE, RESTORE, DRCR.net Protocol I, and RISE/RIDE, доказали, что введение ранибизумаба в стекловидное тело уменьшает отек макулы и устойчиво улучшает зрение у этих пациентов [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Целью настоящей работы явилось проведение сравнительного исследования клинико-функциональных параметров и морфологических изменений на глазном дне у больных с сочетанной патологией глазного дна — диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией при сахарном диабете 2 типа до и после интравитреального введения ингибитора ангиогенеза ранибизумаба (Луцентис).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.

В основную группу исследования были включены 22 пациента (22 глаза) с ДР и ВМД при СД 2 типа. Контрольную группу составили 15 здоровых пациентов (30 глаз) и 15 пациентов, страдающих СД 2 типа без ДР (30 глаз).

Офтальмологическое обследование проведено на кафедре офтальмологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России на базе поликлинического отделения ГБУЗ ГКБ им. С. П. Боткина ф. № 1 ДЗМ.

В основную группу вошли 17 женщин (75%) и 5 мужчин (25%), средний возраст составил — $70,7 \pm 1,3$ лет. Длительность заболевания СД 2 типа до 5 лет выявлена у 3 (5%) больных, 6-10 лет — у 4 (20%), 11-15 лет — у 7 (35%), более 15 лет — 6 (30%). Уровень глюкозы натощак в среднем составил $6,9 \pm 0,2$ (ммоль/л), а гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — $7,13 \pm 0,21$ (%).

У всех пациентов выявлены ДР и ВМД, тяжесть ДР оценивали по классификации E. Kohner и M. Porta, ВМД — по AREDS. ДР I (непролиферативная ДР) с клинически значимым ДМО (диабетический макулярный отек) и ВМД (AREDS 1, 2, 3) — выявлены в 8 (36%) глазах, ДР I (непролиферативная ДР) и ВМД (AREDS 4) — в 14 (64%) глазах, из них в 5 диагностирован клинически значимый ДМО.

Помимо стандартного офтальмологического обследования (визометрия по общепринятой методике с оптимальной коррекцией аметропии до получения максимальной остроты зрения; периметрия методом квантитативной периметрии по восьми меридианам на проекционном сферопериметре; внутриглазное давление по стандартной методике с помощью ап-

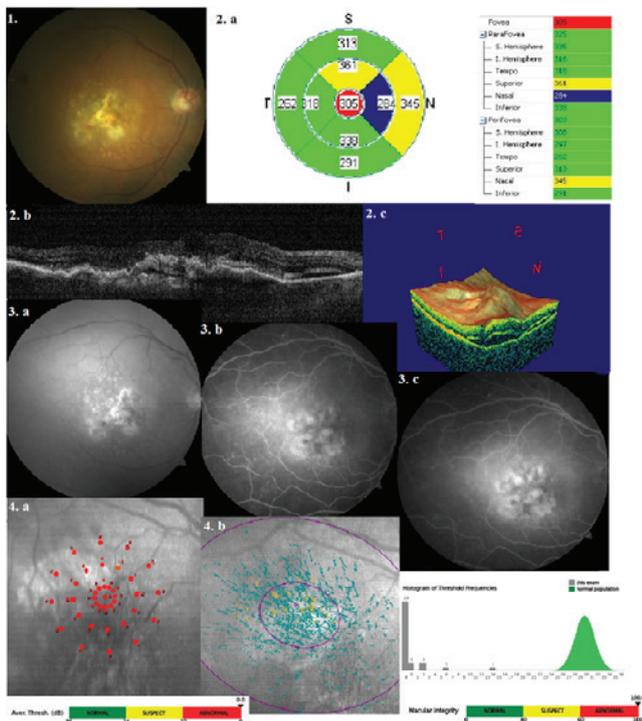


Рис. 1 Данные до лечения: 1 – фоторегистрация глазного дна (Nidek-NM100); 2 – ОКТ (RTVue-100): а – толщина макулярной зоны; б – линейный скан макулы в 3 D; 3 (а,б,в) – ФАГ; 4 – фундусмикрпериметрия (MAIA): а – карта светочувствительности макулы; б – стабильность фиксации.

планационного тонометра Маклакова (масса груза 10 г); критическая частота слияния мельканий (КЧСМ) — с помощью прибора «Flash-test» до и после лечения (на 7 сутки), всем пациентам также проводили: фоторегистрацию глазного дна с помощью фундус-камеры Nidek-NM1000 (Nidek, Japan), оптическую когерентную томографию (ОКТ) с использованием томографа RTVue-100 (Optovue, США), фундусмикрпериметрию при помощи фундусмикрпериметра MAIA (CenterVue Spa, Италия).

При офтальмоскопии диск зрительного нерва имел бледно-розовый оттенок на 24 глазах (100%); сосудистый пучок располагался в центре диска зрительного нерва на 24 глазах (100%). Артериовенозное соотношение составило в среднем $0,5 \pm 0,04$. Микроаневризмы по ходу сосудистых аркад определены на 19 глазах (86%). В макулярной и парамакулярной области твердые экссудаты отмечены на 20 глазах (90%), причем, характерную локализацию в форме кольца вокруг макулы наблюдали на 3 глазах (13,6%), сухие друзы в 8 (36%) глазах, хориоидальную неоваскулярную мембрану в 8 (36%) глазах, отслойку пигментного эпителия в 2 (9%) глазах, ДМО в 13 (59%) глазах. Геморрагии различной степени выраженности (от микро- до пламеобразных) отмечены в 20 глазах (90%).

Всем больным основной группы интравитреально вводили ингибитор ангиогенеза — ранибиз-

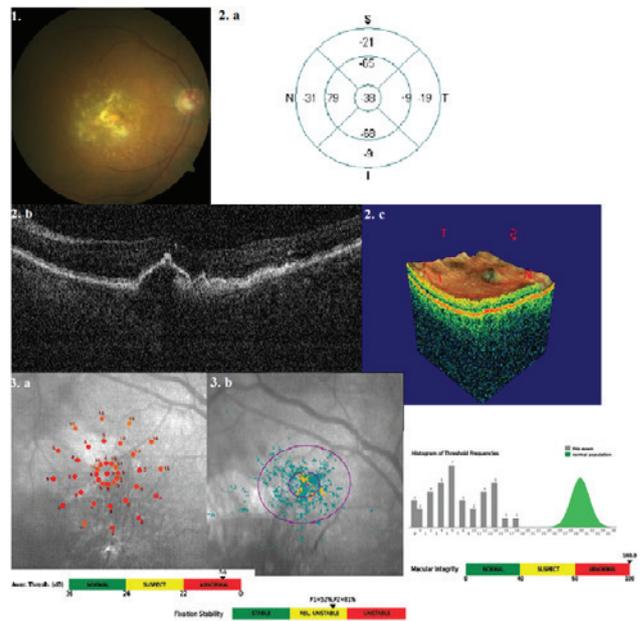


Рис. 2 Данные на 7 день после ИВВИА (Луцентис): 1 – фоторегистрация глазного дна (Nidek-NM100); 2 – ОКТ (RTVue-100): а – изменение толщины макулярной зоны; б – линейный скан, в – 3 D макулы; 3 – фундусмикрпериметрия (MAIA): а – карта светочувствительности макулы; б – стабильность фиксации.

умаб (Луцентис, Новартис-Фарма, регистрационный номер: ЛСР-004567) на базе офтальмологического отделения ГБУЗ ГКБ №67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ. Показаниями для введения явились наличие клинически значимый ДМО и/или экссудативная форма ВМД (ХНВ, ОПЭ — AREDS 4).

Приводим данные больной Ж., 81 лет. В течение 30 лет страдает СД 2 типа, стадия компенсации. Глюкоза натощак — 7,0 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) — 7,5. МКОЗ правого глаза до лечения составила 0,1 н/к; биомикроскопически передний отрезок в пределах возрастной нормы; при офтальмоскопии на глазном дне — ДЗН — бледно-розовый, границы четкие, артерии склерозированы, вены несколько полнокровны, в макулярной области обширный дистрофический очаг с серым оттенком, грубое перемещение пигмента, единичные микроаневризмы, кровоизлияния, мягкие экссудаты, парамакулярно и по ходу сосудов множество микроаневризм и кровоизлияния различного размера. По результатам ОКТ толщина сетчатки в fovea centralis составила 305 мкм, отмечено нарушение целостности ПЭС, наличие ХНВ и кистозного отека; по данным флуоресцентной ангиографии (ФАГ) по ходу сосудов в макулярной зоне имеют место признаки микроаневризм, участки окклюзии капиллярной сети, признаки сливных коллоидных друз, гиперплазия ПЭС, скрытая ХНВ, отек; при фундусмикрпериметрии выявлено резкое снижение порогов световой чувствительности и нестабильность фиксации (рис. 1). На 7 день после введения препарата Лу-

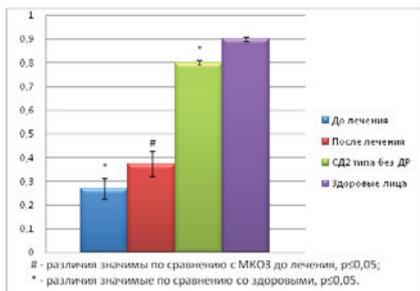


Рис. 3. Динамика МКОЗ до и после ИВВИА ($M \pm m, p$)
Fig. 3. The visual acuity dynamics before and after injection of ranibizumab (Lucentis) ($M \pm m, p$)

центис отмечено повышение МКОЗ до 0,3 н/к, уменьшение толщины сетчатки по данным ОКТ, в центральной ямке — на 68 мкм. По данным фундусмикроскопии произошло повышение светочувствительности макулярной зоны, и фиксация стала более стабильной (рис. 2).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью Microsoft Office Excel 2007. Для расчета достоверности отличий использованы t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Корреляцию оценивали по коэффициенту Пирсона (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) в основной группе до лечения в среднем составила $0,27 \pm 0,05$ и была достоверно ниже, чем МКОЗ $0,8 \pm 0,01$ у больных с СД 2 типа без ДР ($p < 0,05$) и $0,9 \pm 0,01$ у здоровых людей ($p < 0,01$). На 7 день после введения препарата Луцентис МКОЗ повысилась у всех пациентов основной группы в среднем на 37% (от $0,27 \pm 0,05$ до лечения до $0,37 \pm 0,05$ после лечения), что является статистически значимым ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 3) Показатели ВГД (мм рт. ст.)

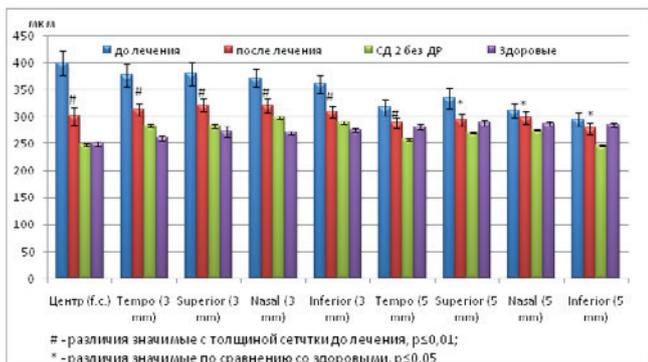


Рис. 4. Толщина сетчатки в макулярной зоне до и после введения препарата Луцентис по результатам ОКТ (RTVue-100), мкм ($M \pm m, p$).
Fig. 4. The macular thickness (RTVue-100) before and after injection of ranibizumab (Lucentis), mkm ($M \pm m, p$).

Таблица 1. Динамика изменений МКОЗ, КЧСМ, ВГД и толщины сетчатки в 9 зонах до и после введения препарата Луцентис в стекловидное тело.

Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
	Здоровые ($M \pm m$)	СД 2 типа без ДР ($M \pm m, p$)	До лечения ($M \pm m, p$)	После лечения ($M \pm m, p$)
МКОЗ	$0,9 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,01, *p < 0,05$	$0,27 \pm 0,05, ^\#p < 0,05$	$0,37 \pm 0,05, ^\#p < 0,01$
КЧСМ	$39,5 \pm 0,3$	$39,1 \pm 0,7, *p > 0,05$	$36,9 \pm 0,3, ^\#p > 0,05$	$37,1 \pm 0,3, ^\#p > 0,05$
ВГД	$18,1 \pm 0,2$	$18,2 \pm 0,4, *p > 0,05$	$18,3 \pm 0,3, ^\#p > 0,05$	$18,4 \pm 0,4, ^\#p > 0,05$
Толщина сетчатки по данным ОКТ (мкм)				
Центр f. c.	$250,43 \pm 2,51$	$247,81 \pm 4,12, *p > 0,05$	$399,6 \pm 23,5, ^\#p < 0,05$	$301,3 \pm 16,4, ^\#p < 0,01$
Parafovea (3mm)	$260,68 \pm 3,36$	$283,19 \pm 5,09, *p < 0,05$	$376,5 \pm 21,6, ^\#p < 0,05$	$313,1 \pm 11,9, ^\#p < 0,01$
	$272,00 \pm 2,92$	$282,53 \pm 10,1, *p < 0,05$	$379,4 \pm 22,6, ^\#p < 0,05$	$321,2 \pm 12,7, ^\#p < 0,01$
	$270,06 \pm 2,95$	$298,84 \pm 2,38, *p < 0,05$	$371,5 \pm 16,3, ^\#p < 0,05$	$321,0 \pm 12,9, ^\#p < 0,01$
Perifovea (5mm)	$274,50 \pm 2,30$	$289,22 \pm 3,32, *p < 0,05$	$360,3 \pm 16,1, ^\#p < 0,05$	$308,0 \pm 9,8, ^\#p < 0,01$
	$280,9 \pm 1,92$	$256,84 \pm 4,73, *p < 0,05$	$317,2 \pm 15,6, ^\#p < 0,05$	$288,0 \pm 9,8, ^\#p < 0,01$
	$287,9 \pm 1,37$	$270,25 \pm 5,16, *p < 0,05$	$333,9 \pm 19,5, ^\#p < 0,05$	$293,5 \pm 11,3, ^\#p < 0,05$
	$286,00 \pm 1,17$	$275,69 \pm 3,37, *p > 0,05$	$311,0 \pm 12,8, ^\#p < 0,05$	$298,0 \pm 11,8, ^\#p < 0,05$
	$284,87 \pm 1,68$	$247,00 \pm 3,35, *p < 0,05$	$294,9 \pm 13,0, ^\#p < 0,05$	$277,7 \pm 9,3, ^\#p < 0,05$

и КЧСМ (Гц) в основной и контрольной группе не различались и не претерпели изменений до и после терапии.

Исследование толщины сетчатки в 9 зонах в контрольной группе выявило достоверные отличия толщины сетчатки у больных с СД 2 типа без ДР и здоровых людей ($p < 0,05$) во всех зонах, кроме центральной ямки. В основной группе до лечения толщина сетчатки оказалась достоверно больше, чем у больных СД без ДР и здоровых людей ($p < 0,05$). Сравнительный анализ в основной группе, проведенный на 7 день после терапии препаратом Луцентис, показал, что толщина сетчатки уменьшилась по данным ОКТ статистически значимо в 9 зонах из 9, включая центральную ямку (fovea centralis), где толщина сетчатки до лечения составляла $399,6 \pm 23,5$ (мкм), а после лечения — $301,3 \pm 16,4$ (мкм), ($p < 0,01$), то есть уменьшилась в среднем на 32,6% (табл. 1, рис 4).

Анализ данных световой чувствительности макулы показал достоверное снижение в основной группе по сравнению с контрольной (СД без ДР и здоровые люди) во всех 37 точках ($p < 0,05$). В основной группе на 7 день после терапии отмечено достоверное повышение средней световой чувствительности на 24% (от $11,75 \pm 1,68$ (дБ) до $14,58 \pm 1,68$ (дБ), ($p < 0,05$) (рис. 5).

Корреляционный анализ, проведенный между МКОЗ и средней толщиной сетчатки в основной группе, показал наличие достоверной обратной связи слабой силы ($r = -0,26, p < 0,01$) до лечения, а также достоверной обратной связи слабой силы ($r = -0,14, p < 0,01$) после проведения терапии Луцентисом (рис. 6). Между МКОЗ и световой чувствительностью макулы выявлено наличие достоверной прямой сильной связи ($r = 0,7, p < 0,01$) до лечения и достоверной прямой связи средней силы после терапии Луцентисом ($r = 0,64, p < 0,01$) (рис. 7).

Результаты скрининга, проведенного среди больных ДР для выявления изменений, связанных с ВМД, показали, что при ДР1 «сухая» форма ВМД выявлена у 35% обследованных (в контрольной группе у 30%), а «влажная» форма — у 9% (в контрольной группе —

у 6%) [9].

В доступной литературе нами не были найдены данные по ведению и лечению пациентов с данной сочетанной патологией. На сегодняшний день всемирно признанным стандартом лечения пациентов с клинически значимым ДМО (по определению Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) клинически значимый отек определяется при наличии одного из трех критериев, которыми служат: утолщение сетчатки в пределах до 500 мкм (1/3 ДЗН) от анатомического центра макулы; формирование «твердых» экссудатов в области макулы или в пределах 500 мкм от ее центра в сочетании с макулярным отеком; наличие утолщения сетчатки площадью, равной площади ДЗН, в зоне от 500 до 1500 мкм от анатомического центра макулы) и «влажной» формой ВМД (соответствует стадии AREDS4). Наиболее эффективным способом лечения при этом является интравитреальное введение анти-VEGF препаратов [23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Исходя из вышесказанного, в наше исследование были включены пациенты с наличием клинически значимого ДМО и/или «влажной» формой ВМД (ХНВ, ОПЭ).

Полученные нами результаты показали выраженное снижение остроты зрения в основной группе, что связано с наличием патологического процесса непосредственно в макулярной зоне. Увеличение толщины сетчатки происходило, в основном, у пациентов с клинически значимым ДМО (средняя толщина сетчатки составила до лечения $399,6 \pm 23,5$ (мкм).

Корреляционный анализ, проведенный между остротой зрения и толщиной сетчатки до лечения, показал наличие достоверной обратной слабой связи ($r = -0,26$, $p < 0,01$). Это можно объяснить тем, что у пациентов с преобладанием «влажной» формы ВМД (ХНВ) очень низкая острота зрения соответствовала меньшему, по сравнению с ДМО, увеличению толщины сетчатки. Более слабая корреляция ($r = -0,14$, $p < 0,01$) между этими показателями после лечения объясняется тем, что у пациентов с «влажной» формой ВМД (ХНВ)

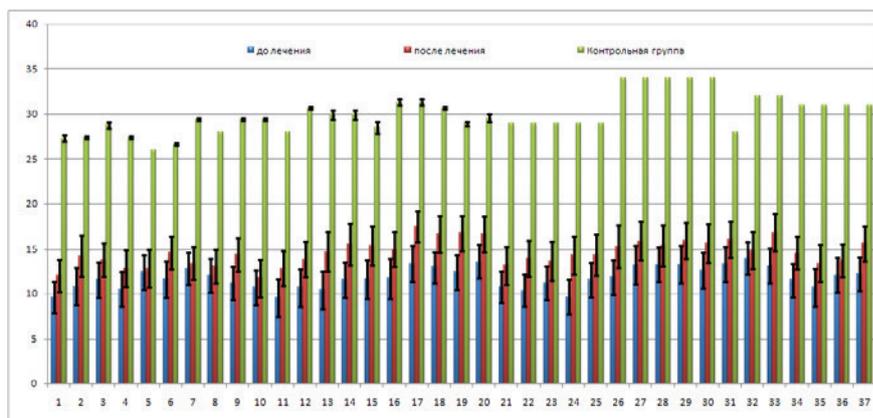


Рис. 5 Световая чувствительность макулы до и после введения препарата Луцентис по данным фундусмикроскопии (MAIA), дБ ($M \pm m$).

Fig. 5 The macular sensitivity (MAIA) before and after injection of ranibizumab (Lucentis), dB ($M \pm m$, p).

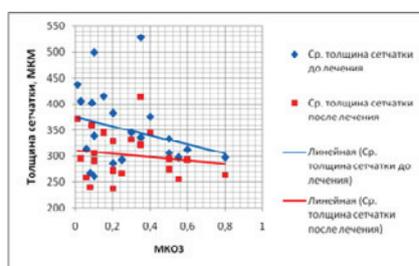


Рис. 6 Корреляция между МКОЗ и толщиной сетчатки в основной группе до и на 7 день после введения препарата Луцентис.

Fig. 6 Correlations between the visual activity and the macular thickness before and after injection of ranibizumab (Lucentis).

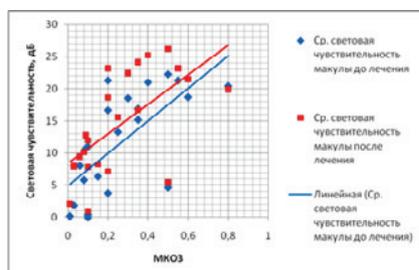


Рис. 7 Корреляция между МКОЗ и световой чувствительностью макулы в основной группе до и на 7 день после введения препарата Луцентис.

Fig. 7 Correlations between the visual activity and the macular sensitivity before and after injection of ranibizumab (Lucentis).

острота зрения улучшалась меньше, чем у пациентов с ДМО и «сухой» ВМД (AREDS 2, 3).

Световая чувствительность сетчатки в группе контроля во всех 37 точках была выше 25 дБ, а в основной группе до лечения составляла $11,75 \pm 1,68$ (дБ), что более чем в 2 раза ниже нормы и указывает на функциональные нарушения в макулярной зоне. После лечения чувствительность повысилась в среднем на 24%, а это свидетельствует о том, что восстановление морфологии макулы по данным ОКТ приводит к объективному повышению ее функциональных способностей по результатам фундусмикроскопии.

Проведенное нами исследование показало необходимость проведения глубокого (офтальмологического и биохимического) изучения состояния пациентов с сочетанной патологией глазного дна — ДР и ВМД с последующим анализом и интерпретацией данных, которые могут позволить улучшить диагностику, разработать тактику ведения и лечение данной категории пациентов. В связи с этим в последующих публикациях планируется представление результатов исследования пациентов с сочетанной патологией на разных стадиях ДР и ВМД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных СД 2 типа, ДР и ВМД МКОЗ достоверно ниже, а толщина сетчатки выше, чем у здоровых людей и больных с СД 2 типа без ДР ($p < 0,05$).

2. Светочувствительность макулярной зоны по данным фундусмикроскопии достоверно снижена ($p < 0,05$) у больных с сочетанной патологией глазного дна (ДР и ВМД) по сравнению с контрольной группой (больные с СД 2 типа без ДР и здоровые лица).

3. На фоне введения препарата Луцентис в основной группе произошло статистически значимое повышение МКОЗ ($p < 0,05$), уменьшение толщины сетчатки во всех зонах, в том числе, в центральной ямке ($p < 0,01$),

а также достоверное повышение средней светочувствительности макулярной зоны сетчатки.

4. Данное исследование доказало, что интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза является патогенетически обоснованным и эффективным методом лечения больных с сочетанной патологией глазного дна (ДР и ВМД). Показаниями для введения ранибизумаба служат наличие ДР с клинически значимым ДМО или без него в сочетании с экссудативной формой ВМД (ХНВ, ОПЭ — AREDS 4).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bulletin WHO, 2013; 282.
2. Bulletin WHO, 2013; 312.
3. Shadrachev F.E., Astakhov Y.S., Grigoriev N.N. et al. [Epidemiological aspects of retinal lesions in diabetes (diabetic retinopathy screening results in St. Petersburg)]. Epidemiologicheskie aspekty porazheniya setchatki pri sakharnom diabete (rezul'taty skringinga diabeticheskoi retinopatii v Sankt-Peterburge). *Oftal'mol. Vedomosti*. [Ophthalmology Gazette] 2009; II (4): 13-18. (in Russ.).
4. Maslov O.V., Suntcov Y.I. [Epidemiology of diabetes and microvascular complications]. Epidemiologiya sakharnogo diabeta i mikrososudistykh oslozhneniy *Diabetes mellitus* [Journal of Endocrinology], 2011; 3: 6-11. (in Russ.).
5. Klein R., Peto T., Bird A., Vannewkirk M.R. The epidemiology of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 2004; 137 (3): 486-495.
6. Klein R., Chou C.F., Klein B.E., Zhang X., Meurer S.M., Saaddine J.B. Prevalence of age-related macular degeneration in the US population. *Archives of Ophthalmology*. 2011;129 (1): 75-80.
7. Rein D.B., Wittenborn J.S., Zhang X., Honeycutt A.A., Lesesne S.B., Saaddine J. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Archives of Ophthalmology* 2009; 127 (4): 533-540.
8. Moshetova L.K., Nesterov A.P., Egorov E.A. [Clinical references. Ophthalmology]. *Klinicheskije rekomendatsii. Oftal'mologiya*. 2d issue/M.: GEOTAR of «Media» 2009; 164-189. (in Russ.).
9. Hahn P., Acquah K., Cousins S.W., Lee P.P., Sloan F.A. Ten-Year incidence of age-related macular degeneration according to diabetic retinopathy classification among medicare beneficiaries. *Retina* 2013 May; 33 (5):911-919.
10. Miller J.W., Le Couter J., Strauss E.C., Ferrara N. Review Vascular endothelial growth factor in intraocular vascular disease. *Ophthalmology*. 2013 Jan; 120 (1):106-114.
11. Bloomgarden Z.T. Review Screening for and managing diabetic retinopathy: current approaches. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Sep 1; 64 (17 Suppl 12):S8-14.
12. Morello C.M. Review Etiology and natural history of diabetic retinopathy: an overview. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Sep 1; 64 (17 Suppl 12):S3-7.
13. Zhou J., Jang Y.P., Kim S.R., Sparrow J.R. Complement activation by photooxidation products of A2E, a lipofuscin constituent of the retinal pigment epithelium. Proceedings of the National academy of Sciences of the United States of America 2006; 103 (44): 16182-16187.
14. Priyatham S. Mettu, Albert R. Wielgus, Sally S. Ong, Scott W. Cousins. Retinal pigment epithelium response to oxidant injury in the pathogenesis of early age-related macular degeneration. *Molecular Aspects of Medicine* 2012; 33: 376-398.
15. Donoso L.A., Kim D., Frost A. et al. Review The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2006 Mar-Apr; 51 (2):137-152.
16. Nowak J.Z. Review Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. *Pharmacol Rep*. 2006 May-Jun; 58 (3):353-63.
17. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. Review The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun; 9 (6):669-676.
18. Ferrara N., Damico L., Shams N., Lowman H., Kim R. Review Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006 Oct; 26 (8):859-870.
19. Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q., Rafique A. et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. 2012 Jun; 15 (2):171-185.
20. Stewart M.W. Review Anti-vascular endothelial growth factor drug treatment of diabetic macular edema: the evolution continues. *Curr Diabetes Rev*. 2012 Jul 1; 8 (4):237-246.
21. Rosenfeld P.J., Schwartz S.D., Blumenkranz M.S., Miller J.W., Haller J.A., Reimann J.D., Greene W.L., Shams N. Maximum tolerated dose of a humanized anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment for treating neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005 Jun; 112 (6):1048-53.
22. Al-Latayfeh M., Silva P.S., Sun J.K., and Aiello L.P. Antiangiogenic therapy for ischemic retinopathy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. Jun 2012; 2 (6): 64-74.
23. Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K. et al., ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009 Jan; 116 (1):57-65.e5.
24. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al., MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5; 355 (14):1419-31.
25. Do D.V., Nguyen Q.D., Khwaja A.A. et al., READ-2 Study Group. Ranibizumab for edema of the macula in diabetes study: 3-year outcomes and the need for prolonged frequent treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Feb; 131 (2):139-145.
26. Elman M.J., Bressler N.M., Qin H., Beck R.W. et al., Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011 Apr; 118 (4):609-614.
27. Elman M.J., Qin H., Aiello L.P. et al., Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: three-year randomized trial results. *Ophthalmology*. 2012 Nov; 119 (11):2312-2318.
28. Massin P., Bandello F., Garweg J.G., Hansen L.L. et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 Nov; 33 (11):2399-2405.
29. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U., Lang G.E. et al., RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr; 118 (4):615-625.
30. Nguyen Q.D., Shah S.M., Khwaja A.A. et al., READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010 Nov; 117 (11):2146-2151.
31. Nguyen Q.D., Brown D.M., Marcus D.M. et al., RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr; 119 (4):789-801.



Косопт®

(дорзоламида гидрохлорид-тимолола малеат, глазные капли, MSD)

Сила одного решения

Значительное и устойчивое снижение ВГД¹

¹Boyle JE, Ghosh K, Gieser DK, et al; for the Dorzolamide-Timolol Study Group. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*. 1998;105 (10):1945-1951.

Краткая информация по безопасности препарата Косопт® (Cosopt), ЛП №011096,

МНН: дорзоламида + тимолол, **форма выпуска:** капли глазные; **Показания к применению:** КОСОПТ используется для лечения повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и псевдоэкссудативной глаукоме. **Противопоказания:** Бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, Синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, Тяжелая почечная недостаточность (КК меньше 30 мл/мин, Дистрофические процессы в роговице, Беременность и период кормления грудью, Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, Детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточной изученностью эффективности и безопасности) **С осторожностью** Реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы КОСОПТ может абсорбироваться в системный кровоток. Входящий в состав препарата тимолол является бета-адреноблокатором, таким образом, побочные реакции, известные при системном применении бета-адреноблокаторов, могут отмечаться при местном применении препарата. В том числе обострение вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала), нарушения

периферического и центрального кровообращения, гипотония. Пациенты с тяжелой патологией сердца в анамнезе и признаками сердечной недостаточности должны находиться под тщательным наблюдением, необходимо следить за пульсом у таких пациентов. **Побочные эффекты:** Побочные реакции ограничивались уже известными побочными эффектами дорзоламида гидрохлорида и/или тимолола малеата. Около 2,4% пациентов препарат был отменен в связи с местными побочными реакциями, у 1,2% пациентов препарат был отменен из-за местных побочных реакций по типу гиперчувствительности или аллергии. Среди наиболее частых побочных эффектов имели место: чувство жжения или зуда в глазу, искажение вкуса, эрозии роговицы, инъекции конъюнктивы, нечеткость зрения, слезотечение. Известны следующие возможные побочные эффекты компонентов препарата: *Дорзоламида гидрохлорид:* Головная боль, воспаление века, раздражение и шелушение века, астения/усталость *Тимолола малеат (местное применение):* Со стороны глаз отмечались конъюнктивит, блефарит, кератит, снижение чувствительности роговицы, сухость В постмаркетинговый период наблюдения отмечались следующие нежелательные явления: синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, г. Москва, Павловская, д. 7, стр. 1,
Тел.: +7 (495) 916-71-00, Факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com, ОРНТ-1061817-0008, 12.2012



Диагностическая точность некоторых показателей карты ганглиозно-клеточного комплекса, измеренных с помощью SD-OCT при первичной открытоугольной глаукоме



Б. Ангелов



К. Петрова

Кафедра офтальмологии, МУ, МБАЛ «Александровская», София, Болгария, бул. Георги Софийски 1, София, Болгария, ПК 1434

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 28–32

Цель: Анализ чувствительности и специфичности показателей карты ганглиозно-клеточного комплекса (GCC) с помощью оптической когерентной томографии (OCT) и определение их роли для диагностики первичной открытоугольной глаукомы. **Пациенты и методы.** Обследовано 84 глаза пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и 40 глаз здоровых лиц. Всем проведено полное офтальмологическое обследование, включая стандартную автоматизированную компьютерную периметрию (HFA II) и OCT (RTVue-100). Анализировали следующие параметры: Avg. GCC (average GCC), Sup. GCC (superior GCC), Inf. GCC (inferior GCC), GLV (global loss volume), FLV (focal loss volume) и RNFL (ретикулярный нейрональный слой – ONH map). Для каждого параметра определили чувствительность, специфичность, также была построена ROC кривая. **Результаты.** Самая высокая чувствительность и специфичность отмечена у пациентов с глаукомой для GLV, а самая низкая – для Sup. GCC. Зона под ROC кривой (AUC) при GLV явилась наибольшей, а наименьшей – при Sup. GCC. **Выводы.** Параметры карты GCC имеют высокую чувствительность и специфичность. Обнаружено, что их диагностическая точность является соизмеримой, а иногда и более значимой, в сравнении с показателем RNFL. Самую высокую диагностическую точность при первичной открытоугольной глаукоме в этом исследовании имеет GLV.

Ключевые слова: ганглиозно-клеточный комплекс, оптический когерентный томограф, первичная открытоугольная глаукома.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Diagnostic accuracy of the parameters from ganglion cell complex map, evaluated with SD-OCT in primary open-angle glaucoma

B. Anguelov, K. Petrova

Department of Ophthalmology, Medical University «Alexandrovska» Hospital, Sofia, Bulgaria, Georgi Sofiyski Blvd. 1, Sofia, Bulgaria, personal computer 1434

SUMMARY

Purpose: To evaluate the sensitivity and specificity of ganglion cell complex (GCC) parameters, obtained with optical coherence tomography (OCT) and to determine their accuracy and ability to differentiate healthy from primary open-angle glaucoma patients. **Patients and methods.** 84 eyes of primary open-angle glaucoma patients and 40 eyes of healthy individuals were enrolled in the study. All of them underwent complete eye examination, including standard automated perimetry (HFA II) and OCT (RTVue-100). Avg. GCC (average GCC), Sup. GCC (superior GCC), Inf. GCC (inferior GCC), GLV (global loss volume), FLV (focal loss volume) and RNFL (retinal nerve fiber layer – ONH map) were measured. ROC curves were created and sensitivity and specificity were calculated for each of these parameters. **Results.** The highest sensitivity and specificity was found for GLV and the lowest for Sup. GCC. Area under the ROC curves (AUC) for GLV was found to

be the largest and the smallest for Sup. GCC. **Conclusion.** Parameters from GCC map have high sensitivity and specificity. Their diagnostic capability is similar, even slightly better than the one of RNFL. GLV has the highest diagnostic accuracy for primary open-angle glaucoma detection in this study.

Keywords: ganglion cell complex, optical coherence tomography, primary open-angle glaucoma.

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних лет основная цель при диагностике глаукомы состоит в использовании прецизионных методов для своевременного и раннего выявления заболевания. Разработка новых методов и технологий приводит к оптимизации и облегчению постановки диагноза, что делает её более доступной и для других специалистов, не занимающихся непосредственно глаукомой.

В настоящее время с этой целью широко используется метод оптической когерентной томографии Optical coherence tomography (OCT). Известно, что этот метод позволяет, кроме качественной оценки, проводить и количественный анализ. С помощью OCT можно диагностировать структурные изменения диска зрительного нерва (ONH), истончение нейро-фибрилярного слоя сетчатки (RNFL) и ганглиозно — клеточного комплекса (GCC) в макуле.

Макула является объектом исследования при глаукоме, так как в ней расположено большое количество ганглиозных клеток [1, 2]. С развитием spectral domain OCT (SD-OCT) на протяжении последних 10-15 лет накопились данные по изменениям в макулярной зоне при диагностике глаукомы. Time domain OCT (TD-OCT) позволяет измерить всю толщину макулы, и многие исследователи считают её диагностический потенциал хорошим, но менее точным по сравнению с RNFL и ONH [3, 4]. Более низкая разрешающая способность аппаратов ограничивает возможности сегментации слоев сетчатки. Известно, что внешние слои сетчатки не повреждаются при глаукоме [5]. Наблюдается истончение трёх внутренних слоев сетчатки (GCC), которые включают дендриты, тело и аксоны ганглиозных клеток. Именно это и является причиной, по которой изучение толщины макулярной области имеет меньший диагностический потенциал в диагностике глаукомы, в сравнении с оценкой именно GCC [4, 6, 7]. Анализ изменений ганглиозно — клеточного комплекса при глаукоме стал широко использоваться в офтальмологической практике в связи с появлением SD-OCT.

Одни авторы указывают на высокую диагностическую значимость при анализе GCC, сравнимую с оценкой RNFL [8, 9]. Другие — показывают преимущества исследований параметров макулы для диагностики на-

чальной и, так называемой, препериметрической глаукомы [10, 11]. Некоторые исследования выявили диагностическую значимость изменений GCC при ПОУГ.

Цель исследования состояла в анализе чувствительности и специфичности показателей карты гангиозно-клеточного комплекса (GCC) с помощью оптической когерентной томографии (OCT) и определение ее роли при диагностике ПОУГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 84 глаза больных с ПОУГ и 40 глаз здоровых людей. Всем пациентам проведено полное стандартное офтальмологическое обследование, а также выполнена стандартная автоматизированная компьютерная периметрия (HFA II; Carl Zeiss), контактная ультразвуковая пахиметрия (OcuScan RXP, Alcon) и оптическая когерентная томография (RTVue-100, Optovue). Критериями включения в группу исследования служили доказанная с помощью периметрии открытоугольная глаукома, максимальная коррекция остроты зрения выше 0.2 и наличие изображений высокого качества. Критериями исключения пациентов из группы были возраст до 40 лет и старше 85 лет, максимальная коррекция остроты зрения ниже 0.2, сферический эквивалент

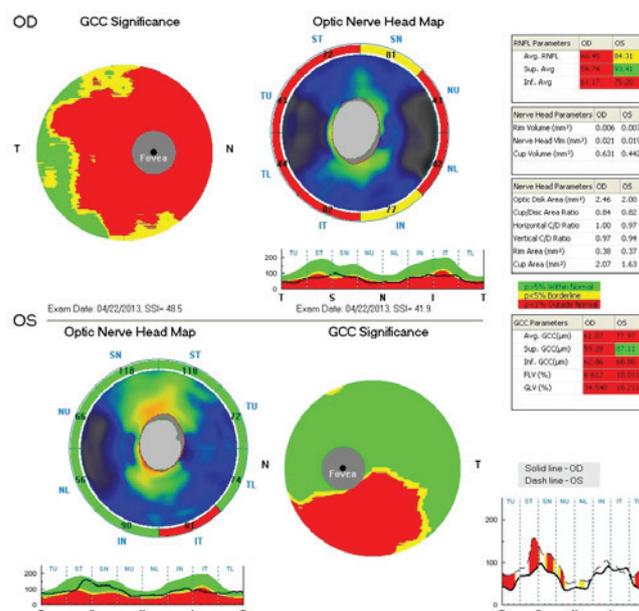


Рис. 1. Два протокола: GCC и ONH map.

Табл. 1. Описательная статистика.

Показатель	N	Mean	SD
MD	84	-9.33	7.35
PSD	84	6.66	3.38
Avg. GCC	84	75.45	8.25
Sup. GCC	84	77.02	10.35
Inf. GCC	84	73.04	12.07
FLV	84	8.02	3.23
GLV	84	21.46	7.50
Avg. RNFL	84	77.38	12.50
Sup. RNFL	84	77.23	13.28
Inf. RNFL	84	77.53	13.92

Табл. 2. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность параметров карты GCC.

Показатель	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	AUC
Avg. GCC	97.50	95.23	0.997
Sup. GCC	92.50	90.48	0.975
Inf. GCC	97.50	95.24	0.990
FLV	98.80	97.50	0.992
GLV	100.00	97.50	1.000

нарушения рефракции выше +3.00 dpt или ниже -5.00 dpt. Были также исключены пациенты с первичной закрытоугольной глаукомой, с неглаукомной оптической нейропатией, диабетической ретинопатией, макулярной патологией или с предшествующими хирургическими вмешательствами, кроме экстракции катаракты с имплантацией интраокулярной линзы.

В исследовании использовали оптический когерентный томограф (RTVue-100) SD-OCT со скоростью сканирования 26000 A-scans/sec, с разрешающей способностью 5 μm и длиной волны 840 nm.

Протокол GCC предусматривает оценку толщины внутренних трех слоев сетчатки в области макулы и был разработан для диагностики глаукомы, продолжается 0.6 сек. и охватывает 15000 пунктов. При этом получают 15 параллельных вертикальных сканов и один горизонтальный в зоне 7x7 mm, центрирован-

ной на расстоянии 1.0 mm темпорально от фовеолы. Параметрами карты GCC являются: Avg. GCC (GCC средняя толщина всей области измерения); Sup. GCC (GCC средняя толщина зоны над горизонтальным меридианом); Inf. GCC (GCC средняя толщина зоны под горизонтальным меридианом); FLV (отражает общий объем статистически значимых потерь для всей области, измеряемой в %); GLV (отражает полный объем потерь толщины для всей области, измеряемой в %) (Рис. 1).

Протокол ONH map создан для исследования как нейрофибрилярного слоя, так и ДЗН. При этом необходимо выполнить около 13 циркулярных сканов вокруг ДЗН с диаметром от 1.3 до 4.9 mm, а после анализа сформировать карту толщины RNFL в этой области. Затем производят 12 радиальных сканов длиной 3.7 mm для определения границ ДЗН и его структурных параметров. Эта программа автоматически определяет центр ДЗН и его границ, используя данные из трехмерного образа ДЗН (3 D-disk reference).

Обработку результатов проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 16.0. Результаты выражены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение. Определяли коэффициент корреляции с MD для каждой группы отдельно. Вычисляли чувствительность, специфичность. Кроме того, построены ROC кривые для каждого параметра карты с определением площади под кривой (AUC).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ганглиозно-клеточный комплекс и нейрофибрилярный слой сетчатки каждого пациента измеряли последовательно с помощью двух различных протоколов аппарата — GCC и ONH map (RNFL) в один и тот же день. В Табл. 1 представлены средние значения и стандартные отклонения для обоих показателей.

Исследование выявило высокую чувствительность и специфичность (выше 90%) параметров карты GCC, что свидетельствует об их высокой точности при диагностике глаукомы (Табл. 2), причем, самая высокая — для GLV, а самая низкая — для Sup. GCC.

Дополнительно мы исследовали чувствительность, специфичность и диагностическую значимость в отношении нейрофибрилярного слоя сетчатки (Avg. RNFL, Sup. RNFL и Inf. RNFL). Как следует из Табл. 3, обе зоны глазного дна имеют соизмеримую диагностическую значимость для оценки глаукомных изменений, что демонстрирует ROC график (Рис. 2).

Табл. 3. Сравнение результатов исследования GCC с RNFL.

Показатель	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	AUC	AUC	Специфичность (%)	Чувствительность (%)	Показатель
Avg. GCC	97.50	95.23	0.997	0.985	94.05	97.50	Avg. RNFL
Sup. GCC	92.50	90.48	0.975	0.956	95.24	97.50	Sup. RNFL
Inf. GCC	97.50	95.24	0.990	0.971	90.48	90.00	Inf. RNFL

ОБСУЖДЕНИЕ

Часто в клинической практике диагностика глаукомы с помощью стандартных методов исследования дает возможность получить спорные и неопределенные выводы. И только при характерном изменении полей зрения диагностируют глаукому. Большая часть пациентов в течение многих лет остается в группе с подозрением на глаукому, но и в этом периоде меняется стратегия лечения. Страдает не только пациент, но и уменьшается его доверие к врачу.

Возможности OCT в диагностике и мониторинге глаукомы с течением времени увеличиваются, как и расширяется объем информации, связанной с применением метода, его диагностической ценностью и интерпретацией результатов.

После того, как OCT стали использовать для оценки изменений в перипапиллярном RNFL при глаукоме (1995), врачи стали думать о диагностике глаукомы с помощью изучения состояния макулярной зоны [12]. Первые исследования в этой области выявили, что при глаукоме наблюдается уменьшение всей толщины макулы, приблизительно, на одну треть от нормы. Оценка изменений макулярного объема посредством TD-OCT позволила обнаружить, что он меньше у пациентов с глаукомой, причем, этот показатель коррелирует со стадией заболевания [2]. Некоторые исследователи ищут связь между структурными изменениями по всей толщине макулы и нарушениями, касающимися периферического зрения. Так, обнаружена корреляция между показателями толщины макулы и MD (Mean Deviation), а также связь между наличием дефектов макулы и парацентральных скотомами в поле зрения [1, 13].

Аналогичные исследования указывают на важность изменений толщины макулы в диагностике глаукомы [1, 3, 4]. Однако эти дан-

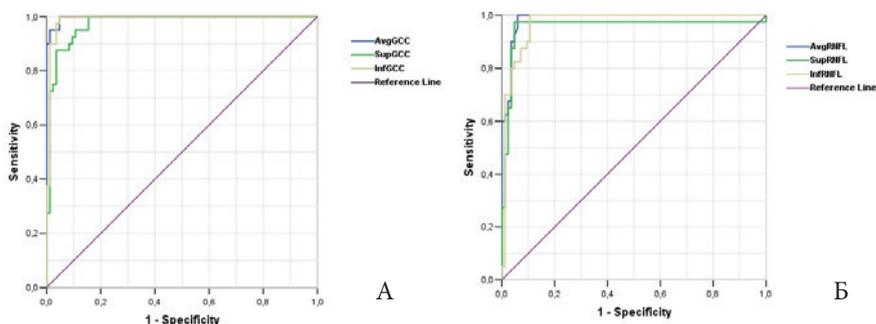


Рис. 2. А) ROC кривая Avg. GCC, Sup. GCC и Inf. GCC; Б) ROC кривая Avg. RNFL, Sup. RNFL, Inf. RNFL.

ОКОМИСТИН®

современный эффективный препарат в офтальмологии

ЧТОБЫ
ВАШИ ГЛАЗА
СИЯЛИ ЗДОРОВЬЕМ!



ОКОМИСТИН® капли глазные

ПОКАЗАНИЯ

- Инфекционно-воспалительные заболевания глаза (конъюнктивиты, блефариты, кератиты, кератоувеиты)
- Травмы глаза
- Ожоги глаза (термические и химические)
- Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в пред- и послеоперационном периоде

СВОЙСТВА

- Действующее вещество препарата - бензилдиметил [3 - (миристоламино) пропил] аммоний хлорид моногидрат.
- Активен в отношении бактерий, грибов, вирусов и простейших.
- Оказывает противовоспалительное действие и ускоряет регенерацию.
- Стимулирует местные защитные реакции.
- Не всасывается через слизистые оболочки глаз, слезных путей и носа.
- Не содержит консервантов.

Б. Ангелов и др.
Диагностическая...



Производитель -
Компания ИНФАМЕД
115522, г. Москва,
Пролетарский проспект 19, корп. 3
Тел.: (495) 775-83-22, 775-83-23
e-mail: infamed@infamed.ru
www.okomistin.ru

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ
СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ные были получены с использованием TD-OCT, когда возможности для сегментации различных слоев сетчатки снижаются. Большинство исследований доказывает, что диагностическая ценность этого метода (AUC в среднем около 0.80) ниже, чем при определении RNFL (AUC в среднем 0.94) [3, 4]. Позже группа ученых использовала TD-OCT для изучения макулы и нейрофибрилярного слоя у пациентов с глаукомой. Они установили, что диагностические возможности всей толщины макулы (AUC 0.85) ниже, чем при оценке RNFL (AUC 0.92). Оценивали макулярную область и с помощью SD-OCT у пациентов с глаукомой и обнаружили, что GCC (AUC 0.90) имеет более высокую диагностическую точность, причем, она близка к таковой при оценке RNFL (AUC 0.92) [6, 7]. Подобные выводы делают и многие другие авторы [8, 9, 14]. Это связано с тем, что при глаукоме истончаются не все слои сетчатки, а только внутренние, где расположены ганглиозные клетки [5].

Результаты настоящего исследования подтверждают данные, полученные другими авторами, относительно диагностической ценности GCC. Было установлено, что она сравнима со значимостью оценки RNFL. Самые высокие величины AUC были установлены для GLV, что указывает на большую диагностическую значимость этого показателя при диагностике глаукомы. Некоторые исследования показали, что ранние изменения при глаукоме часто впервые появляются на карте GCC, а на более позднем этапе могут идентифицироваться и при анализе RNFL. Исследование, проведенное у пациентов с разными стадиями глаукомы, показало, что изменения, касающиеся GCC и GLV, возникают ранее периметрических структурных изме-

нений [11, 15]. На ранних стадиях нормотензивной глаукомы характерным является наличие парацентральных скотом вблизи точки фиксации, в этих случаях состояние GCC имеет диагностические преимущества по сравнению с RNFL. С прогрессированием глаукомных изменений корреляция между этими двумя параметрами увеличивается [9].

Необходимо продолжать исследования по оценке диагностической точности и значимости структурных параметров (карт GCC, RNFL и ONH), в том числе, при наблюдениях за течением глаукомного процесса. Проводятся исследования по оценке этих параметров при миопии, парапапиллярной атрофии и при наличии особенностей морфологии ДЗН. Продолжается изучение влияния сопутствующей глазной патологии на диагностическую точность при глаукоме. Возможность применения этих диагностических методик у детей и в случаях препериметрической глаукомы также является объектом многих современных исследований.

ВЫВОДЫ

В данном исследовании проведена оценка диагностической точности показателей карты GCC, в том числе, в сравнении с параметрами RNFL. Установлена высокая чувствительность и специфичность данных параметров. Результаты показали, что их диагностическая точность сравнима с таковой при оценке RNFL. Одновременное определение этих показателей, наряду с оценкой структурных особенностей ДЗН и периметрических изменений, может реально позволить проводить комплексную оценку глаукомного статуса у пациентов.

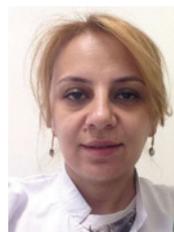
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2003; 121 (1):41-6.
2. Lederer DE, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003; 135 (6):838-43.
3. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005; 139 (1):44-55.
4. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am J Ophthalmol* 2004; 138 (2):218-25.
5. Kendall KR, Quigley HA, Kerrigan LA, et al. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36 (1):200-5.
6. Tan O, Chopra V, Lu AT, et al. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmol* 2009; 116 (12):2305-14.
7. Tan O, Li G, Lu A, et al. Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmol* 2008; 115:949-56.
8. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, et al. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51 (9):4646-51.
9. Seong M, Sung KR, Choi EH, et al. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by Spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:1446-52.
10. Nakano N, Hangai M, Nakanishi H, et al. Macular ganglion cell imaging in preperimetric glaucoma with speckle noise-reduced spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmol* 2011; 118 (12):2414-26.
11. Rolle T, Briamonte C, et al. Ganglion cell complex and retinal nerve fiber layer measured by fourier-domain optical coherence tomography for early detection of structural damage in patients with preperimetric glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:961-9.
12. Zeimer R, Asrani S, Zou S, et al. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping: a pilot study. *Ophthalmol* 1998; 105 (2):224-31.
13. Bagga H, Greenfield DS, Knighton RW. Macular symmetry testing for glaucoma detection. *J Glaucoma* 2005; 14 (5):358-63.
14. Akashi A, Kanamori A, Nakamura M, et al. Comparative assessment for the ability of Cirrus, RTVue, and 3 D-OCT to diagnose glaucoma. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54 (7):4478-84.
15. Takagi ST, Kita Y, Yagi F, Tomita G. Macular retinal ganglion cell complex damage in the apparently normal visual field of glaucomatous eyes with hemifield defects. *J Glaucoma* 2012; 21 (5):318-25.

Сравнительный анализ результатов ИАГ-лазерного витреолизиса и задней витрэктомии при диабетическом гемофтальме



Э. М. Насимов



Н. И. Алиева

Национальный Центр Офтальмологии имени акад. Зарифы Алиевой, ул. Джавадхана 32/15, г. Баку, AZ 1114, Азербайджан

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 33–37

Цель: проведение сравнительного анализа результатов ИАГ – лазерного витреолизиса и задней витрэктомии при диабетическом гемофтальме. **Пациенты и методы.** В исследование включены 96 пациентов (106 глаз) с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР), осложненной гемофтальмом, в возрасте от 43 до 72 лет, из них 57 женщин и 39 мужчин. Все пациенты были разделены на 2 группы. Группу I составили 61 пациент (67 глаз), которым выполнен ИАГ-лазерный витреолизис, и которые были разделены на 3 подгруппы. II группа состояла из 25 пациентов (25 глаз), у которых проведен ретроспективный анализ результатов хирургической витрэктомии по поводу ПДР, осложненной гемофтальмом, из них 10 мужчин и 25 женщин, средний возраст – 59,4±9,2 года. Все пациенты обследованы до лечения и в динамике на 10 день, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Методы обследования включали визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию и ультразвуковые методы (В-сканирование и квантитативную эхографию, которую выполняли с целью определения плотности гемофтальма). **Результаты.** Острота зрения у пациентов I группы до лечения в 1 подгруппе составила 0,169±0,05, во 2 подгруппе – 0,057±0,007, в 3 подгруппе – 0,012±0,003, в группе II – 0,039±0,012 (рис. 6). Острота зрения была достоверно выше в 1 подгруппе в сравнении со 2-й (p<0,005), в сравнении с 3-й (p<0,001) и с группой сравнения (p<0,005). Во 2 подгруппе она была достоверно выше в сравнении с 3 группой (p<0,001), достоверного различия с группой II получено не было (p>0,05). В сравнении с группой II острота зрения в 3 подгруппе была достоверно ниже (p<0,05). Давность гемофтальма в 1 подгруппе составила 1,71±0,62 месяцев, во 2 подгруппе – 2,77±1,48, в подгруппе 3-2,64±1,32 месяцев, во группе II – 2,32±1,05 месяцев. **Обсуждение и выводы.** Витреальная хирургия остается методом выбора, однако развитие осложнений после неё наблюдается в 15-46% случаев, а восстановление зрительных функций – лишь в 45% случаев. Витрэктомия, являясь золотым стандартом и кардинальным решением в лечении диабетического гемофтальма, имеет ряд осложнений, перед ее выполнением необходимо осуществлять выжидательную тактику, а также добиваться удовлетворительного соматического статуса пациентов. Применение ИАГ-лазерного витреолизиса на ранних стадиях, возможность повторных вмешательств, благоприятный профиль безопасности и узкий круг осложнений позволяет рекомендовать данный метод для лечения больных с ДР, осложненной гемофтальмом. Витрэктомию проводят на более поздних стадиях гемофтальма, однако ИАГ-лазерный витреолизис может быть использован на ранних стадиях как альтернативный способ лечения диабетической ретинопатии, осложненной рецидивирующим гемофтальмом.

Ключевые слова: ИАГ-лазерный витреолизис, гемофтальм, диабетическая ретинопатия

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Comparative analysis of YAG laser vitreolysis and posterior vitrectomy in diabetic hemophthalmus

E. M. Gasimov, N. I. Aliyeva

National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Dzhavadkhan St. 32/15, Baku, AZ 1114, Azerbaijan

SUMMARY

Purpose: To conduct a comparative analysis of YAG laser vitreolysis and posterior vitrectomy in diabetic hemophthalmus. **Materials and Methods.** The study included 96 patients (106 eyes) aged 43-72, 57 women and 39 men, with PDR complicated by hemophthalmus. Of them, there were 57 women and 39 men. All the patients have been divided into 2 groups. Group I consisted of 61 patients (67 eyes) with YAG laser vitreolysis. 35 patients (39 eyes) in group II had a retrospective analysis of the results of surgical vitrectomy for PDR complicated by hemophthalmus. There were 10 men and 25 women with the average age of $59,4 \pm 9,2$. All the patients were examined prior to the treatment and in the dynamics on the 10th day; 1, 3, 6, 9 and 12 months. Examination methods: visometry, tonometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy and ultrasound methods (B-scan and quantitative sonography). Quantitative sonography was performed to determine the density of the hemophthalmus. **Results.** Visual acuity 1st group patients before treatment in 1st subgroup was $0,169 \pm 0,05$, in 2nd subgroup – $0,05 \pm 0,007$, in 3rd subgroup – $0,012 \pm 0,003$, the subgroups have to be reflected in the previous section, in group II – $0,039 \pm 0,012$ (Fig. 6). Visual acuity was significantly higher in subgroup 1 compared to 2 – ($p < 0,005$), compared to 3 ($p < 0,001$) and to a comparison group ($p < 0,005$). In subgroup 2 it was significantly higher compared to 3 ($p < 0,001$), there was no significant difference with the group II ($p > 0,05$). Compared with the group II visual acuity in subgroup 3 was significantly lower ($p < 0,05$). Period of hemophthalmia in 1st subgroup was $1,71 \pm 0,62$ months, in 2nd subgroup – $2,77 \pm 1,48$, in the 3rd subgroup – $2,64 \pm 1,32$ months, in group II – $2,32 \pm 1,05$ months. Vitreous surgery remains the treatment of choice, but the complications after it are observed in 15-46% of cases, the recovery of visual function is only in 45% of cases. **Conclusions.** 1. Vitrectomy being the gold standard and cardinal solution in the treatment of diabetic hemophthalmus has a number of complications and requires expectant tactics and satisfactory somatic status of the patients. 2. Use of YAG laser vitreolysis at early stages, the possibility of repeated surgeries, a favorable safety profile and a narrow range of complications make it possible to recommend this method to treat patients with DR complicated by hemophthalmus. 3. Given that vitrectomy is performed at later stages of the hemophthalmus the YAG laser vitreolysis can be used at early stages as an alternative method to treat diabetic retinopathy complicated by recidivous hemophthalmus.

Keywords: Vitrectomy, YAG laser vitreolysis, diabetic hemophthalmus

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 3. — P. 33–37

Новым этапом в лечении пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) явилось появление и внедрение в клинику витреальной хирургии [1,2,3,4], основоположником которой в начале 70-х годов прошлого столетия стал Robert Machemer [5,6].

Классические показания к витрэктомии при ПДР включали: гемофтальм, не рассасывающийся в сроки от 6 месяцев и больше, массивные фиброзные пролиферации в стекловидном теле и тракционная отслойка сетчатки, включающая макулярную область [7]. Удаление непрозрачных оптических сред (витрэктомия, как правило, сочетается с экстракцией катаракты) создаёт условия для проведения интра- и послеоперационной лазеркоагуляции сетчатки. Многочисленные исследования позволили расширить показания к витрэктомии у этой группы пациентов за счет проведения операции на более ранних стадиях.

Наряду с преимуществами витрэктомии при ПДР следует отметить и осложнения: повторный гемофтальм, ятрогенные отслойки сетчатки, повышение офтальмотонуса в послеоперационном периоде, стимуляция переднегоидной фиброваскулярной пролиферации, приводящей к рубцовости.

Хирургическое лечение пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР в большинстве случаев не ограничи-

вается одним оперативным вмешательством.

Необходимость повторных оперативных вмешательств диктуют техника операции или осложнения, развивающиеся после витреоретинальной хирургии у пациентов с ПДР. Всё это нередко ставит под сомнение возможность выполнения витреоретинальных операций у такой категории пациентов из-за их соматического статуса [8].

В связи с этим разработка новых методов лечения данной патологии является чрезвычайно актуальной.

Отдельные сообщения об ИАГ-лазерной гиалотомии относятся к 80-м годам [9]. R Fankhauser (1985) использовал излучение ИАГ-лазера для образования оптического канала с целью ослабления тракции стекловидного тела (СТ) при отслойке сетчатки.

Ряд авторов считает, что ИАГ-лазерная хирургия СТ не может быть самостоятельным вмешательством, а лишь только фрагментом хирургической витрэктомии, но в то же время отмечают эффективность ИАГ-лазерного воздействия у 30-65% больных [10,11].

Цель исследования состояла в проведении сравнительного анализа результатов ИАГ — лазерного витреолизиса и задней витрэктомии при диабетическом гемофтальме.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.

В исследование включены 86 пациентов (92 глаза) с ПДР, осложненной гемофтальмом, в возрасте от 43 до 72 лет (средний возраст $57,8 \pm 8,6$ лет), из них 51 женщин (59,3%) и 35 мужчин (40,7%). Срок давности гемофтальма составлял от нескольких дней до 6 и более месяцев. Все пациенты были разделены на 2 группы.

Группу I составили 61 пациент (67 глаз), у которых был выполнен ИАГ-лазерный витреолизис. После сеансов ИАГ-лазерного витреолизиса контроль за состоянием больных осуществляли на 10 день, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Пациенты группы I, в свою очередь, были разделены на 3 подгруппы в зависимости от плотности гемофтальма. При распределении гемофтальма по плотности руководствовались классификацией по Ronpi M. L., Gow J. A., Lisa R. G. [12]. Пациенты с I стадией гемофтальма в наше исследование не были включены, так как в план лечения этих пациентов не входило применение ИАГ-лазерного витреолизиса. Гемофтальм II стадии в нашей работе характеризовался как гемофтальм низкой плотности, III стадии — средней плотности и IV стадии — высокой плотности.

На основании данных квантитативной эхографии пациенты I группы были подразделены на следующие подгруппы.

Первая подгруппа состояла из 7 мужчин (63,6%) и 4 женщин (36,4%), со средним возрастом $57,3 \pm 4,1$ года, у 3 пациентов имел место СД 1 типа (27,3%), у 8 (72,7%) — СД 2 типа. Вторая подгруппа состояла из 13 мужчин (54,2%) и 11 женщин (45,8%), со средним возрастом $57,5 \pm 9,1$ года, у 12 пациентов диагностировали СД 1 типа и у 12 — СД 2 типа (по 50%). Третья подгруппа состояла из 9 мужчин (34,6%) и 17 женщин (65,4%), со средним возрастом $56,9 \pm 9,1$ года, у 11 пациентов имел место СД 1 типа (42,3%), у 15 (57,7%) — СД 2 типа. Группа II (группа сравнения) состояла из 25 пациентов (25 глаз), у которых проведён ретроспективный анализ результатов хирургической витрэктомии по поводу ПДР, осложнённой гемофтальмом. Из них 7 мужчин (28,0%) и 18 женщин (72,0%) со средним возрастом $59,4 \pm 9,2$ года. У 6 пациентов имел место СД 1 типа (24,0%), у 19 (76,0%) — СД 2 типа.

Использованы следующие офтальмологические методы обследования: визометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия и ультразвуковые методы. Ультразвуковые исследования включали В-сканирование и квантитативную эхографию. В-сканирование осуществляли с использованием аппарата E-Z ScanAB5500 (Sonomed, США) и «UltraScan Imaging System» фирмы Alcon (США) с помощью датчика с частотой 10 МГц. Квантитативную эхографию проводили с целью определения плотности гемофтальма при помощи ультразвуковой диагностической системы «Nemio XG SSA-580A» фирмы «TOSHIBA» (Япония) с линейным датчиком частотой в 7,5 МГц.

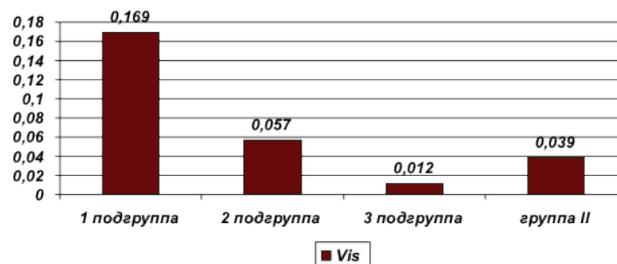


Рис. 1. Острота зрения до лечения

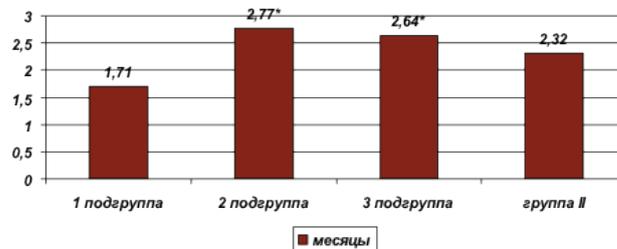


Рис. 2. Давность гемофтальма в группах (месяцы)

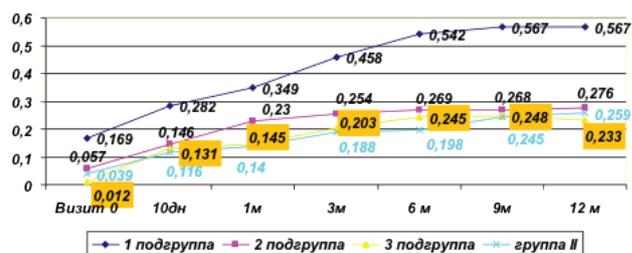


Рис. 3. Динамика остроты зрения в I и II группах в течение 12 месяцев

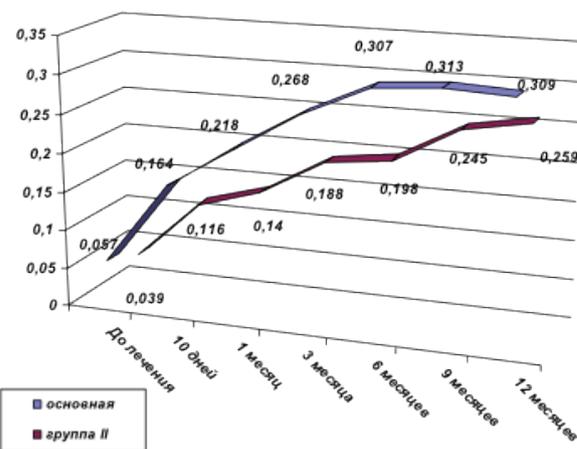


Рис. 4. Динамика среднего значения остроты зрения в основной и контрольной группе в течение 12 месяцев

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Острота зрения до лечения в 1 подгруппе составила $0,169 \pm 0,05$, во 2 подгруппе $0,057 \pm 0,007$, в 3 подгруппе — $0,012 \pm 0,003$, в группе II — $0,039 \pm 0,012$ (рис. 1).

Острота зрения была достоверно выше в 1 подгруппе в сравнении со 2 ($p < 0,005$), в сравнении с 3 ($p < 0,001$) и с группой II ($p < 0,005$). Во 2 подгруппе она была достоверно выше в сравнении с 3 ($p < 0,001$), достоверного различия с группой II получено не было ($p > 0,05$). В сравнении с группой II острота зрения в 3 подгруппе была достоверно ниже ($p < 0,05$).

Давность гемофтальма в 1 подгруппе составила $1,71 \pm 0,62$ месяцев, во 2 подгруппе — $2,77 \pm 1,48$, в подгруппе 3 — $2,64 \pm 1,32$ месяцев, в группе II — $2,32 \pm 1,05$ месяцев (рис. 2).

Как видно на рис. 2, давность гемофтальма была достоверно больше во 2 и 3 подгруппах в сравнении с 1 подгруппой. В целом по основной группе давность гемофтальма составила $2,37 \pm 1,29$ месяца, в группе сравнения — $2,32 \pm 1,05$ месяцев, и достоверных различий между группами по данному показателю не получено.

На рис. 3–4 хорошо видно, что наибольшая острота зрения как исходно, так и в течение всего периода наблюдения, была значительно выше в 1 подгруппе больных с низкой плотностью гемофтальма, что весьма логично.

Итак, при сравнении основной группы и группы II выявлено, что в 1 подгруппе и группе II достоверно различалась исходная острота зрения, поэтому сравнение именно с данной подгруппой проводить было нецелесообразно.

Исходная острота зрения была сопоставима во 2, 3 подгруппах и группе II, однако в дальнейшем кривые сходятся, и различие становится недостоверным.

Кривые 2, 3 подгрупп и группы сравнения находятся в тесном контакте до 10 дня, однако на 1 месяце наблюдается некоторое расхождение кривых: в группе сравнения выявлено не столь значительное повышение остроты зрения, как во 2 и 3 подгруппах. Именно при сравнении данных подгрупп с группой II на 1 и 3 месяце периода наблюдения получено достоверное различие по остроте зрения. В дальнейшем кривые постепенно сходятся вплоть до 9 месяца, что отражает постепенное сопоставимое повышение визуса в оцениваемых группах больных, на 6 и 9 месяце различия по остроте зрения между группами уже не достоверны. На графике хорошо отображается перекрест кривых остроты зрения 3 подгруппы, группы сравнения, который происходит между 9 и 12 месяцем наблюдения, что отражает выявленный факт — в группе сравнения на 12 месяце острота зрения была выше, чем в 3 подгруппе. Это можно объяснить исходно более высокой остротой зрения и меньшей тяжестью гемофтальма в группе II, в то же время в 3 подгруппе имел место гемофтальм с наибольшей плотностью и объемом.

Витреальная хирургия остается методом выбора, однако осложнения после неё наблюдаются в 15–46% случаев, восстановление зрительных функций — лишь в 45% случаев [13].

Несколько лучшие результаты ИАГ-лазерного витреолизиса получены в работе Дегтяревой Е.М. Так, частичный гемофтальм был устранен во всех случаях; субтотальный гемофтальм — в 83,3% и тотальный гемофтальм полностью ликвидирован в 39,2% случаев. Такие результаты объясняются другим генезом гемофтальма — травматическим, тогда как при ПДР имеют место неоваскуляризация и нарушение витреоретинальных взаимоотношений, что препятствует полной резорбции гемофтальма [14].

Полученные нами данные можно сопоставить с результатами лечения больных с ДР, у них резорбцию гемофтальма осуществляли с помощью медикаментозного метода — применения фибринолитика проурокиназы [15]. При исследовании ее активности у пациентов с ДР при наличии субтотальных гемофтальмов рассасывание с повышением остроты зрения наблюдалось у 43,3% пациентов. По результатам нашего исследования, во 2 подгруппе получен сопоставимый результат — 38,5%.

По-прежнему остаются дискуссионными и оптимальные сроки проведения операций на стекловидном теле [16]. Ряд авторов считает целесообразным выполнение витрэктомии на ранних стадиях заболевания, что не только предотвращает развитие процессов организации кровоизлияния, но и позволяет избежать длительного токсического воздействия продуктов распада крови на ткани глаза; другие авторы считают, что двухмесячное консервативное лечение гемофтальма достаточно для получения положительных результатов, а неэффективность лечения должна служить основанием к удалению СТ хирургическим путем, поскольку в ранний период высок риск осложнений [17].

Исходя из перечисленных критериев, крайне перспективен ИАГ-лазерный витреолизис в связи с возможностью его проведения в ранние сроки после формирования гемофтальма.

ВЫВОДЫ.

Витрэктомия, являясь золотым стандартом и кардинальным решением в лечении диабетического гемофтальма, имеет ряд осложнений и требует выжидательной тактики, а также удовлетворительного соматического статуса больных.

Применение ИАГ-лазерного витреолизиса на ранних стадиях, возможность повторных вмешательств, благоприятный профиль безопасности и узкий круг осложнений позволяет рекомендовать данный метод для лечения больных с ДР, осложнённой гемофтальмом.

Учитывая, что витрэктомия проводится в более поздних стадиях гемофтальма, ИАГ-лазерный витреолизис может быть использован на ранних стадиях как альтернативный способ лечения диабетической ретинопатии, осложнённой рецидивирующим гемофтальмом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глинчук Я.И. Трансцилиарная хирургия хрусталика и СТ (под редакцией С.Н. Федорова) М., 1982. с. 102-105.
2. Payman G., Dodoch N. Experimental vitrectomy: instrumentation and surgical technique. Arch.Ophthalmol. – 1971; 86: 548-551.
3. Payman G.A., Grisolano J.M., Palacio M.N. Intraocular photocoagulation with the argon-krypton laser. Arch.Ophthalmol. 1980; 98: 2062-2064.
4. Garcia – Caballero M., Tinahones F.J., Cohen R.V. Diabetes surgery. 2010; 374.
5. Bovino J.A. Macular surgery. Norwalk: Appleton&Lange. 1994. 183 p.
6. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. American Diabetes Association. – Diabetes Care, 2013, Vol.36, Suppl. 1, S11-S66.
7. Шкворченко Д.О., Каштан О.В., Осокин И.Г., Русановская А.В., Белоусова Е.В. Поэтапная хромовитректомиа при осложненной форме пролиферативной диабетической ретинопатии. Актуальные проблемы офтальмологии 2013. Сборник научных работ под редакцией профессора Б.Э. Малиюгина, М., 2013. с. 209.
8. Adamis A., Miller J., Bernal M., et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Indian J Ophthalmol. 2010;58 (5): 375-379.
9. Epstein D.L., Steinert R.F., Putiafito G.A. Neodymium:YAG laser therapy to the anterior hyaloid in aphakic malignant (ciliovitreal block) glaucoma. Amer.J. Ophthalmol. 1984; 98 (2): 137-143.
10. Delaney Y. M., Oyinloye A» Benjamin L. Nd:YAG vitreolysis and pars plana vitrectomy: surgical treatment for vitreous floaters. Eye 2002; 16 (1): 21-26.
11. Vandorselaer T., Van De Velde G., Tassignon M.J. Eligibility criteria for Nd-YAG laser treatment of highly symptomatic vitreous floaters/Bull.Soc. Beige. Ophthalmol. 2001; 280: 15-19.
12. Lieberman Ronni M., Gow J.A., Grillone L.R. Development and Implementation of a Vitreous Hemorrhage Grading Scale. Retinal Physician, Issue: May 2006.
13. Захаров В. Д Витреоретинальная хирургия. Москва 2003.173 с.
14. Иванов А.Н., Дегтярева Е.М., Малюта Г.Д. ИАГ-лазерное лечение травматического гемофтальма, Вестник офтальмологии 2007; 2: 22-25.
15. Керимов К.Т., Касимова М.Р. К анализу клинической эффективности применения гемазы при помутнениях стекловидного тела различного происхождения. Сборник трудов «Актуальные проблемы офтальмологии», Баку, 2008; 137-139.
16. Fankhauser F., Kwasniewska S. Laser Vitreolysis. A review/Ophthalmologics 2002; 216 (2): 73-84.
17. Дегтярева Е.М. ИАГ-лазерная хирургия травматического гемофтальма с учетом анатомических особенностей стекловидного тела. Офтальмохирургия 2007; 2: 33-36.

REFERENCES

1. Glinchuk Ja.I. [Transiliary surgery of lens and VB]. *Transtiliarnaya khirurgiya khrustalika i ST* Ed.S. N. Fyodorov. M., 1982. p. 102-105. (in Russ.).
2. Payman G., Dodoch N. Experimental vitrectomy: instrumentation and surgical technique. Arch.Ophthalmol. – 1971; 86: 548-551.
3. Payman G.A., Grisolano J.M., Palacio M.N. Intraocular photocoagulation with the argon-krypton laser. Arch.Ophthalmol. 1980; 98: 2062-2064.
4. Garcia – Caballero M., Tinahones F.J., Cohen R.V. Diabetes surgery. 2010; 374.
5. Bovino J.A. Macular surgery. Norwalk: Appleton&Lange. 1994. 183 p.
6. Standards of Medical Care in Diabetes – 2013. American Diabetes Association. – Diabetes Care, 2013, Vol.36, Suppl. 1, S11-S66.
7. Shkvorchenko D.O., Kashtan O.V., Osokin I.G., Rusanovskaja A.V., Belousova E.V. [Stage-by-stage chromovitrectomy in complicated form of proliferative diabetic retinopathy]. *Poetapnaya khromovitrektomiya pri oslozhnennoy forme proliferativnoy diabeticheskoy retinopatii*. [Actual problems of ophthalmology]. Aktual'nye problemy oftal'mologii. 2013. Ed. Malyugin B.E., M., p. 209. (in Russ.).
8. Adamis A., Miller J., Bernal M., et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Indian J Ophthalmol., 2010;58 (5): 375-379.
9. Epstein D.L., Steinert R.F., Putiafito G.A. Neodymium:YAG laser therapy to the anterior hyaloid in aphakic malignant (ciliovitreal block) glaucoma. Amer.J. Ophthalmol. 1984; 98 (2): 137-143.
10. Delaney Y. M., Oyinloye A» Benjamin L. Nd:YAG vitreolysis and pars plana vitrectomy: surgical treatment for vitreous floaters. Eye 2002; 16 (1): 21-26.
11. Vandorselaer T., Van De Velde G., Tassignon M.J. Eligibility criteria for Nd-YAG laser treatment of highly symptomatic vitreous floaters/Bull.Soc. Beige. Ophthalmol. 2001; 280: 15-19.
12. Lieberman Ronni M., Gow J.A., Grillone L.R. Development and Implementation of a Vitreous Hemorrhage Grading Scale. Retinal Physician, Issue: May 2006.
13. Zaharov V.D. [Vitreoretinal surgery]. *Vitreoretinal'naya khirurgiya*. Moskva 2003.173 p. (in Russ.).
14. Ivanov A.N., Degtyareva E.M., Malyuta G.D. [IAG-laser treatment of traumatic hemophthalmia]. IAG-lazernoe lechenie travmaticheskogo gemoftal'ma. [Annals ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii* 2007; 2: 22-25. (in Russ.).
15. Kerimov K.T., Kazimova M.R. [Analysis of gemaze efficiency in the vitreous body opacities of the various origin]. *K analizu klinicheskoy effektivnosti primeneniya gemazy pri pomutneniyakh steklovidnogo tela razlichnogo proiskhozhdeniya*. [Actual problems of ophthalmology]. Aktual'nye problemy oftal'mologii», Baku 2008; 137-139. (in Russ.).
16. Fankhauser F., Kwasniewska S. Laser Vitreolysis. A review/Ophthalmologics 2002; 216 (2): 73-84.
17. Degtyareva E.M. [YAG-laser surgery of traumatic hemophthalmus taking into account the anatomical peculiarities of vitreous body]. *Ophthalmologiya* [Ophthalmosurgery]. 2007 2007; 2: 33-36. (in Russ.).

Оргкомитет

IX Всеармейской научно-практической конференции с международным участием

приглашает на конференцию

**«БАРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ
РАНЕННЫХ, БОЛЬНЫХ И ПОРАЖЁННЫХ»,**

которая будет проводиться

28-29 мая 2015 года

в Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова (Санкт-Петербург)

Иммунное картирование периферического отдела зрительного анализатора и зрительного нерва

В. Г. Лихванцева¹Н. А. Кузьмин¹М. В. Соломатина²Е. В. Коростелёва¹А. Бен Режеб²

¹ ФГБОУ ВПО МГУ им. М. В. Ломоносова, кафедра офтальмологии, Ломоносовский просп., 31, корпус 5; Москва, 119192, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», кафедра глазных и ЛОР болезней, ул. Высоковольная, 9, г. Рязань, 390024, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 38–44

Цель: проведение иммунного картирования периферического отдела зрительного анализатора и зрительного нерва для выявления потенциальных антигенных мишеней аутоиммунной агрессии. **Методы.** Исследовали энуклеированные глаза пациентов с терминальной болящей открытоугольной глаукомой (n = 30). Проводили иммуногистохимическое исследование (ИГХ) на парафиновых срезах препаратов изолированной сетчатки и зрительного нерва с использованием широкого спектра антител: моноклональных мышинных антител Myelin Basic Protein (MBP), поликлональных кроличьих антител Anti-Alpha Fodrin (α -fodrin), моноклональных мышинных антител NSE2 (NSE), моноклональных мышинных антител Anti-GFAP (GFAP), поликлональных кроличьих антител S-100p (S100). Для визуализации ИГХ реакции использовали специальную систему детекции (Mouse and Rabbit Specific HRP/AEC (ABC) Detection IHC Kit). Негативным контролем служила ИГХ реакция без добавления первичных антител (АТ). Отрицательной считали реакцию при отсутствии специфического окрашивания клеток или при наличии менее 10% окрашенных клеток от всей площади в зоне просмотра. Слабо положительной реакцию считали в случае окрашивания от 10 до 30% клеток. Умеренно положительной считали реакцию в случае экспрессии маркера в 30–75% клеток. Экспрессию маркера более 75% клеток расценивали как выраженную реакцию. Наряду с этим, отмечали интенсивность окраски: +1 (слабая окраска), +2 (умеренная окраска), +3 (выраженная окраска), +4 (интенсивное окрашивание). **Результаты.** Иммунное картирование с широкой панелью моноклональных антител позволило выявить структуры глаза, окрашенные ИГХ-маркерами. Сетчатка окрашивалась практически всеми используемыми маркерами нейрональной дифференцировки (антителами к NSE, GFAP и S100), а также антителами к α -fodrin. Исключение составили антитела к MBP. Интенсивность ИГХ-реакции в различных ее слоях и структурах варьировала и зависела от маркера. Цитоплазма отростков глиальных элементов зрительного нерва умеренно (2+) окрашивалась антителами к MBP, NSE, GFAP, S100 и более выражено (3+) – антителами к α -fodrin. **Заключение.** Проведена полноценная маркировка структур сетчатки, в которой три вида зрительных нейронов, зрительные аксоны, интернейроны, клетки микроглии получили ИГХ-профиль. Выявленные особенности ИГХ-профиля слоев сетчатки и структур зрительного нерва могут быть полезны в качестве маркеров серологической иммунодиагностики глазных болезней.

Ключевые слова: иммунное картирование, нейроспецифические белки, маркеры, глаукома, иммунодиагностика, сетчатка, зрительный нерв, аутоантитела, аутоантигены.

Исследования проведены при грантовой поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований РАН (Регистрационный номер гранта 09-04-12123-офи_м)

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов: отсутствует.

Заболевания сетчатки и зрительного нерва являются одной из основных причин зрительных дисфункций. Оценка тяжести и прогноза таких заболеваний порой не возможна на основе только электрофизиологических методов исследований. При гипоксии/ишемии мозга в качестве маркеров патологических про-

цессов в неврологии уже давно с успехом применяют нейроспецифические белки (НСБ), как у нас в стране, так и за рубежом [1,2,3,4].

НСБ — это тканеспецифические белки-маркеры нервной системы. Гистогенетически они относятся к нейроэпителиальной ткани, то есть к нейронам

Immune mapping of the peripheral part of the visual analyzer and optic nerve

V. G. Likhvantseva¹, H. A. Kuzmin¹, M. V. Solomatina², E. V. Korosteleva¹, A. Ben Regeb²

¹The Department of Fundamental medicine of Moscow State University of M. V. Lomonosov, The Department of ophthalmology, Lomonosovskii ave., 31/5, Moscow, 119192; Russian Federation; ²Ryazan State Medical University, The Department of eye and ENT diseases, 9 Vysokovoltynaya st., Ryazan, 390026, Russian Federation

SUMMARY

Aim. To perform immune mapping of the peripheral part of visual analyzer and optic nerve in order to identify potential antigenic targets of autoimmune attack. **Methods.** Eyes enucleated for terminal painful glaucoma (n = 30) were studied. Immunohistochemistry (IHC) was performed on paraffin-embedded sections of isolated retina and optic nerve using a broad panel of antibodies, i.e., monoclonal murine anti-MBP (myelin basic protein) antibodies, polyclonal rabbit anti-alpha fodrin antibodies, monoclonal murine anti-NSE2 (neuron-specific enolase) antibodies, monoclonal murine anti-GFAP (glial fibrillary acidic protein), and polyclonal rabbit anti-S100 antibodies. IHC reaction was visualized using Mouse and Rabbit Specific HRP/AEC Detection IHC Kit. IHC reaction without primary antibodies included was a negative control. IHC reaction was considered as follows: negative – no specific cellular staining or less than 10% of cells are stained; mild – 10-30% of cells are stained (+); moderate – 30-75% of cells are stained (++); marked – more than 75% of cells are stained (+++); overexpression – 100% of cells intensively express markers. Additionally, staining intensity was considered as mild (+1), moderate (+2), strong (+3) and intense (+4). **Results.** Immune mapping with a broad panel of monoclonal antibodies identified ocular structures which were stained with IHC markers. Retina was stained with almost all markers of neural differentiation (i.e., antibodies against NSE, GFAP, S100, and α -fodrin) excepting anti-MBP autoantibodies. IHC reaction intensity in retinal layers and structures varied and depended on markers. Moderate (2+) staining with antibodies against MBP, NSE, GFAP, and S100 and marked (3+) staining with antibodies against alpha-fodrin was detected in the cytoplasm of optic nerve glia. **Conclusion.** Complete labelling of retina structures was performed. As a result, IHC profiles of retinal neurons, optic nerve axons, interneurons, and microglial cells were described. IHC profiles of retinal layers and optic nerve are useful markers which can be applied in serological diagnostics of various ocular disorders.

Keywords: immune mapping, neurospecific proteins, markers, glaucoma, immune diagnostics, retina, optic nerve, autoantibodies, autoantigens.

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No3. — P. 38–44

и глиальным компонентам нервной системы. Идентифицировано более 30 НСБ, в том числе: А2-глобулин мозга (экспрессируют олигодендроциты), S-100, клатрин, тубулин, кальмодулин, глиальный фибриллярный кислый протеин — GFAP (экспрессируют астроциты), нейронспецифическая енолаза — NSE (экспрессируют нейроны), основной белок миелина — MBP (экспрессируют олигодендроциты). Особенности метаболизма нейронов и астроцитов определяют разную чувствительность этих клеток к повреждающему фактору, например, к гипоксии/ишемии [5]. Полагают, что астроциты более устойчивы к гипоксическому повреждению клетки [6,7]. Особенности функционирования митохондрий нейронов и глиальных клеток заключаются в большей устойчивости последних к повреждающему действию гипоксии: степень подавления активности дыхательной цепи в глиальных митохондриях значительно меньше, чем в митохондриях нейронального происхождения [8,9,10].

Ряд авторов представили результаты исследования по изучению уровня НСБ в сыворотке крови больных с различной офтальмопатологией. Инструментом для серологического скрининга маркеров признан метод Western Blotting, позволяющий обнаружить даже небольшие количества специфических аутоантител к НСБ при заболеваниях, сопровождающихся их образованием. Технология Western Blotting дает возможность одновременно просматривать широкий спектр различных аутоантигенов (аутоАГ), выявлять минимальные изменения в их репертуаре и наборе комплекментарных к ним аутоантител (аутоАТ).

Большинство исследований последнего десятилетия оценивает один или несколько антител (АТ), специфически связанных с тем или иным заболеванием глаз. В ходе таких исследований у пациентов с глаукомой выявлены повышенные серологические уровни АТ к глутатион-S-трансферазе [11], антифосфатидилсерину [12], NSE [13,14], гликозаминогликанам [15],

Таблица 1. Панель использованных антител

Антитела	Производитель	Разведение
Моноклональные мышьиные антитела Myelin Basic Protein	Santa Cruz	1:100
Поликлональные кроличьи антитела Anti-Alpha Fodrin	Abcam	1:100
Моноклональные мышьиные антитела NSE2	Leica Biosystems	ready to use
Моноклональные мышьиные антитела Anti-GFAP	BioGenex	1:200
Поликлональные кроличьи антитела S-100p	Leica Biosystems	ready to use

Таблица 2. Иммуногистохимическая оценка экспрессии нейроспецифических белков-маркеров в сетчатке и зрительном нерве

Анализируемый объект	ИГХ-маркеры				
	MBP	NSE	GFAP	S100	α -fodrin
Сетчатка:					
Фоторецепторы:	-	+	-	+	+/-
наружные сегменты (1)	-	3-4+	-	4+	-
внутренние сегменты (2)	-	3-4+	-	4+	3+
наружная пограничная мембрана (3)	-	4+	4+	3+	4+
Клетки наружного ядерного слоя (4) 1 нейрон	-	3+	3+	3+	3+
Наружный плексиформный (5)	-	4+	3+	3+	4+
Клетки внутреннего ядерного слоя (6) 2 нейрон	-	3+	3+	3+	3+
Внутренний плексиформный слой (7)	-	4+	3+	3+	4+
Слой ганглиозных клеток (8) 3 нейрон	-	3+	3+	4+	3+
Слой нервных волокон (9)	-	3+	3+	3+	1+
Внутренняя пограничная мембрана (10)	-	2+	-	3+	3+
Зрительный нерв (11)	2+	2+	2+	2+	3+

родопсину [16], α -фодрину (α -fodrin) [17], фактору некроза опухоли [18,19], и γ -синуклеину [20]. При этом многие исследователи отмечают серьезные трудности при расшифровке результатов, связанных с отсутствием сведений об антигенном профиле клеточных структур периферического зрительного анализатора и зрительного нерва. Единичные исследования в этой области не покрывают всего спектра серологических маркеров [21,22,23,24]. Кроме того, прямым доказательством роли того или иного антигена (АГ) в патогенезе изучаемого заболевания, наряду с избыточным или недостаточным (по сравнению с донорским) серологическим уровнем аутоАГ, может служить только экспрессия комплементарных к ним аутоАГ в зрительном нерве и/или нейронах сетчатки в глазах с анализируемой патологией. В связи с этим, мы попытались устранить имеющийся дефицит знаний, проведя собственные исследования.

Цель работы: проведение иммунного картирова-

ния периферического отдела зрительного анализатора и зрительного нерва для выявления потенциальных антигенных мишеней аутоиммунной агрессии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из-за технических сложностей получения донорского материала *post mortem*, объектом нашего исследования служили энуклеированные глаза больных с терминальной болящей открытоугольной глаукомой ($n = 30$). Иммунное картирование проводили на изолированной сетчатке и зрительном нерве. Исследования выполняли в несколько этапов.

На первом этапе удаленные ткани подвергали обязательному морфологическому исследованию с целью верификации диагноза и уточнения характера патоморфологических изменений. С этой целью блок иссеченных тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение суток. После фиксации материала проводили макроскопический осмотр объекта исследования. Далее блоки, содержащие ткань, заливали в парафин по традиционной методике. С каждого блока выполняли по 10 срезов толщиной 4-5 микрон, окрашивали их гематоксилин-эозином. Просмотр препаратов и фоторегистрацию осуществляли под микроскопом «Orthon» с телевизионной приставкой при увеличении $\times 40$, $\times 125$, $\times 400$.

На втором этапе на парафиновых срезах, предназначенных для стандартного морфологического исследования, проводили иммуногистохимический (ИГХ) анализ. Спектр первичных антител и их разведения представлены в таблице 1.

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. «Демаскировку» антигенов проводили путем 45-минутного прогревания срезов на водяной бане в предварительно нагретом до 95-99°C цитратном буфере. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15-20 минут и переносили в фосфатный буфер на 5 минут. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 20 минут с 3% перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промыли 5 минут в фосфатном буфере.

Для блокирования неспецифического связывания

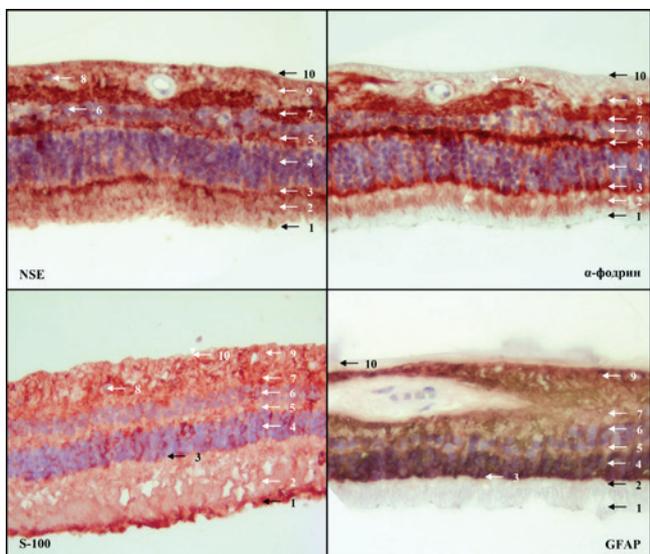


Рис. 1. Иммуногистохимический профиль сетчатки. 1-наружные сегменты фоторецепторов, 2-внутренние сегменты фоторецепторов, 3-наружная пограничная мембрана, 4-наружный ядерный слой, 5-наружный плексиформный слой, 6-внутренний ядерный слой, 7-внутренний плексиформный слой, 8-слой ганглиозных клеток, 9-слой нервных волокон, 10-внутренняя пограничная мембрана

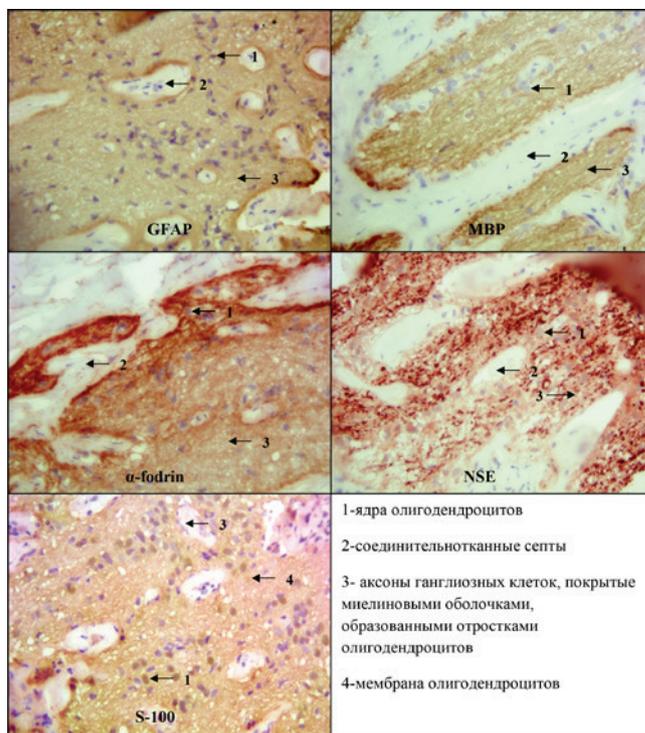


Рис. 2. Иммуногистохимический профиль зрительного нерва.

АТ срезы инкубировали 15 минут с 1% раствором бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию с первичными АТ проводили при комнатной температуре в течение 40 минут. После первичных АТ стекла промывали дважды по 5 минут в фосфатном буфере.

Инкубацию с вторичными АТ [LSAB*+kit, DAKO] выполняли при комнатной температуре в течение 20 минут, затем срезы промывали дважды по 5 минут. Инкубацию с АТ, мечеными стрептавидином [LSAB*+kit, DAKO], проводили при комнатной температуре в течение 20 минут, затем срезы промывали три раза по 5 минут. Для визуализации ИГХ реакции использовали специальную систему детекции (Mouse and Rabbit Specific HRP/АЕС (АВС) Detection IHC Kit, фирмы Abcam, Англия). Реакцию выполняли в течение 5-10 минут. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в среду заводского приготовления на водной основе.

Негативным контролем служила ИГХ реакция без добавления первичных АТ.

Результаты окрашивания оценивали под увеличением $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$ светового микроскопа «Carl Zeiss» №984557 axiolab E-re (Германия). Для всех маркеров отмечали локализацию ИГХ-окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Кроме того, отмечали конкретную структуру (слой) сетчатки (фоторецепторы, ганглиозный слой, биполярный и т.д.), фиксированную антителами.

ИГХ реакцию оценивали следующим образом: отрицательной считали реакцию при отсутствии специфического окрашивания клеток или при наличии ме-

нее 10% окрашенных клеток от всей площади в зоне просмотра. Слабо положительной считали реакцию в случае окрашивания от 10 до 30% клеток. Умеренно положительной считали реакцию в случае экспрессии маркера в 30-75% клеток. Экспрессию маркера более 75% клеток расценивали как выраженную реакцию, гиперэкспрессию — в случае интенсивной экспрессии маркеров в 100% клеток. Кроме того, фиксировали интенсивность окраски: +1 (слабая окраска), +2 (умеренная окраска), +3 (выраженная окраска), +4 (интенсивное окрашивание).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Иммуно картирование с широкой панелью моноклональных антител позволило выявить структуры глаза, окрашенные ИГХ-маркерами (рис. 1). Во всех тестируемых образцах сетчатки локализация и интенсивность окрашивания ИГХ-маркерами повторялись от случая к случаю. Однотипность результатов объяснялась одной стадией заболевания исследуемых глаз (терминальной), в связи с этим, результаты, представленные в сводной таблице 2, идентичны для всех изучаемых образцов.

Согласно представленным данным, сетчатка, как главный периферический воспринимающий отдел зрительного анализатора, окрашивалась практически всеми используемыми маркерами нейрональной дифференцировки (антителами к NSE, GFAP и S100), а также антителами к α -fodrin. Исключение составили антитела к MBP. Интенсивность ИГХ-реакции в различных

ее слоях и структурах варьировала и зависела от маркера.

Фоторецепторы

Наружные отделы фоторецепторов интенсивно окрашивались маркерами NSE (3-4+) и S100 (4+), но были негативны по отношению к GFAP и α -fodrin. Их внутренние отделы интенсивно прокрашивались антителами к S100 (4+), NSE (3-4+) и α -fodrin (3+), но были иммунонегативны по отношению к GFAP и MBP.

Наружная пограничная мембрана

Наружная пограничная мембрана сетчатки интенсивно окрашивалась маркерами NSE (4+), GFAP (4+), S100 (3+) и α -fodrin (4+). Наружный и внутренний ядерные слои были ИГХ-позитивны по отношению к маркерам нейрональной дифференцировки NSE (3+), GFAP (3+), S100 (3+) и α -fodrin (3+), но иммунонегативны по отношению к MBP. По сравнению с ядерными слоями, наружный и внутренний плексиформный слои более интенсивно окрашивались NSE (4+), и α -fodrin (4+), интенсивность ИГХ-реакции с GFAP и S100 была аналогичной ИГХ-реакции в ядерных слоях. Ганглиозные клетки интенсивно окрашивались антителами к S100 (4+), менее интенсивно — NSE (3+), GFAP (3+) и α -fodrin (3+), как и все предыдущие структуры сетчатки, сохраняли иммунонегативность по отношению к MBP. Слой нервных волокон интенсивно окрашивался маркерами NSE (3+), GFAP (3+), S100 (3+), ИГХ-реакция с α -fodrin была слабо положительной (1+). Сохранялась иммунонегативность по отношению к MBP. Внутренняя пограничная мембрана была ИГХ-позитивна по отношению к маркерам S100 (3+) и NSE (2+), умеренно (3+) окрашивалась АТ к α -fodrin, не окрашивалась маркерами MBP и GFAP. Цитоплазма отростков глиальных элементов зрительного нерва умеренно (2+) окрашивалась антителами к MBP, NSE, GFAP, S100 и более выражено (3+) окрашивалась АТ к α -fodrin.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что сетчатка человека состоит из трех иерархически организованных клеточных слоев: наружного ядерного слоя, представленного ядрами фоторецепторов (1 нейрон); внутреннего ядерного слоя, состоящего из биполярных клеток (2 нейрон) и слоя ганглиозных клеток (3 нейрон). Вполне очевидно (рис. 1), что ИГХ-профиль первого зрительного нейрона принципиально отличается от второго и третьего нейронов сетчатки. Свою принадлежность к тканям нейрональной дифференцировки палочки и колбочки демонстрируют иммунопозитивной реакцией с маркерами NSE и S100, но при этом они негативны к GFAP и основному белку миелина. Более того, различаются ИГХ-профили наружных и внутренних отделов

фоторецепторов. Заметим, принципиально, эти отделы различаются по функциональной нагрузке. Структура наружных сегментов эволюционно приспособлена к осуществлению фотохимических процессов. Внутренние сегменты сосредоточены на энергетическом обмене клетки. Морфологически этот сегмент палочек и колбочек характеризуется густым скоплением митохондрий, функционирование которых предполагает сохранность цитоскелета. Это объясняет экспрессию α -fodrin (пептид-регуляторного опорного цитоскелета) внутренними сегментами фоторецепторов и ее отсутствием в наружных сегментах.

Второй нейрон представлен биполярными клетками [25], составляющими внутренний ядерный слой. Каждый биполярный нейронит с помощью своих отростков-дендритов контактирует одновременно с несколькими фоторецепторами.

Тела третьих нейронов представлены крупными ганглиозными (мультиполярными) клетками и лежат в ганглиозном слое. Обычно, одна ганглиозная клетка (ганглиозный нейронит) контактирует с несколькими биполярными клетками.

Второй и третий нейроны имеют идентичный ИГХ-профиль: экспрессируют нейроспецифические белки-маркеры: NSE и S100. Их анатомо-функциональная сохранность возможна при целостности цитоскелета, в поддержании которого участвует, кроме GFAP, α -fodrin. Так же, как и первый нейрон, второй и третий нейроны зрительного анализатора не экспрессируют основной белок миелина (MBP).

Аксоны ганглиозных клеток формируют слой нервных волокон в сетчатке, затем, сближаясь, образуют ствол зрительного нерва и направляются в мозг. Заметим, эти аксоны также лишены миелиновой оболочки, что позволяет им обеспечить прозрачность сетчатки. Их ИГХ-профиль подтвердил отсутствие экспрессии MBP, положительную экспрессию NSE, S100, GFAP.

В иерархической организации зрительного пути — фоторецепторы, биполяры и ганглиозные клетки — выделяют два типа интернейронов: горизонтальные клетки, находящиеся в наружном плексиформном слое и амакриновые клетки — во внутреннем плексиформном слое. Горизонтальные клетки имеют синаптические контакты друг с другом и биполярными нейронитами, а также обратную связь с фоторецепторами. Амакриновые клетки, богатые нейромедиаторами, обладают синапсами с другими амакриновыми и ганглиозными клетками, а по системе обратной связи — с биполярными нейронитами.

Наружный и внутренний плексиформный слои сетчатки обладают идентичным ИГХ-профилем. Интернейроны, расположенные в них, подтверждают свою принадлежность к высоко дифференцированным нейрональным тканям позитивной экспрессией NSE, S100 и GFAP. Структура данных клеток зависит от при-

сутствия белка, контролирующего сохранность их цитоскелета — α -fodrin, поэтому они интенсивно его экспрессируют. Аксоны этих клеток «безмякотные», поэтому они ИГХ-негативны к основному белку миелина.

Известно, что опорный «скелет» сетчатки или ее архитектуру формируют клетки нейроглии. Они вытянуты радиально через всю ее толщу и образуют структурные ограничения — наружную и внутреннюю пограничные мембраны. Их роль состоит в осуществлении опорной, буферной и трофической функции. К клеткам нейроглии традиционно относят 4 вида: клетки Мюллера (КМ), астроциты, олигодендроциты, микроглию. Внеклеточное пространство занимают большие глиальные клетки Мюллера (МК), проходящие радиально через все слои — от фоторецепторов до стекловидной мембраны сетчатки. Их тела расположены во внутреннем ядерном слое, откуда простираются толстые и тонкие отростки в направлении к наружной и внутренней пограничным мембранам. МК — доминирующая популяция глиальных клеток сетчатки. Известно, что МК выполняют опорную, буферную, трофическую функции, играя важную роль в поддержании стабильности всех нейрональных функций в центральной нервной системе. Клетки Мюллера объ-

единены с нейронами в единую систему, определяя их участие в модулировании специфической функциональной активности.

Микроглия ограничена проксимальной сетчаткой до внутреннего плексиформного слоя включительно. Основная функция микроглии заключается в стимуляции макрофагов и обеспечении процессов фагоцитоза дегенерирующих нейронов сетчатки.

Астроциты чаще располагаются в слое нервных волокон (но могут быть локализованы и в других частях сетчатки). Тесно прилегая к ретинальным сосудам, они также облегают аксоны ганглиозных клеток. Полагают, что они принимают важную роль в гематоэнцефалическом и гематоофтальмическом барьере, содержат гликоген и могут обеспечивать нейроны глюкозой.

Доказаны тесные взаимодействия микроглии и астроглии в сетчатке в норме и в условиях ретинальной патологии.

Известно, что у приматов радиальная глия иммунореактивна к GFAP в самый активный период нейромиграции. В постнатальном периоде клетки радиальной глии на время останавливают митотическую активность, выполняя лишь роль направляющих для мигрирующих нейронов. Для поддержания строе-



РАЗ! ДВА! ТРИ! с Preloaded AquaFree



Желтые и бесцветные гидрофобные, асферические интраокулярные линзы с гепариновым покрытием и модифицированной гапстикой

Преимущества ИОЛ с гепариновым покрытием

- «Антиадгезивный» эффект между гапстикой и оптикой во время имплантации ИОЛ.
- При наличии гепаринового покрытия снижается эффект «налипания» клеток на оптику ИОЛ.
- Гепарин обладает противовоспалительным действием.
- ИОЛ AquaFree Preloaded предустановлена в одноразовую, инъекторную систему Assujet.
- Минимальный разрез 2,0 мм.
- Трехшаговая система имплантации позволяет провести все манипуляции по подготовке и имплантации в более короткое время и с большей безопасностью для хирурга и пациента.



* by mediceal
BEST TECHNOLOGY FOR SURGERY
SWISS TECHNOLOGY FOR SURGERY



Официальный представитель ООО «Эр Оптикс»

123458, г. Москва, ул. Твардовского, д. 8

Тел.: (495)780-92-55

info@r-optics.ru

www.r-optics.ru



ния и функции такой сложной структуры как сетчатка, требуются устойчивые, дифференцированные клетки поддержки. В нашем случае, когда в качестве объекта взяты глаза с терминальной глаукомой, клетки радiallyйной микроглии, расположенные в слое нервных волокон, иммунонегативны по отношению к MBP и дают слабую окраску с антителами к α -fodrin.

Глиальные клетки проводящего аппарата органа зрения, представленного зрительным нервом, умеренно экспрессировали MBP, NSE, S100, GFAP и выражено — α -fodrin. Антителами к S100 фиксировались 70% ядер и мембран олигодендроцитов зрительного нерва. Аксоны ганглиозных клеток, формирующие зрительный нерв, покрытые миелиновыми оболочками, окрашивались антителами к MBP (рис. 2).

Если перевести результаты проведенных нами ИГХ-исследований в русло практической офтальмологии, то их трактовка должна быть следующей: была проведена полноценная маркировка структур сетчатки, в которой все три вида зрительных нейронов сетчатки, аксоны, интернейроны, клетки микроглии получили ИГХ-профиль. Выявленные особенности ИГХ-профиля этих структур на глазах с терминальной стадией глаукомы позволяют считать, что эти маркеры могут быть полезны в серологической иммунодиагностике заболеваний сетчатки и зрительного нерва, оценке сохранности гематоофтальмического барьера. Вместе с тем, раскрываются возможности более точной детальной расшифровки серологических данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chekhonin V.P., Lebedev S.V., Blinov D.V., Turina O.I., Semenova A.V., Lazarenko I.P., Petrov S.V., Ryabukhin I.L., Rogatkin S.O., Volodin N.N. [Pathogenetic role of the permeability disorder of the blood-brain barrier to neurospecific proteins with perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system in newborns]. *Patogeneticheskaya rol' narusheniy pronitsaemosti gematoentsefalicheskogo bar'era dlya neyrospetsificheskikh belkov pri perinatal'nykh gipoksicheskikh narusheniyakh tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdennykh*. [Questions of gynecology, obstetrics and perinatology]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2004; 3: 50-61 (in Russ.).
2. Ilyenko L.I., Zubareva E.A., Kholodova I.N. [Modern approaches to diagnostics and treatment of hypoxic-ischemic CNS lesions in term infants of the first year of life]. *Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu gipoksicheskikh-ishemicheskikh povrezhdeniy TsNS u detey pervogo goda zhizni*. [Pediatrics]. *Pediatriya*. 2003; 2: 87-92 (in Russ.).
3. Goncharova O.V., Bakanov M.I., Mutalov A.G., Greshilov A.A., Dzhumagaziev A.A., Yusupova E.S. [Modern biochemical criteria of diagnosis of perinatal hypoxic CNS lesions in infants]. *Sovremennye biokhimicheskie kriterii diagnostiki perinatal'nykh gipoksicheskikh narusheniy TsNS*. [Russian pediatric journal]. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* 2007; 4: 13-18 (in Russ.).
4. Anand N., Stead L.G. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *Cerebrovascular Disease*. 2005; 20: 213-219.
5. Zovein A., Flowers-Ziegler J., Thamocharan S., Shin D., Sankar R., Nguyen K., Gambhir S., Devaskar S.U. Postnatal hypoxic-ischemia brain injury alters mechanisms mediating neuronal glucose transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 286: 273-282.
6. Yu-Wai-Man P., Griffiths P.G., Chinnery P.F. Mitochondrial optic neuropathies — disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2011; 30 (2): 81-114.
7. Tezel G., Yang X., Luo C., Kain A., Powell D., Kuehn M.H., Kaplan H.J. Oxidative stress and the regulation of complement activation in human glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010; 51 (10): 5071-5082.
8. Bambrick L., Kristian T., Fiskum G., Bambrick L. Astrocyte mitochondrial mechanisms of ischemic brain injury and neuroprotection. *Neurochemical Research*. 2004; 29: 601-608.
9. Lukyanova L.D. [Role of bioenergy disorders in the pathogenesis of hypoxia]. *Rol' bioenergeticheskikh narusheniy v patogeneze gipoksii*. [Pathological physiology and experimental therapy]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2004; 2: 2-11 (in Russ.).
10. Kann O, Kovacs R. Mitochondria and neuronal activity. *American Journal of Physiology — Cell Physiology*. 2007; 292: 641-657.
11. Yang J., Tezel G., Patil R.V., Romano C., Wax M.B. Serum autoantibody against glutathione S-transferase in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 1273-1276.
12. Kremmer S., Kreuzfelder E., Klein R., Bontke N., Henneberg-Quester K.B., Steuhl K.P. Antiphosphatidylserine antibodies are elevated in normal tension glaucoma. *Clin Exp Immunol*. 2001; 125: 211-215.
13. Ikeda Y., Maruyama I., Nakazawa M., Ohguro H. Clinical significance of serum antibody against neuron-specific enolase in glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol*. 2002; 46: 13-17.
14. Maruyama I., Ohguro H., Ikeda Y. Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against gamma-enolase found in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41: 1657-1665.
15. Tezel G, Edward DP, Wax M.B. Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117: 917-924.
16. Romano C., Barrett D.A., Li Z., Pestronk A., Wax M.B. Anti-rhodopsin antibodies in sera from subjects with normal-pressure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995; 36: 1968-1975.
17. Grus F.H., Joachim S.C., Bruns K., Lackner K.J., Pfeiffer N., Wax M.B. Serum autoantibodies to alpha-fodrin are present in glaucoma patients from Germany and the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47: 968-976.
18. Tezel G., Li L.Y., Patil R.V., Wax M.B. TNF-alpha and TNF-alpha receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001; 42: 1787-1794.
19. Wax M.B., Tezel G. Immunoregulation of RGC fate in glaucoma. *Experimental Eye Research*. 2009; 88: 825-830.
20. Surgucheva I., McMahan B., Ahmed F., Tomarev S., Wax M.B., Surguchov A. Synucleins in glaucoma: implication of gamma-synuclein in glaucomatous alterations in the optic nerve. *J Neurosci Res*. 2002; 68: 97-106.
21. Tezel G., Seigel G.M., Wax M.B. Autoantibodies to small heat shock proteins in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998; 39: 2277-2287.
22. Tezel G., Hernandez R., Wax M.B. Immunostaining of heat shock proteins in the retina and optic nerve head of normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118: 511-518.
23. Wax M.B. The case for autoimmunity in glaucoma. *Experimental Eye Research*. 2011; 93 (2): 187-190.
24. Junglas B., Kuespert S., Seleem A.A. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. *Am J Pathol*. 2012; 180 (6): 2386-2403.
25. Pascale A., Drago F., Govoni S. Protecting the retinal neurons from glaucoma: Lowering ocular pressure is not enough. *Pharmacological Research*. 2012; 66 (1): 19-32.

Разработка и экспериментальное обоснование эффективности методики локального субретинального введения ксеногенных стволовых клеток меченых магнитными частицами



Ю. А. Белый¹



А. В. Терещенко¹



С. А. Миргородская³



А. А. Темнов²

А. В. Семенов³, А. В. Ревещин⁴, Г. В. Павлова⁴, Н. Н. Куст⁴

¹ Калужский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Святослава Фёдорова, д. 5, г. Калуга, 248007, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Большая Сухаревская площадь д. 3; Москва, 129010, Россия

³ ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Бескудниковский бульвар д. 59а, Москва, 127486, Россия

⁴ Институт Биологии гена Российской Академии Наук, ул. Вавилова, д. 34/5, г. Москва, 119334, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 45–51

Цель – разработать методику локального субретинального введения ксеногенных стволовых клеток меченых магнитными частицами, и экспериментально обосновать ее эффективность. **Материал и методы.** В работе использована линия стволовых клеток HEK-293 GFP меченых магнитными частицами. Исследование проведено на 84 глазах 42 кроликов породы шиншилла в возрасте 6 месяцев весом от 2,5 до 3,5 кг. Все правые глаза были опытными (42 глаза), левые (42 глаза) – контрольными. В опытной группе к склере подшивали комплекс полимерного эластичного магнитного имплантата (ПЭМИ) с лазерным зондом, проводили срединную витрэктомию и с помощью специально разработанного дозатора вводили HEK-293 GFP под сетчатку. В группе контроля ПЭМИ с лазерным зондом не фиксировали. В сроки 1, 3, 5, 7, 14 суток и 1 месяц проводили биомикроскопию, офтальмоскопию глазного дна с фотографированием, ультразвуковое офтальмосканирование, оптическую когерентную томографию (ОКТ), компьютерную томографию (КТ), морфологическое исследование (крио-гистологические срезы). **Результаты.** По данным биомикроскопии в сроки наблюдения до 3 суток имела место инъекция сосудов в зоне операции. По данным офтальмоскопии, ультразвукового исследования в 1-е сутки визуализировалась локальная отслойка сетчатки в зоне введения клеток, которая не наблюдалась в дальнейшие сроки наблюдениями. По данным КТ подтверждено место расположения ПЭМИ. По данным морфологического исследования доказано, что в опытной группе клетки располагаются в субретинальном пространстве в сроки до 14 суток, а в группе контроля – только до 3 суток. **Выводы.** Разработанный хирургический способ дает возможность контролировать введение клеток в субретинальное пространство, снижает риск повреждения тканей и выхода клеток в полость стекловидного тела. Предложенная методика позволяет осуществить фиксацию клеточного материала в месте его локального введения и дает возможность прогнозирования движения клеток.

Ключевые слова: стволовые клетки, магнитные частицы, субретинальное введение.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

ВВЕДЕНИЕ.

Проблема восстановления функции необратимо поврежденных органов и тканей путем трансплантации органов и клеток разрабатывалась на протяжении все-

го XX века. В результате многочисленных исследований и наблюдений стало очевидным, что с помощью методов клеточной трансплантации появляется возможность возмещения отсутствующих клонов специализи-

Development and experimental basis of local subretinal technique of xenogenic's injection stem cells labelled by magnetic perticles

Yu. A. Belyy¹, A. V. Tereshchenko¹, S. A. Mirgorodskaya³, A. A. Temnov², A. D. Semenov³, A. V. Revishchin⁴, G. V. Pavlova⁴, N. N. Hust⁴

¹ Haluga branch of FSBI «IRTC «Eye microsurgery» named after Academician S. N. Fedorov» of the Russian Public Health Ministry, 1 Haluga Branch of the Federal State Budget Establishment «the Interbranch Scientific-Technical Complex «Eye microsurgery» named after academician Fedorov», St. named Svjatoslav Fjodorov, 5, Haluga, 248007, Russia; ² Research Institute of Emergency Care named after N. V. Sklifosofsky, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square; Moscow, 129010, Russia; ³ FSBI «IRTC «Eye microsurgery» named after Academician S. N. Fedorov» of the Russian Public Health Ministry, Beskudnikovskiy Boul. 59a, Moscow, 127486, Russia; ⁴ Institute of gene biology of Russian Academy of Sciences, 34/5, Vavilova St., Moscow, 119334, Russian Federation

SUMMARY

Purpose: is to develop a technique for local subretinal injection of xenogeneic stem cells labeled with magnetic particles and to prove experimentally its effectiveness. **Material and methods:** We used a line of stem cells HEK-293 GFP, labeled with magnetic particles. The study was made on 84 eyes of 42 chinchilla rabbits 6 months of age, the weight were from 2.5 to 3.5 kg. All right eyes were experimental (42 eyes) and all left eyes (42 eyes) were the control group. In the experimental group we used original complex of polymer elastic magnetic implant (PEMI) with laser probe and fixed it to the sclera, then we made a median vitrectomy and injected HEK-293 GFP under the retina using a specially designed dispenser. In the control group PEMI was not fixed. We examined animals using biomicroscopy, ophthalmoscopy, ultrasound scanning, optical coherence tomography (OCT), computer tomography (CT), morphological study (cryo-histological sections) in 1, 3, 5, 7, 14 day and 1 month after surgery. **Results:** According the results of biomicroscopy in observation periods up to 3 days the vascular injection was visualized in the area operation. According the results of ophthalmoscopy and ultrasound scanning in 1 day the local retinal detachment was visualized in the area of local injection of the stem cells, which was not visualized in terms of further observations. CT helped us to confirm the local place of PEMI fixation. The morphological study results showed that cells were located in the subretinal space up to 14 days in the experimental group, and only up 3 days in the control group. **Conclusion:** The suggested surgical technique enables to control the injection of cells into the subretinal space, reduces the risk of tissue damage and exit cells in the vitreous space. The suggested methodology allows the fixing of the cellular material in the local place of the injection and enables to predict cells's movement.

Keywords: stem cells, magnetic particles, subretinal injection.

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 3. — P. 45–51

рованных клеток в поврежденных органах и увеличения пула функционирующих клеток. Стволовые клетки также способствуют активизации в сохранившихся клетках поврежденного органа собственного резерва регенерации и пролиферации [1,2].

В офтальмологии еще в 1959 году трансплантированы части сетчатки. Эти части, помещаемые в глазные среды, не погибали сразу, но и не интегрировались в сетчатку реципиента [3]. Затем были проведены эксперименты по исследованию возможности встраивания стволовых клеток в слои сетчатки и дифференцировки их в фоторецепторы [4,5,6]. В 1998 г. было доказано, что трансплантированные в стекловидное тело экспериментальных животных стволовые клетки мигрируют, встраиваются в слои сетчатки, дифференцируются по нейрональному типу, формируют многочисленные отростки, идентичные нормальным аксонам, а в отдельных случаях аксоны введенных клеток про-

растают в зрительный нерв [7]. Помимо этого, стволовые клетки применяли при травматических повреждениях и органических заболеваниях сетчатки экспериментальных животных. Исследовано влияние стволовых клеток на функциональное состояние и степень выраженности дегенеративных изменений в сетчатке крыс линии Campbell [8], при токсическом поражении зрительного нерва [9], при лечении частичной атрофии зрительного нерва [10]. Авторы показали, что стволовые клетки оказывают выраженное стабилизирующее влияние на процессы дегенерации, на органические изменения и краткосрочно улучшают функции сетчатки, что подтверждено методами ЭРГ. Однако все авторы описывают сложность визуализации клеток в экспериментах *in vivo* после трансплантации, а также на кратковременность эффекта, что связано с затруднением фиксации клеток в месте введения и их миграцией в другие отделы глаза.

Предложены различные способы введения стволовых клеток при патологии сетчатки и зрительного нерва: внутривенное, субконъюнктивальное, субтеноновое, парабулбарное, интравитреальное, супрахориоидальное, введение в канал, образованный после радиальной оптической нейротомии. Преимущество отдается методу субретинального введения в связи с возможностью максимального приближения к месту повреждения. Однако, к сожалению, субретинальный способ введения клеток является достаточно травматичным и также не исключает миграции клеток.

В настоящее время популярным направлением становится использование магнитных технологий с целью фиксации стволовых клеток в месте их введения. Впервые с этой целью стволовые клетки, с введенными в них магнитными наночастицами, использованы для движения стволовых клеток при внутривенном введении по направлению к области печени. Для этого у крыс в проекции печени размещали внешний магнит, который «притягивал» введенные внутривенно клетки, где они в итоге и депонировались [11, 12]. Кроме того, стволовые клетки, с введенными в них магнитными наночастицами, использовали для подведения к месту повреждения сосудов и сердца [13, 14].

В офтальмологии магнитные технологии с целью фиксации клеточного материала до настоящего времени не использовались.

Цель настоящего исследования состояла в разработке методики локального субретинального введения ксеногенных стволовых клеток меченых магнитными частицами и экспериментальном обосновании ее эффективности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

В работе использована линия стволовых клеток HEK-293 GFP (human embryonic kidneys), полученная из клеток почки эмбриона человека, выращенная в культуре ткани и трансфицированная GFP плазмидой и сокультивированная с магнитными частицами Dynobeads ($d = 2,8$ мкм).

Исследование *in vivo* проведено на 84 глазах 42 кроликов породы шиншилла в возрасте 6 месяцев весом от 2,5 до 3,5 кг. Все правые глаза были опытными (42 глаза), а левые (42 глаза) — контрольными. Кроликам в оба глаза за 30 минут до операции в конъюнктивальную полость инстиллировали 1-2 капли 1% раствора атропина и 10% раствора мезатона для достижения медикаментозного мидриаза. Наркоз осуществляли с помощью внутримышечного введения 1% раствора гексенала из расчета 0,5 мл на 1 кг веса животного. Общее обезболивание дополняли трехкратной инстилляцией в конъюнктивальную полость 0,4% раствора инокаина. Перед операцией всем кроликам проводили промывание конъюнктивальной полости раствором фурацилина 1:5000. Имобилизацию животных осуществляли путем тугого бинтования.

В опытной группе (42 глаза) после установки блефаростата, отступя 3 мм от лимба, с помощью конъюнктив-

альных ножниц в нижнем сегменте проводили разрез конъюнктивы и теноновой оболочки протяженностью 10 мм. Далее выделяли нижнюю прямую мышцу, брали ее на шов-держалку, затем в 7-ми мм от лимба подшивали комплекс полимерного эластичного магнитного имплантата (ПЭМИ) толщиной 0,35 мм, диаметром 4 мм, напряженностью магнитного поля 5,0 мТл с лазерным зондом. В 3-х мм от лимба в верхнем и верхненаружном сегменте устанавливали три порта 25G в проекции плоской части цилиарного тела, фиксировали инфузионную систему, световод, витреотом, проводили срединную витректомию. Суспензию объемом 0,02 мл, содержащую стволовые клетки ($n \sim 6000$), меченые магнитными частицами, вводили субретинально при помощи специально разработанного устройства для дозирования с иглой 25G, на конце которой расположена изогнутая канюля 41G с заточенным нижним краем. Для предотвращения выхода клеток через ретинотомическое отверстие, сразу после их введения в витреальную полость вводили газоздушную смесь в количестве 0,3-0,4 мл. По завершении эксперимента лазерный зонд обрезали на уровне полимерного эластичного магнитного имплантата. На склеротомические отверстия и конъюнктиву накладывали шов Coated Vicryl 8-0 (Ethicon).

В группе контроля (42 глаза) хирургическое введение стволовых клеток субретинально проводили без фиксации полимерного эластичного магнитного имплантата с лазерным зондом.

Всем экспериментальным животным в послеоперационном периоде через 3 часа, 1, 3, 5, 7, 10, 14 суток, 1 месяц выполняли биомикроскопию, офтальмоскопию глазного дна с фотографированием, ультразвуковое офтальмосканирование, оптическую когерентную томографию (ОКТ), компьютерную томографию (КТ), морфологическое исследование (крио-гистологические срезы).

РЕЗУЛЬТАТЫ.

По результатам биомикроскопии в сроки наблюдения 1-3 суток в обеих группах отмечена инъекция яблочки в зоне проведения хирургического вмешательства, которая проходила к 5-м суткам, на всех сроках наблюдения швы конъюнктивы и склеротомических отверстий были адаптированы, оптические среды прозрачны, воспалительных явлений не отмечено.

По результатам офтальмоскопии на 1-е сутки во всех глазах опытной и контрольной групп визуализировалась локальная отслойка сетчатки в зоне введения клеток, дефект сетчатки и сосудистой оболочки. К 3-м суткам отслойка сетчатки не визуализировалась, но дефект сетчатки и сосудистой оболочки сохранялся. В дальнейшие сроки наблюдения было сложно визуализировать место локального введения клеток.

По данным ультразвукового исследования во всех глазах опытной и контрольной групп на 1 сутки визуализировалась локальная отслойка сетчатки высо-

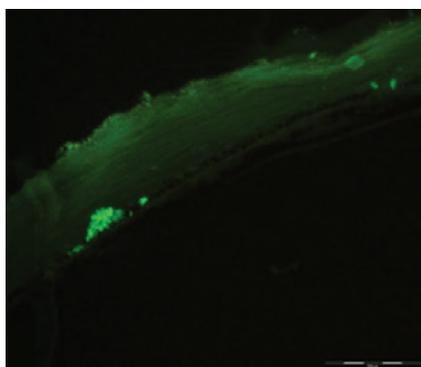


Рис. 1. Микроскопия в режиме флуоресценции, оптимальном для зеленого флуоресцентного белка. Увеличение $\times 4$. Опыт. 1 сутки. Клетки HEK-293 GFP под сетчаткой

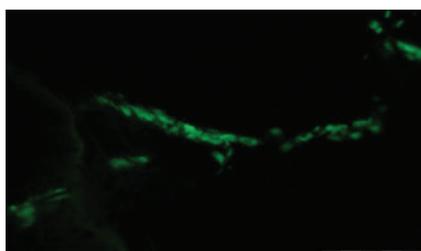


Рис. 2. Микроскопия в режиме флуоресценции, оптимальном для зеленого флуоресцентного белка. Увеличение $\times 10$. Контроль. 1 сутки. Клетки HEK-293 GFP в полости стекловидного тела

той 1,0-1,4 мм, которая к 3-м суткам уменьшилась до 0,4-0,7 мм, а к 5-м сутками — не визуализировалась. Во все сроки наблюдения в обеих группах визуализировалась мелкодисперсная взвесь в стекловидном теле, а в опытной группе — эхо-тень от магнита.

Результаты ОКТ были непоказательными из-за затруднительной визуализации зоны локального субретинального введения суспензии стволовых клеток. Возможно, это было связано с частичным помутнением оптических сред и особенностями анатомического строения глаза кролика. Было принято решение данными ОКТ пренебречь.

По данным КТ во всех случаях выявлено расположение ПЭМИ в правом ретробульбарном пространстве в нижнелатеральном квадранте, левые орбиты были интактны, патологических очагов не выявлено.

По данным флуоресцентной микроскопии криосрезов энуклеиро-

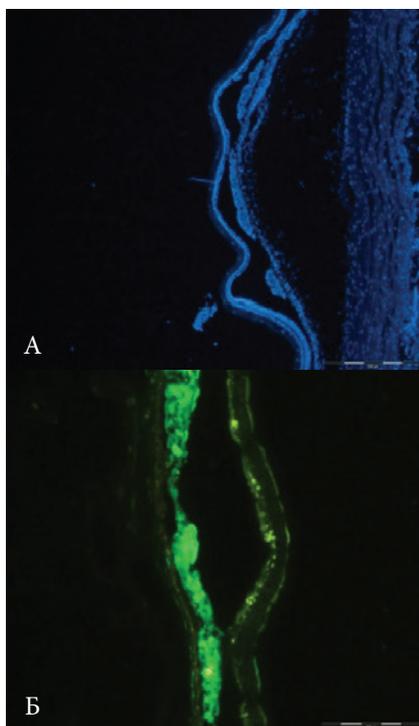


Рис. 3. Микроскопия в режиме флуоресценции, оптимальном для зеленого флуоресцентного белка. Увеличение $\times 4$ (А), $\times 10$ (Б). Опыт. 3 сутки. Окраска среза бисбензимидами для визуализации ядер живых клеток (А). Группы клеток HEK-293 GFP, расположенных субретинально

ванных глазных яблок в первые сутки во всех 6-ти глазах опытной группы клетки HEK-293 GFP располагались в месте их введения под сетчаткой. В стекловидном теле и других структурах глаза они не были обнаружены (рис. 1). Во всех глазах группы контроля были найдены единичные клетки или группы клеток HEK-293 GFP в полости стекловидного тела, не связанные с другими структурами глаза (рис. 2).

На 3-и сутки во всех глазах опытной группы клетки HEK-293 GFP располагались также в месте введения под сетчаткой. При добавлении на срезы красителя бисбензимида, окрашивающего ядра живых клеток, доказано, что клетки, находящиеся под сетчаткой, являются живыми (рис. 3 А-В). В группе контроля в 3-х глазах из 6-ти в полости стекловидного тела обнаружены скопления клеток HEK-293 GFP, не связанные с другими структурами глаза, в остальных

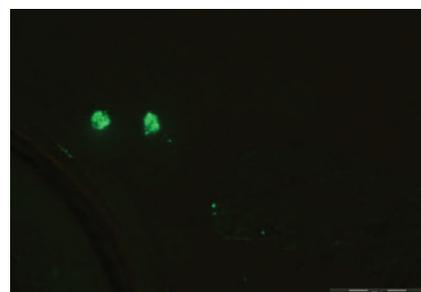


Рис. 4. Микроскопия в режиме флуоресценции, оптимальном для зеленого флуоресцентного белка. Увеличение $\times 4$. Контроль. 3 сутки. Клетки HEK-293 GFP в полости стекловидного тела

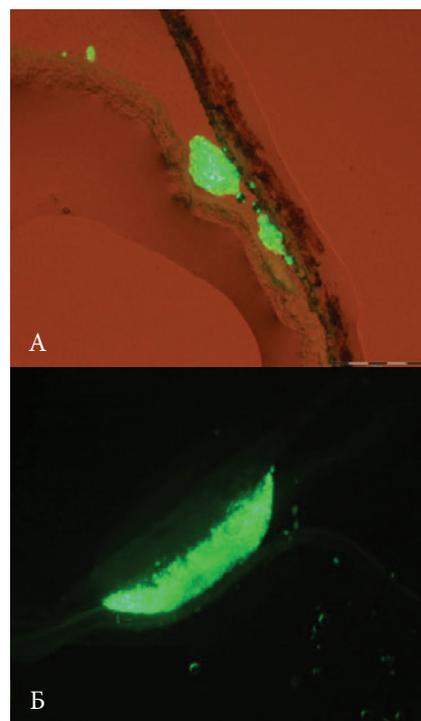


Рис. 5. Микроскопия в режиме флуоресценции, оптимальном для зеленого флуоресцентного белка (Б), в проходящем свете (А). Увеличение $\times 4$. Опыт. 7 сутки (А), 14 сутки (Б). Клетки HEK-293 GFP расположены субретинально

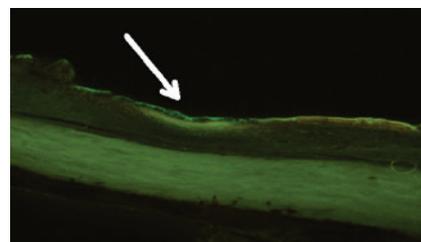


Рис. 6. Микроскопия в режиме флуоресценции, оптимальном для зеленого флуоресцентного белка. Увеличение $\times 10$. Опыт. 1 месяц. Флуоресценция в месте фиксации ПЭМИ (указано стрелкой)

3-х глазах клетки НЕК-293 GFP обнаружены не были (рис. 4).

В сроки наблюдения 5, 7, 10, 14 суток в опытной группе клетки НЕК-293 GFP также располагались в месте их введения, но количество клеток снижалось на каждом последующем сроке наблюдения (рис. 5 А-В). К 1 месяцу клетки обнаружить не удалось ни в одном случае, но во всех 6-ти глазах имела место присклеральная флюоресценция в зоне подшивания ПЭМИ (рис. 6). В группе контроля в сроки наблюдения 5, 7, 10, 14 суток и 1 месяц клетки не визуализировались.

ОБСУЖДЕНИЕ.

В настоящее время для восстановления поврежденных органов и тканей наиболее перспективным направлением являются клеточные технологии [1, 8, 11,13]. В офтальмологических экспериментальных работах трансплантация стволовых клеток также доказала свою эффективность при травматических и дегенеративных заболеваниях сетчатки и зрительного нерва [3, 6, 7, 12]. Однако исследователи столкнулись с проблемой кратковременности эффекта в связи с выраженной миграцией трансплантированного материала в другие отделы глаза и травматизацией окружающих тканей при проведении хирургических вмешательств. Поэтому актуальным вопросом является разработка технологии фиксации клеточного материала в зоне его локальной трансплантации с наименьшей травматизацией тканей во время операции.

В нашей работе мы использовали клеточную линию НЕК-293 в связи с легкостью ее получения, культивирования и со-культивирования с магнитными частицами и возможностью провести трансфекцию GFP-плазмидой. Это давало неоспоримое преимущество при проведении флюоресцентной микроскопии криогистологических срезов.

Для введения клеточной суспензии в субретинальное пространство нами было разработано специальное устройство, которое обеспечивало деликатное введение клеток с минимальной травматизацией окружающих тканей и с возможностью точного дозирования вводимой суспензии.

Для интраоперационной диафаноскопии с целью точного определения места и последующего контролируемого локального введения стволовых клеток мы использовали ПЭМИ с лазерным зондом оригинальной конструкции. Мы также модифицировали хирургический способ введения стволовых клеток субретинально, проводя срединную витректомию и заполняя витреальную полость после введения клеток газо-воздушной смесью, это позволило нам избежать выхода клеток из субретинального пространства в полость стекловидного тела.

В результате проведенных клинических исследований доказано, что предложенная методика является микроинвазивной: в сроки от 3-х до 5-ти суток послеопе-

Ю. А. Белый и др.
Разработка и экспериментальное...

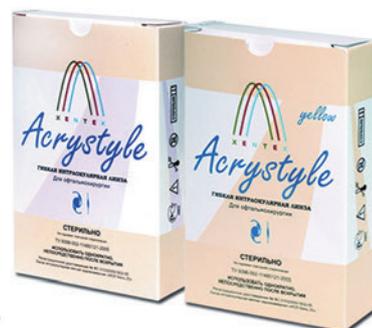


ООО «Трансконтакт»
и группа компаний
КСЕНТЕК

ООО «Трансконтакт» (495) 605-39-38
ООО «Дубна-Биофарм» (495) 909-03-53

ACRYSTYLE

Мягкие
интраокулярные
линзы



КСЕНОПЛАСТ

Коллагеновый
антиглаукоматозный дренаж
и материалы для
склеропластики



ОКВИС

Протектор
тканей глаза –
глазные капли



ЛОКОЛИНК

Аппарат для
фототерапии
роговицы
методом
локального
кросслинкинга



❁ **БИОСОВМЕСТИМОСТЬ**

❁ **БЕЗОПАСНОСТЬ**

❁ **ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

рационного периода локальной отслойки сетчатки в месте введения клеток уже не отмечено, воспалительных явлений и интраоперационных осложнений ни в одном случае выявлено не было. Данные морфологического исследования демонстрируют, что предложенная методика позволяет осуществить фиксацию клеточного материала в месте его локального введения сроком до 14 дней и дает возможность прогнозировать движение клеток. Отсутствие клеток в зоне введения через 1 месяц мы связываем с иммунным ответом на ксеногенные стволовые клетки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Предложенная оригинальная методика локального субретинального введения стволовых клеток меченых магнитными частицами является эффективным способом фиксации материала в зоне введения. Данная технология может стать основой для изучения механизмов воздействия стволовых клеток на очаг повреждения, разработки новых перспективных стратегий в офтальмологии, а также открыть новые возможности стволовых клеток в качестве средств нейропротекции или альтернативных терапевтических приемов при лечении различной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Ehnert S., Glanemann M., Schmitt A., Vogt S., Shanny N., Nussler N.C., Stockle U., Nussler A. The possible use of stem cells in regenerative medicine: dream or reality? *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 985-997.
- Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е. Клеточная трансплантация – перспективное направление регенерационной медицины. Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. М.: 2009.
- Royo P., Quay W. Retinal transplantation from fetal to maternal mammalian eye. *Growth.* 1959; 23: 313-336.
- Chacko D.M., Das A.V., Zhao X., James J., Bhattacharya S., Ahmad I. Transplantation of ocular stem cells: the role of injury in incorporation and differentiation of grafted cells in the retina. *Vision Res.* 2003; 43 (8): 937-946.
- Mears A., Kondo M., Swain P. et al. Nrl is required for rod photoreceptor development. *Nature Genet.* 2001; 29: 447-452.
- Silvermann M.S., Hughes S.E. Photoreceptor transplantation in inherited and environmentally induced retinal degeneration: anatomy, immunohistochemistry and function. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989; 314: 687-704.
- Takahashi M., Palmer T.D., Takahashi J., Gage F.H. Widespread integration and survival of adult-derived neural progenitor cells in the developing optic retina. *Mol. Cell Neurosci.* 1998; 12 (6): 340-348.
- Тахчиди Х.П., Гаврилова Н.А., Комова О.Ю. и др. Влияние стволовых/прогениторных клеток на функциональное состояние и степень выраженности дегенеративных изменений сетчатки у крыс линии Campbell. *Офтальмохирургия.* 2010; 3: 33-38.

- Беляковский П.В., Позняк Н.И., Лобанок Е.С. Применение эмбриональных стволовых клеток и факторов роста стволовых клеток (stem cell factor, lif) при токсическом поражении зрительного нерва у кроликов. *Рецепт.* 2009; 12: 156-161.
- Ромашченко А.Д., Ковалев А.В. Способ лечения атрофии зрительного нерва посредством трансплантации аутологичных стволовых клеток. Официальный бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам – Патент 2428956. 2009; 26: 8.
- Arbab A.S., Jordan E.K., Wilson L.B., Yocum G.T., Lewis B.K., Frank J.A. In vivo trafficking and targeted delivery of magnetically labeled stem cells. *Hum Gene Ther.* 2004; 15 (4): 351-360.
- Song M., Kim Y., Kim Y., Roh J., Kim S., Yoon B. Using a neodymium magnet to target delivery of ferumoxide-labeled human neural stem cells in a rat model of focal cerebral ischemia. *Hum. Gene Ther.* 2010; 21 (5): 603-610.
- Kyrtatos P., Lehtolainen P., Junemann-Ramirez M., Garcia-Prieto A., Price A., Martin J., Gadian D., Pankhurst Q., Lythgoe M. Magnetic tagging increases delivery of circulating progenitors in vascular injury. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2 (8): 794-802.
- Leong W., Tay C., Yu H., Li A., Wu S., Duc D., Lim C., Tan L. Thickness sensing of hMSCs on collagen gel directs stem cell fate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 401 (2): 287-292.

REFERENCES

- Ehnert S., Glanemann M., Schmitt A., Vogt S., Shanny N., Nussler N.C., Stockle U., Nussler A. The possible use of stem cells in regenerative medicine: dream or reality? *Langenbecks Arch Surg.* 2009; 394: 985-997.
- Onishchenko N.A., Krashenninikov M.E. [Cell transplantation – a promising direction of regenerative medicine]. *Kletchnaja transplantacija – perspektivnoe napravlenie regeneracionnoj mediciny.* Moscow, 2009. (in Russ.).
- Royo P., Quay W. Retinal transplantation from fetal to maternal mammalian eye. *Growth.* 1959; 23: 313-336.
- Chacko D.M., Das A.V., Zhao X., James J., Bhattacharya S., Ahmad I. Transplantation of ocular stem cells: the role of injury in incorporation and differentiation of grafted cells in the retina. *Vision Res.* 2003; 43 (8): 937-946.
- Mears A., Kondo M., Swain P. et al. Nrl is required for rod photoreceptor development. *Nature Genet.* 2001; 29: 447-452.
- Silvermann M.S., Hughes S.E. Photoreceptor transplantation in inherited and environmentally induced retinal degeneration: anatomy, immunohistochemistry and function. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989; 314: 687-704.
- Takahashi M., Palmer T.D., Takahashi J., Gage F.H. Widespread integration and survival of adult-derived neural progenitor cells in the developing optic retina. *Mol. Cell Neurosci.* 1998; 12 (6): 340-348.
- Takhchidi Kh.P., Gavrilova N.A., Komova O.Yu. et al. [Influence of stem/progenitor cells on functional status and level of degenerative changes of the retina in Campbell rats]. *Vlijanie stvolovyh/progenitornyh kletok na funkcional'noe sostojanie i stepen' vyrazhennosti degenerativnyh izmenenij setchatki u krys linii Campbell.* [Oph-

- thalmosurgery]. *Oftal'mohirurgija* 2010;3:33-38. (in Russ.).
- Beljakovskij P.V., Poznjak N.I., Lobanok E.S. [Application of embryonic stem cells and stem cell growth factors (stem cell factor, lif) in toxic damage of the optic nerve in rabbits]. *Primenenie jembrional'nyh stvolovyh kletok i faktorov rosta stvolovyh kletok (stem cell factor, lif) pri toksicheskom porazhenii zritel'nogo nerva u krolikov.* [Magazine Prescription], *Recept* 2009; 12: 156-161. (in Russ.).
- Romashchenko A.D., Kovalev A.V. [A method for treating optic atrophy by autologous stem cell transplantation]. *Sposob lechenija atrofii zritel'nogo nerva posredstvom transplantacii autologichnyh stvolovyh kletok.* *Official'nyj bjulleten' Rossijskogo agentstva po patentam i tovarnym znakam Patent 242895.* [Official bulletin of the Russian Agency for Patents and Trademarks], 2009; 26: 8. (in Russ.).
- Arbab A.S., Jordan E.K., Wilson L.B., Yocum G.T., Lewis B.K., Frank J.A. In vivo trafficking and targeted delivery of magnetically labeled stem cells. *Hum Gene Ther.* 2004; 15 (4): 351-360.
- Song M., Kim Y., Kim Y., Roh J., Kim S., Yoon B. Using a neodymium magnet to target delivery of ferumoxide-labeled human neural stem cells in a rat model of focal cerebral ischemia. *Hum. Gene Ther.* 2010; 21 (5): 603-610.
- Kyrtatos P., Lehtolainen P., Junemann-Ramirez M., Garcia-Prieto A., Price A., Martin J., Gadian D., Pankhurst Q., Lythgoe M. Magnetic tagging increases delivery of circulating progenitors in vascular injury. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2 (8): 794-802.
- Leong W., Tay C., Yu H., Li A., Wu S., Duc D., Lim C., Tan L. Thickness sensing of hMSCs on collagen gel directs stem cell fate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 401 (2): 287-292.

ДИСФУНКЦИЯ МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ и СИНДРОМ «СУХОГО ГЛАЗА» Современные подходы к лечению^{1, 2, 3}

1. Гигиена век: теплые компрессы и массаж



СИСТЕЙН® Салфетки для век
Гипоаллергенные и успокаивающие
для чувствительных глаз



2. Искусственные слезы



СИСТЕЙН® БАЛАНС
Восстанавливает и стабилизирует
липидный слой слезной пленки⁴

3. Антибиотики, противовоспалительные препараты

4. Биологически активные добавки с Омега-3 ПНЖК*



СИСТЕЙН ВИТАМИН
Омега-3 ПНЖК* нормализует функцию мейбомиевых желез
и улучшает свойства липидного слоя^{2, 5}

* ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты)

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Систейн®



№ ФСЗ 2009/03787 от 18 марта 2009 № ФСЗ 2009/05172 от 24 сентября 2009 № ФСЗ 2012/13526 от 27 декабря 2012 № ФСЗ 2011/10489 от 8 сентября 2011 № ФСЗ 2012/11762 от 20 марта 2012 ТС № RU Д-US. A946.B.59756 от 6 июня 2013 № RU.77.99.57.003.E.009771.12.13 от 9 декабря 2013

Больше, чем просто защита

Alcon®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников
Июнь 2014 RUS145YSF015. Одобрение действительно до июня 2015 г.

1. Американская Академия Офтальмологии. Роговицы/Болезни Глазной Поверхности. Руководства предпочтительной практики. Блефариты. Сан-Франциско, КА: Американская Академия Офтальмологии; 2013. Доступно на: <http://www.aaopt.org/prp>. 2. Р. Нараян. Случаи из практики лечения «сухого глаза». Современная оптометрия №6 2014. 3. К.К.Николс, Г.Н.Фуулкс, А.Д. Брон и соавт. Международная Рабочая Группа по исследованию дисфункции мейбомиевых желез: краткий обзор. Инвестигтив Офтальмологии & ВизуалСайнс, Спец. издание 2011, Изд. 52, № 4. 4. Корб Д., Блэжки С., Медоу Д., Кристенсен М., Тодор М. Оценка повышения стабильности слезной пленки благодаря искусственной слезе на основе двухфазной эмульсии. Представлен на собрании Общества по Слезной пленке и глазной поверхности. Сентябрь 2010; Флоренция, Италия. 5. Баргава Р. и соавт. Рандомизированное контролируемое исследование омега-3 жирных кислот при синдроме «сухого глаза» Инт Д Офтальмол 2013; 6 (6): 811-816.

Компьютерная томография в выборе тактики лечения детей с нарушением слезоотведения



М. Е. Валявская



А. В. Овчинникова



Е. Ю. Маркова

П. С. Рогаткин

ГБУЗ г. Москвы Морозовская ДГКБ, Департамент здравоохранения г. Москвы, Мытная, 24, Москва, 119049, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 52–55

Недоступность слезных органов для прямого осмотра затрудняет диагностику их патологических изменений, особенно, у детей младшего возраста. В решении этой проблемы неоценимую помощь может оказать современный метод обследования – мультиспиральная компьютерная томография (КТ). Однако в педиатрической практике этот метод обследования используется редко. Проанализированы результаты КТ с контрастированием слезоотводящих путей у 37 детей (41 глаз) с нарушением слезоотведения – локальным нарушением проходимости на разных уровнях (20 глаз), посттравматическими изменениями слезоотводящих путей (8 глаз) и объемными образованиями (4 глаза). Ультравист был выбран нами в качестве контрастного вещества в связи с тем, что этот препарат обладает вязкостью и рН, близкими по составу к слезной жидкости, отличается низкой токсичностью и хорошо переносится пациентами, что крайне важно для нашего контингента больных. Показанием к проведению обследования стали непроходимость носослезного протока; сочетанные травматические повреждения слезоотводящей системы и окружающих тканей; сопутствующая ЛОР-патология; новообразования области слезного мешка. Мультиспиральная КТ позволила выявить не только причину и уровень обструкции слезоотводящих путей, но и показать их взаимоотношения с окружающими тканями. Уточненная диагностика слезоотводящей системы с помощью мультиспиральной КТ обеспечила патогенетическую направленность корректирующего лечения, повышая его эффективность. В результате проведенного лечения у всех детей удалось добиться восстановления слезоотведения. Обнаружено, что ЛОР-патология, сопутствующая нарушениям слезоотведения у детей, играет существенную роль в прогнозе предстоящего оперативного лечения, а ее предоперационная или одномоментная коррекция повышает эффективность вмешательства. Применение для контрастирования слезных путей водорастворимого препарата Ультравист является безопасным и сокращает время проведения обследования. На наш взгляд, особую роль в достоверной интерпретации полученных результатов сыграла трехмерная реконструкция изображения, которую обеспечивает мультиспиральная КТ.

Ключевые слова: слезоотведение, компьютерная томография, дети

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

ENGLISH

Computed tomography in treatment decision making in children with lacrimal drainage disorders

M. E. Valyavskaya, A. V. Ovchinnikova, E. Yu. Markova, P. S. Rogatkin

SUMMARY

The impossibility of lacrimal apparatus direct examination impedes the diagnostics of its disorders, particularly in younger children. Modern diagnostic technology, multi-spiral computed tomography (CT), can help to resolve this problem. However, this method is rarely used in pediatrics. Contrast-enhanced CT of lacrimal ducts was performed in 37 children

(41 eyes) with lacrimal drainage disorders (local obstruction on various levels, n = 20; posttraumatic changes, n = 8; tumors, n = 4). Ultravist was used as a contrast since its viscosity and pH are similar to tear. Additionally, this agent has low toxicity and good tolerability (these characteristics are of great value for this age group). The indications were nasolacrimal duct obstruction; associated lacrimal ducts and surrounding tissues trauma; concomitant ear, nose, and throat problems; lacrimal sac tumors. Multi-spiral CT identified the cause and the level of lacrimal ducts obstruction as well as the relationship between the ducts and surrounding tissues. Detailed lacrimal ducts examination by multi-spiral CT provided pathogenically relevant treatment thus increasing its efficacy. The treatment restored tear drainage in 100% of children. Ear, nose, and throat problems that accompany lacrimal drainage disorders affects the outcome of forthcoming surgery. Their pre- or intraoperative treatment increases the efficacy of the procedure. Water-soluble contrast, Ultravist, is safe and decreases exam time. Multi-spiral CT provides 3 D image reconstruction which is of great importance for data interpretation.

Keywords: tear drainage, computed tomography, children.

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article.
The authors declare that there are no conflicts of interest.

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No3. — P. 52–55

Невозможность прямого осмотра слезных органов создает серьезные трудности в диагностике их патологических изменений, особенно, у детей младшего возраста. Наиболее современным методом, расширяющим наши представления о невидимых глазом структурах и об особенностях их топографических взаимоотношений, служит мультиспиральная компьютерная томография. Такое обследование дает возможность не только установить, на каком участке имеется стриктура или облитерация, оценить состояние слезного мешка, но и получить представление о взаимоотношениях слезоотводящих путей с соседними костными образованиями и мягкими тканями (1, 2, 3), а трехмерное изображение облегчает интерпретацию полученных результатов (1, 4, 5). Особое значение обследование приобретает при сочетании нарушений слезоотведения с ЛОР-патологией, челюстно-лицевыми опухолями и травмами костей лица (6, 7, 8).

Компьютерную томографию достаточно широко используют в дакриологии у взрослых, но применение методики в педиатрической практике пока ограничено.

Цель работы: оценить информативность мультиспиральной компьютерной томографии при патологии слезоотводящей системы у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.

На базе отделения лучевой диагностики ГБУЗ Морозовской ДГКБ ДЗМ за период 2008-2013 гг. обследованы 37 детей (41 глаз) с нарушением слезоотведения.

Пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 25 детей (29 глаз) в возрасте от 4 месяцев до 8 лет с врожденной патологией слезоотведения, во 2-ю — 8 детей (8 глаз) в возрасте от 3-х до 15 лет с посттравматическими изменениями слезных путей и окружающих тканей, 3-ю — 4 ребенка (4 глаза) в возрасте от 7 до 12 лет с подозрением на новообразование области слезного мешка.

Показанием для проведения обследования явилось отсутствие проходимости носослезного протока при его зондировании и промывании, сочетанные травматиче-

ские повреждения слезоотводящей системы и окружающих тканей, патология ЛОР-органов, выявленная при эндоскопии носа, новообразования в области слезного мешка.

Всем пациентам обследование проведено в условиях общей анестезии. Применяли ингаляционный масочный наркоз (кислород, закись азота, севоран) с длительностью, не превышающей 5 минут.

Сканирование выполняли с помощью 40-срезового мультиспирального томографа SIEMENS «SOMATOM sensation 40» по методике спирального сканирования с толщиной среза 5 мм и последующей мультиплановой реконструкцией изображения. Исследование выполняли в положении пациента «лежа на спине» с зафиксированной головой. После фиксации пациента в нужном положении в ротационной камере делали пилотный снимок. Контрастное вещество (ультравист) в объеме 0,5-1 мл вводили через верхнюю или нижнюю слезную точку с помощью канюли, дожидаясь выделения контраста в конъюнктивальную полость из противоположной слезной точки.

После обследования препарат из слезных путей выводился самостоятельно, дополнительных промываний не требовалось.

Режим сбора данных — спиральный (RT — 1,0 sec) в аксиальной плоскости. Протокол «Orbit» 0,6 мм — толщина срезов, 0,9 питч. Последующие реконструкции выполняли с толщиной среза 0,75 мм и шагом 0,5 мм в «костном окне» в сагитальной и фронтальной плоскостях. Для получения более информативных изображений вышеописанные реконструктивные серии подвергали постреконструкциям в режиме «Проекция Максимальной интенсивности»: MIP во всех плоскостях, с толщиной слоя — MIP 3-4 мм, интервалом 1-2 мм. Эффективная доза составляла от 1,7 до 14,6 мЗв. и зависела от возраста ребенка и количества сканирований.

Для контрастирования слезных путей использован препарат Ультравист, содержащий 769 мг йопромида\мл, эквивалентного 370 мг йода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

В процессе обследования у 3-х детей (7%) имела место перфорация слезного канальца с проникновением препарата в клетчатку нижнего века и передних отделов орбиты, однако, это не потребовало проведения дополнительного лечения, так как препарат самопроизвольно рассосался в течение суток. Ни в одном случае нами не отмечено ни аллергических, ни воспалительных реакций на Ультравист.

Для дакриоцистографии применяют жиро- и водорастворимые препараты. Жирорастворимые препараты из-за высокой вязкости могут не проходить через естественные сужения или медленно выводятся, долго сохраняются в слезных путях, если есть препятствия к слезоотведению (9, 10). Эти препараты не используют при подозрении на опухоль, свищи или при травме из-за риска их утечки и накопления в подкожной клетчатке с формированием гранулемы (11).

Ультравист выбран нами в связи с тем, что, будучи водорастворимым препаратом, он обладает физическими характеристиками (вязкость, pH), близкими по составу к слезной жидкости. В физиологических условиях препараты этой группы исчезают из слезных путей уже через 10 минут (10). Хорошая переносимость пациентами связана с низкой токсичностью этих средств, что крайне важно для детского контингента больных (12).

Необходимо подчеркнуть, что традиционно используемая для визуализации слезоотводящих путей рентгенография не позволяет получить пространственное изображение и, соответственно, в полном объеме оценить причины нарушения функции органа. Современным требованиям к визуализации структур значительно лучше удовлетворяют такие методики, как ядерно-магнитная резонансная томография (ЯМРТ) и компьютерная томография (КТ).

ЯМРТ — самый безопасный метод с точки зрения лучевой нагрузки, однако это наиболее дорогостоящая методика. Помимо этого, недостатками ЯМРТ являются невозможность визуализации костных структур и длительность исследования. В то же время, КТ позволяет провести сканирование в различных плоскостях за короткий промежуток времени. Трехмерное изображение отражает взаимоотношения структур слезоотводящей системы с окружающими ее тканями. Несмотря на то, что при КТ эффективная доза выше рентгенографической, информативность обследования оправдывает целесообразность ее выполнения.

В соответствии с этим, мы рассматриваем компьютерную томографию в качестве метода выбора для диагностики в педиатрической дакриологии.

В **1-й группе** обнаружено отсутствие проходимости на уровне слезного мешка на 3-х глазах (причем, в 2-х случаях слезный мешок был перерастян, в одном — не контрастировался). На 17 глазах выявлено нарушение проходимости за счет значительного сужения носослезного протока в его дистальной части. У этих детей

дополнительно имел место дивертикул слезного мешка на одном глазу; деформация и сужение просвета слезного мешка — на одном глазу; расширение слезных канальцев на одном глазу. На 9 глазах (7 детей) с сохранной проходимость слезоотводящего пути для контрастного вещества обнаружено неравномерное контрастирование носослезного протока (участки сужения его просвета до 1,0-1,7 мм).

У 16 детей при обследовании выявлена сопутствующая патология в виде аденоидных вегетаций 2-3 степени (2 ребенка), синуситов (2 ребенка), утолщения слизистой оболочки верхнечелюстных пазух (7 детей), гипертрофии нижней носовой раковины (5 детей).

Во **2-й группе** у всех 8 детей имело место нарушение прохождения контраста в носослезном протоке. У 2 детей (2 глаза) исследование помогло выявить причину его полной непроходимости — грубую посттравматическую патологию костей и мягких тканей в зоне слезного мешка и начального отдела носослезного протока. Неравномерное контрастирование за счет частичного сужения носослезного протока утолщенной слизистой оболочкой и/или сдавления рубцово-измененными мягкими тканями области внутреннего угла глаза и полости носа обнаружено на 6 глазах. У одного ребенка (с отсутствием проходимости носослезного протока) имела место посттравматическая деформация костей носа и случайно выявленная врожденная патология носовой перегородки.

В **3-й группе** обнаружены: очаг с нечеткими контурами и относительно гомогенной структурой в виде утолщения мягких тканей (2 глаза); новообразование с четкими контурами, граничащее с областью слезного мешка, но не связанное с ним (2 глаза).

Выбор дальнейшей тактики ведения наших пациентов основывался на результатах КТ-обследования.

При прохождении контраста в полость носа, вне зависимости от этиологии процесса и сопутствующей патологии, операцией выбора стала временная интубация слезных путей силиконовым капилляром у 28 детей (32 глаза).

При полном отсутствии проходимости у 5 детей (5 глаз) провели дакриоцисториностомию (ДЦРС).

При сочетании посттравматических нарушений слезоотведения с патологией ЛОР-органов временная интубация или ДЦРС осуществлена одномоментно с хирургической коррекцией изменений со стороны носа у 2 детей (2 глаза). При патологии ЛОР-органов, сопутствующей врожденным нарушениям слезоотведения, временную интубацию или ДЦРС выполняли после санации очага инфекции.

Ребенку с дивертикулом слезного мешка проведено его иссечение наружным доступом с ушиванием стенки слезного мешка и интубацией НСП.

У всех 4-х детей (4 глаза) 3-ей группы физиологический отток слезы восстановлен за счет лечения сопутст-

вующей патологии. В 2-х случаях нечеткие контуры очага при относительно гомогенной структуре в виде утолщения мягких тканей расценены как КТ-признаки воспалительного процесса. Этим детям выполнена местная антибактериальная терапия, что позволило добиться рассасывания воспалительных инфильтратов. В 2-х случаях осуществлено удаление новообразований, оказавшихся дермоидными кистами.

Выводы

КТ является методом выбора при диагностике патологии слезоотводящей системы у детей при непроходимости, диагностированной в процессе зондирования и промывания носослезного протока.

Метод мультиспиральной КТ слезоотводящих путей

позволяет выявить причину и уровень обструкции слезоотводящих путей у детей.

Уточненная диагностика состояния слезоотводящей системы с помощью высокоинформативной мультиспиральной КТ обеспечивает патогенетическую направленность корректирующего лечения с повышением его эффективности.

Применение для контрастирования слезных путей водорастворимого препарата Ультравист является безопасным и сокращает время проведения обследования.

ЛОР-патология, сопутствующая нарушениям слезоотведения у детей, играет существенную роль в прогнозе предстоящего оперативного лечения, а ее предоперационная или одномоментная коррекция повышает эффективность вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Manfre L., DeMaria M., Todaro E., Mangiameli A., Ponte F., Lagalla R. MR dacryocystography: comparison with dacryocystography and CT dacryocystography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 1145-50.
2. Moran C.C., Buckwalter K., Caldermeyer K.S., Smith R.R. Helical CT with topical water-soluble contrast media for imaging of the lacrimal drainage apparatus. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 995-6.
3. Атькова Е.Л., Белоглазов В.Г., Эль-Саяд С.А., Архипова Е.Н. Современные возможности диагностики нарушений слезоотведения. *Офтальмохирургия* 2010; 1: 58-61.
4. Freitag S.K., Woog J.J., Kousoubris P.D., Curtin H.D. Helical computed tomographic dacryocystography with a three-dimensional reconstruction: a new view of the lacrimal drainage system. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2002; Mar: 18 (2): 121-32.
5. Udhay P., Noronha O.V., Mohan R.E. Helical computed tomographic dacryocystography and its role in the diagnosis and management of lacrimal drainage system blocs and medial canthal masses. *Indian J Ophthalmol.* 2008 Jan-Feb; 56 (1): 31-7.
6. Лазаревич И.Л., Пискунов Г.З., Никифорок Н.М., Тарасенко Т.Д. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике слезных путей. *Российская оториноларингология.* 2010; 5 (48): 30-4.
7. Sarac K., Hepsen I.F., Baylamlar H., Uguralp M., Toczsoz M., Baysal T. Computed tomography dacryocystography. *Eur J Radiol.* 1995; 19: 128-31.
8. Waite D.W., Whittet H.B., Shun-Shin G.A. Technical note: computed tomographic dacryocystography. *Br J J Radiol.* 1993; 66: 711-3.
9. Кузнецов М.В., Завьялов Ф.Н., Пискунов И.С. Средство для контрастирования слезоотводящих путей. *Российская ринология.* 2003; 2: 105.
10. Tacano B.A., Mendonca-Junior A.A. Dacriocistografia: aspectos radiologicos nas alteracoes das vias lacrimais – analise de 24 casos. *Radiol Bras* 1996; 29: 23-9.
11. Munk P.L., Burhenne L.W., Buffam F.V., Nugent R.A., Lin D.T. Dacryocystography: comparison of water-soluble and oil-based contrast agents. *Radiology* 1989; 173: 827-30.
12. Поляев Ю.А., Шимановский Н.Л. Профилактика и терапия возможных побочных реакций при использовании йодированных рентгенконтрастных средств. *Медицинская визуализация.* 2008; 2: 129-38.

REFERENCES

1. Manfre L., DeMaria M., Todaro E., Mangiameli A., Ponte F., Lagalla R. MR dacryocystography: comparison with dacryocystography and CT dacryocystography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 1145-50.
2. Moran C.C., Buckwalter K., Caldermeyer K.S., Smith R.R. Helical CT with topical water-soluble contrast media for imaging of the lacrimal drainage apparatus. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 995-6.
3. Atkova E.L., Beloglazov V.G., El-Sayed S.A., Arkhipova E.N. [Current diagnostics possibilities for the lacrimal drainage system diseases]. *Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki narushenii slezootvedeniya. [Ophthalmosurgery]. Oftal'mokhirurgiya* 2010; 1: 58-61. (in Russ.)
4. Freitag S.K., Woog J.J., Kousoubris P.D., Curtin H.D. Helical computed tomographic dacryocystography with a three-dimensional reconstruction: a new view of the lacrimal drainage system. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2002; Mar: 18 (2): 121-32.
5. Udhay P., Noronha O.V., Mohan R.E. Helical computed tomographic dacryocystography and its role in the diagnosis and management of lacrimal drainage system blocs and medial canthal masses. *Indian J Ophthalmol.* 2008 Jan-Feb; 56 (1): 31-7.
6. Lazarevich I.L., Piskunov G.Z., Nikiforuk N.M., Tarasenko T.D. [Multispiral computed tomography in the diagnostic of tear drainage system Diseases]. *Mul'tispiral'naya komp'yuternaya tomografiya v diagnostike slезnykh putei. [Russian otorhinolaryngology]. Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2010; 5 (48): 30-4. (in Russ.)
7. Sarac K., Hepsen I.F., Baylamlar H., Uguralp M., Toczsoz M., Baysal T. Computed tomography dacryocystography. *Eur J Radiol.* 1995; 19: 128-31.
8. Waite D.W., Whittet H.B., Shun-Shin G.A. Technical note: computed tomographic dacryocystography. *Br J J Radiol.* 1993; 66: 711-3.
9. Kuznetsov M.V., Zav'yalov F. N., Piskunov I.S. [Contrast agent for staining of the lacrimal drainage ways]. *Sredstvo dlya kontrastirovaniya slezootvodyashchikh putei. [Russian Rhinology]. Rossiiskaya rinologiya.* 2003; 2:105. (in Russ.)
10. Tacano B.A., Mendonca-Junior A.A. Dacriocistografia: aspectos radiologicos nas alteracoes das vias lacrimais – analise de 24 casos. *Radiol Bras* 1996; 29: 23-9.
11. Munk P.L., Burhenne L.W., Buffam F.V., Nugent R.A., Lin D.T. Dacryocystography: comparison of water-soluble and oil-based contrast agents. *Radiology* 1989; 173: 827-30.
12. Polyayev Y.A., Szymanowski N.L. [Preventive measures and therapy for possible adverse reactions when using iodinated radiopaque agents]. *Profilaktika i terapiya vozmozhnykh pobochnykh reaktcii pri ispol'zovanii iodirovannykh rentgen-kontrastnykh sredstv. [Medical imaging]. Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2008; 2: 129-38. (in Russ.)

Устройство для интравитреального и регионарного эндолимфатического введения лекарственных препаратов и проведения блокад рефлексогенных зон в офтальмологии

С. В. Янченко^{1,2}В. А. Шпилов¹С. Н. Сахнов^{1,3}А. В. Малышев^{1,2}

Н. К. Гаспарян¹; А. А. Сухинин¹, Г. Ю. Нарпетов²

¹ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация,

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация,

³ НФ ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова, ул. Красных партизан, 6, Краснодар, 350000, Российская Федерация,

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 56–62

В настоящее время для проведения интравитреальных и эндолимфатических инъекций, а также выполнения блокад рефлексогенных зон большинство офтальмологов использует иглы калибра 27 G. Однако их применение сопряжено с определёнными недостатками и осложнениями. **Цель:** разработать устройство для интравитреального и эндолимфатического введения лекарственных препаратов и проведения блокад синокаротидной зоны. **Методы.** Было разработано и протестировано устройство для интравитреального, эндолимфатического введения и блокад синокаротидной зоны, включающее оригинальный переходник, карпульную иглу калибра 30 G и шприц. Доклиническая апробация устройства включала его оценку сравнительно с известным инструментом для интравитреального и эндолимфатического введения и выполнения блокад синокаротидной зоны (шприц с иглой 27 G). Для клинической апробации разработанного устройства было проведено обследование 150 пациентов 2-го периода зрелого и пожилого возраста (по классификации ВОЗ). **Результаты.** Разработанное устройство для интравитреального и эндолимфатического введения и выполнения блокад синокаротидной зоны включает шприц, карпульную иглу калибра 30 G и оригинальный трёхступенчатый полевой переходник, позволяющий соединять шприц и иглу. Игла снабжена канюлей для присоединения её к переходнику. Канюля иглы и вторая ступень переходника имеют соосно-расположенную на соответствующих поверхностях резьбу, а внутренняя полость первой ступени переходника выполнена с конусностью для соединения с кончиком шприца. Для повышения надёжности фиксации иглы третья ступень переходника выполнена в виде усечённого конуса, плотно входящего в коническую часть канюли иглы. Предлагаемое устройство позволяет: 1) минимизировать потерю лекарственного вещества в ходе манипуляции, что даёт возможность более точно дозировать его введение и исключить необоснованный расход; 2) улучшить профиль безопасности интравитреального и эндолимфатического введения лекарственных препаратов и блокад синокаротидной рефлексогенной зоны путём минимизации риска возникновения осложнений; 3) улучшить переносимость интравитреального и эндолимфатического введения лекарственных препаратов и блокад синокаротидной рефлексогенной зоны; 4) повысить субъективную готовность пациентов к прохождению повторных курсов поддерживающего лечения. По предлагаемому устройству подана заявка на полезную модель, получена приоритетная справка (№ 2014109466 от 12.03.2014). **Заключение.** Использование предлагаемого устройства даёт возможность обеспечить оптимальные условия для проведения интравитреального, эндолимфатического введения препаратов и блокад синокаротидной зоны.

Ключевые слова: интравитреальное и эндолимфатическое введение; оригинальный переходник; игла 30 G

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

С целью достижения максимального терапевтического эффекта в офтальмологии используют интравитреальное (ИВ) и региональное эндолимфатическое введение (ЭВ) лекарственных препаратов, а также такой спо-

A device for intravitreal and endolymphatic drug administration and reflexogenic zone blockade in ophthalmology

S.V. Yanchenko^{1,2}, V.A. Shipilov¹, C.S.N. Sakhnov^{1,3}, A.V. Malyshev^{1,2}, H.H. Gasparyan¹, A.A. Sukhinin¹, G.Y. Karapetov³

¹Ophthalmology Department, Kuban State Medical University, Sedina street, 4, Krasnodar, 350063; ²Ophthalmology Department, Krasnodar Regional Hospital №1 named after Prof. S. V. Ochapovsky, May street, 167, Krasnodar, 1st 350000, Russia; ³The Krasnodar branch IRTC «Eye Microsurgery» named after Acad. S. N. Fyodorov, Krasnykh Partizan street, 6, Krasnodar, 350012, Russia

SUMMARY

Currently, most surgeons use 27G needles to perform intravitreal and endolymphatic administration and reflexogenic zone blockade. However, their use is associated with certain disadvantages and complications. **Aim.** To develop a device for intravitreal and endolymphatic drug administration and sinocarotid zone blockade. **Methods.** A device for intravitreal and endolymphatic drug administration and sinocarotid zone blockade was developed. It consists of an original adapter, 30G carpule needle, and a syringe. Pre-clinical trials included comparative evaluation of this device and a rather well-known instrument for intravitreal and endolymphatic drug administration and sinocarotid zone blockade (a syringe with 27G needle). Clinical trials involved 150 patients aged 36 years and older. **Results.** The device consists of a syringe, 30G carpule needle, and an original three-stage hollow adapter that attaches the needle to the syringe. The needle has a cannula to be attached to the adapter. The cannula and the second stage of the adapter have the thread with an aligning arrangement. The third stage of the adapter is made in a form of a truncated cone that tightly goes into the cannula thus providing reliable fixation of the needle. The device: (1) minimizes the leakage of a drug in the course of the procedure thus providing more accurate drug administration and preventing its overuse; (2) reduces complication risk and improves the safety of intravitreal and endolymphatic drug administration and sinocarotid zone blockade; (3) improves the tolerability of intravitreal and endolymphatic drug administration and sinocarotid zone blockade; (4) improves personal readiness to undergo maintenance re-treatment. The utility model application was filed, and the filing receipt No. 2014109466 was acquired on March 12, 2014. **Conclusion.** The device provides optimal intravitreal and endolymphatic drug administration and sinocarotid zone blockade.

Keywords: intravitreal and endolymphatic drug administration, original adapter, 30G needle.

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 3. — P. 56–62

соб лечебного воздействия, как блокада синокаротидной рефлексогенной зоны (БСЗ) [1-11]. Известным медицинским инструментом для введения лекарственных веществ вышеуказанными путями является шприц с инъекционной иглой. При этом большое значение имеют характеристики инъекционной иглы. От них зависит легкость пенетрации тканей (пенетрирующее усилие или усилие прокола), точность попадания в определенные анатомические структуры, стабильность положения иглы в тканях, степень травматизации тканей, а, следовательно, и болезненность инъекции [2]. Одной из основных характеристик инъекционной иглы является ее калибр (G). Этот параметр определяет величину просвета внутренней части иглы, по которой протекает раствор. Чем больше число G, тем меньше просвет, и, следовательно, тем меньше внутренний и наружный диаметр иглы. До настоящего времени в офтальмологии при проведении вышеуказанных процедур в основном используют иглы калибра 27 G. Однако их применение может быть сопряжено со следующими недостатками. По нашему мнению,

достаточно большой внутренний диаметр иглы и её канюли может приводить к депонированию препаратов и нарушению задаваемого дозирования. В отдельных случаях сохраняется достаточно высокий уровень дискомфорта в ходе ИВ, ухудшающий переносимость манипуляции [12,13]. При выполнении ИВ имеется риск возникновения потенциально опасного осложнения — вставления волокон стекловидного тела в склеростому, что требует наложения шва [1,9,11]. У некоторых пациентов отмечается недостаточно хорошая переносимость процедуры ЭВ и БСЗ (дискомфорт во время и после процедуры), влекущая за собой отказ пациентов от прохождения полного курса лечения и проведения повторных курсов терапии [3,4,7,8]. Указанные обстоятельства определили актуальность и цель настоящего исследования.

Цель исследования: разработка устройства, позволяющего обеспечить оптимальные условия для интравитреального и регионарного эндолимфатического введения лекарственных препаратов и проведения блокад синокаротидной зоны.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на клинических базах кафедры глазных болезней ГБОУ ВПО «Кубанского медицинского университета» Минздрава России (КубГМУ): в ГБУЗ «Краевой клинической больнице №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (ККБ№1) и КФ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова». В ходе исследования разработано и протестировано устройство для ИВ, ЭВ и БСЗ, включающее оригинальный переходник, карпульную иглу калибра 30 G и шприц. Доклиническая апробация устройства включала его оценку сравнительно с известным инструментом для ИВ, ЭВ и БСЗ (шприц с иглой 27 G). Для этого проводили забор 500 мкл 0,9% физиологического раствора в разработанное устройство и известный инструмент. Затем жидкость вводили в пробирку Эппендорфа объёмом 1000 мкл и проводили измерение её объёма при помощи автоматической пипетки для забора биологических жидкостей. Объём депонированной жидкости в разработанном устройстве (основная группа) и известном инструменте (контроль) определяли по разности между её исходным объёмом (500 мкл) и объёмом в пробирке Эппендорфа. В каждой группе выполняли по 50 измерений, рассчитывали среднее (M) и его стандартное отклонение (s). Достоверность различий оценивали по методу Стьюдента.

Для клинической апробации разработанного устройства проведено обследование 150 пациентов 2-го периода зрелого и пожилого возраста (по классификации ВОЗ). Пациенты с офтальмологическими заболеваниями, требующими лечения с применением ИВ, ЭВ или БСЗ, были разделены на 3 группы по 50 пациентов. В пределах каждой группы выделены основная и контрольная подгруппы (по 25 человек). Больные основной группы получали манипуляции (ИВ или ЭВ или БСЗ) с использованием предлагаемого устройства (шприц, переходник, игла 30 G). Пациентам контрольных подгрупп аналогичные лечебные мероприятия осуществляли с применением известного медицинского инструмента (шприц, игла 27 G). Исследование проведено с разрешения локального этического комитета КубГМУ, у всех пациентов получали информированное согласие. Критериями эффективности применения предлагаемого устройства были переносимость и безопасность его использования, при этом оценивали: дискомфорт во время манипуляции и/или болезненность после неё (в баллах 3-х балльной шкалы, где 0-отсутствие симптома, 1-лёгкие проявления, 2-умеренные проявления, 3-выраженные проявления симптома); частоту возникновения осложнений (в %); готовность пациентов к осуществлению полного курса инъекций и/или прохождению повторных курсов поддерживающего лечения (в %). Статистическая обработка включала: расчёт среднего по выборке (M)

и его стандартного отклонения (s); методы описательной статистики (расчёт частоты осложнений и/или побочных эффектов, %). Достоверность различий оценивали при помощи критерия Стьюдента и χ^2 .

Для ИВ использовали рекомбинантную проурокиназу («Гемаза») [1]. Содержимое ампулы (5000 МЕ) растворяли в 1,0 мл 0,9% физраствора, затем 100 мкл полученной смеси дополнительно разводили 100 мкл физраствора. Интравитреально вводили 50-60 мкл полученного раствора однократно [1]. Эндолимфатическое введение лекарственных препаратов (0,5 мл 2% лидокаина и 0,5 мл пентоксифиллина) осуществляли подкожно на глубину 1,0 см в точку, расположенную на 1,0 см ниже и медиальнее вершины сосцевидного отростка (1 раз в сутки, с обеих сторон, №8 на курс) [3-5,8]. Блокады синокаротидной зоны проводили по модифицированной методике, принятой на кафедре глазных болезней КубГМУ. При этом 4,0 мл 2% раствора лидокаина или 1% раствора рихлокаина вводили подкожно на глубину 0,5-1,0 см в проекции синокаротидной рефлексогенной зоны, предпуская ходу иглы струю анестетика (через день, на каждой стороне, по №5 на курс) [3,7].

Фармакологическое сопровождение интравитреальных инъекций включало: инстилляцию фторхинолона четвёртого поколения — 0,5% моксифлоксацина («Вигамокс») и высокоактивного нестероидного противовоспалительного препарата — 0,1% непафенака («Неванак») за три дня до манипуляции, в день её проведения и в течение 5 дней после ИВ (5 раз в сутки) [14]. Для профилактики транзиторной офтальмогипертензии в день ИВ использовали инстилляцию комбинированного средства, включающего ингибитор карбоангидразы и 0,5% раствор тимолола («Азарга»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанное устройство для ИВ, ЭВ и БСЗ включает шприц, иглу калибра 30 G и оригинальный трёхступенчатый полый переходник, позволяющий соединять шприц и иглу (рисунок 1). Игла содержит канюлю для присоединения её к переходнику. Канюля иглы и вторая ступень переходника имеют соосно-расположенную на соответствующих поверхностях резьбу, а внутренняя полость первой ступени переходника выполнена с конусностью для соединения с коническим шприца. Для повышения надёжности фиксации иглы третья ступень переходника выполнена в виде усечённого конуса, плотно входящего в коническую часть канюли иглы.

Перед использованием устройство необходимо собрать (рисунок 1): для этого первую ступень переходника (4) плотно соединяют с коническим шприца (2). Затем во внутреннюю полость переходника вставляют проксимальный конец карпульной иглы 30 G (12), при этом цилиндрическую часть канюли карпульной

иглы (8) навинчивают на поверхность с резьбой (11) второй ступени переходника (5), а третью ступень переходника (6) плотно вставляют во внутреннюю полость конусной части канюли карпульной иглы (9). Сборка устройства не вызывает каких-либо затруднений, а её этапы представлены на рисунке 2.

Доклиническая апробация устройства показала, что остаточный объём (депонирование) лекарственного препарата при его применении составляет $20,1 \pm 2,1$ мкл, что достоверно меньше ($p < 0,05$), чем при использовании шприца и иглы 27 G ($39,8 \pm 3,5$ мкл). Как следует из представленных данных, применение предлагаемого устройства позволяет минимизировать потери лекарственного средства в ходе манипуляции за счёт снижения объёма депонирования препарата. В свою очередь, это дает возможность повысить точность дозированного введения лекарственных средств (что особенно важно при интравитреальном введении) и минимизировать необоснованное использование дорогостоящих препаратов (например, ранибезумаба).

Клиническая апробация предлагаемого устройства показала, что уровень дискомфорта при выполнении с его помощью ИВ составил $0,3 \pm 0,01$ баллов, в то время как при использовании шприца и иглы 27 G — $1,48 \pm 0,09$ баллов. Различие было достоверным ($p < 0,05$). При использовании предлагаемого устройства во всех случаях проводили прямую склеростомию, однако вставления стекловидного тела в склеростому не отмечено. При проведении ИВ с помощью шприца и иглы 27 G формировали тоннельную склеростому, однако в 2 случаях (8%) отмечалась её неполная адаптация, что потребовало наложения шва. Субконъюнктивальное кровоизлияние после ИВ при использовании шприца и иглы 27 G имело место в 24%, а при использовании разработанного устройства — в 8%. Указанные различия были достоверными ($\chi^2 > 3$).

Необходимо отметить, что на фоне фармакологического сопровождения (инстилляций препаратов «Вигамокс», «Неванак», «Азарга») ни у одного из 50 пациентов не отмечены инфекционные и/или воспалительные осложнения, а также транзиторная офтальмогипертензия.

При ЭВ с использованием предлагаемого устройства дискомфорт во время манипуляции достигал $0,5 \pm 0,02$ баллов, а болезненность в месте инъекции после манипуляции составила $0,2 \pm 0,01$ баллов. Указанные показатели были достоверно меньше, чем при ЭВ, проводившемся с применением шприца и иглы 27 G (соответственно, $1,4 \pm 0,1$ и $1,3 \pm 0,07$ баллов; $p < 0,05$). Подкожные кровоизлияния в месте инъекции при использовании известного инструмента отмечены в 24%, а при использовании предлагаемого устройства — в 5% ($\chi^2 > 3$). В группе пациентов, получавших ЭВ с применением разработанного устройства ни один пациент не отказался от прохождения полного курса терапии,

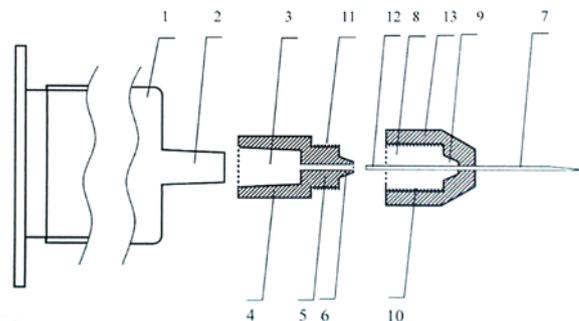


Рисунок 1. Устройство для интравитреального и эндолимфатического введения лекарственных препаратов и проведения блокад синокаротидной зоны: 1-корпус шприца; 2-наконечник шприца; 3-разработанный переходник (нержавеющая сталь марки 12X18H10T или полипропилен); 4-первая ступень переходника; 5-вторая ступень переходника; 6-третья ступень переходника; 7-карпульная игла калибра 30 G; 8-цилиндрическая часть канюли карпульной иглы; 9-конусная часть канюли карпульной иглы; 10-резьба на внутренней поверхности цилиндрической части канюли карпульной иглы; 11-резьба на наружной поверхности второй ступени переходника; 12-проксимальный конец карпульной иглы; 13-канюля карпульной иглы

Figure 1. Device for intravitreal and endolymphatic injection of medicines and blockades of the carotid sinus zone: 1-the tip of the syringe; 2-the tip of the syringe; 3-designed adapter (stainless steel 12X18H10T or polypropylene); 4-the first step of the adapter; 5-the second stage of the adapter; 6-the third stage of the adapter; 7-carpool needle 30 G; 8-cylindrical part of carpool needles cannula; 9-cone part of carpool needles cannula; 10-carving on the internal surface of the cylindrical part of carpool needles cannula; 11-carvings on the outer surface of the second step of adapter; 12-the proximal end of carpool needles; 13-cannula of carpool needle



Рисунок 2. Сборка устройства для интравитреального и эндолимфатического введения лекарственных препаратов и проведения блокад синокаротидной зоны: А – разработанный переходник и карпульная игла 30 G; Б – соединение переходника и шприца; В – соединение переходника и иглы 30 G

Figure 2. Assembling for intravitreal and endolymphatic injection of medicines and blockades of the carotid sinus zone: А – developed adapter and carpool needle 30 G; Б – connection the adapter and syringe; В – connection the adapter and needle 30 G

а готовность к проведению повторных курсов составила 96%. При использовании для ЭВ шприца и иглы 27 G 12% пациентов отказались от прохождения полного курса лечения в связи с субъективным дискомфортом после манипуляции, а готовность к повторным курсам терапии составила 76%. Данные различия были достоверными ($\chi^2 > 3$).

Субъективный дискомфорт при выполнении БСЗ с применением предлагаемого устройства составил — $0,6 \pm 0,02$ баллов, болезненность в месте инъ-

екции после манипуляции — $0,28 \pm 0,01$ баллов. Аналогичные показатели при использовании известного инструмента были достоверно выше (соответственно, $1,7 \pm 0,18$ баллов и $1,35 \pm 0,11$ баллов; $p < 0,05$). Среди пациентов, получавших БСЗ с использованием иглы 27 G, 16% наблюдавшихся отказались от полного прохождения курса терапии, о готовности к повторным курсам поддерживающего лечения заявили 72%. Вместе с тем, в группе пациентов, которым проводили БСЗ с применением предлагаемого устройства, лишь один пациент (4%) отказался от полного курса лечения, а к проведению повторных курсов терапии были готовы 96% пациентов.

Таким образом, использование предлагаемого устройства, включающего оригинальный переходник, соединяющий шприц и иглу 30 G, позволяет обеспечить оптимальные условия для проведения интравитреального, эндолимфатического введения препаратов и блокад синокаротидной зоны путём минимизации потерь лекарственного средства и повышения точности его дозирования, улучшения переносимости и профиля безопасности лечебного воздействия, а также повышения готовности пациентов к прохождению повторных курсов терапии. По предлагаемому устройству получено решение о выдаче патента на полезную модель (Сахнов С. Н. и соавт. Устройство для интравитреального и регионарного эндолимфатического введения лекарственных препаратов и проведения блокад рефлексогенных зон в офтальмологии. Заявка 2014109466 от 12.03.2014).

ВЫВОДЫ

Предлагаемое устройство позволяет:

- 1) минимизировать потерю лекарственного вещества в ходе манипуляции, что даёт возможность более точно дозировать его введение и исключить необоснованный расход;
- 2) улучшить профиль безопасности интравитреального и эндолимфатического введения лекарственных препаратов и блокад синокаротидной рефлексогенной зоны путём минимизации риска возникновения осложнений;
- 3) улучшить переносимость интравитреального и эндолимфатического введения лекарственных препаратов и блокад синокаротидной рефлексогенной зоны;
- 4) повысить субъективную готовность пациентов к прохождению повторных курсов поддерживающего лечения.

Фармакологическое сопровождение интравитреальных инъекций, включавшее инстилляции 0,5% раствора моксифлоксацина и непафенака («Вигамокс», «Неванак»), а также применение комбинации ингибитора карбоангидразы и 0,5% раствора тимолола («Азарга») продемонстрировало высокую эффективность и позволило обеспечить профиль безопасности манипуляции.

Приведенные факты позволяют прийти к заключению, что предлагаемое устройство может быть рекомендовано к изготовлению и широкому использованию в офтальмологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

5. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Березин Р.Д. и соавт. Интравитреальные инъекции: теория и практика. Офтальмологические ведомости 2010; III (2): 28-35.
6. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. и соавт. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Руководство для врачей, 2-е издание. Москва: «Литтерра», 2011. 1059 с.
7. Ерёмченко А.И., Каленич Л.А., Янченко С.В. Клиническая эффективность способов эндолимфатического регионарного введения, внутрикаротидной инфузии лекарственных препаратов и блокад синокаротидной зоны в лечении ишемических оптических нейропатий. Офтальмологический журнал 2006;3: 151-153.
8. Ерёмченко А.И., Янченко С.В. Оптимизация терапии возрастной формы синдрома «сухого глаза». Офтальмологические ведомости 2010; III (2): 73-80.
9. Максимов И.Б., Нероев В.В. Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии. СПб.: Наука, 2007. 160 с.
10. Нероев В.В., Танковский В.Э., Григорьев А.В., Серебрякова О.Е., Уракова Н.А. Влияние однократного введения бевацизумаба на остроту зрения и агрегацию тромбоцитов у больных с тромбозом вен сетчатки на фоне ангиита. Российский офтальмологический журнал 2013; 6: (3): 67-71.
11. Янченко С.В., Ерёмченко А.И., Шпилов В.А. и соавт. Блокады синокаротидной рефлексогенной зоны в комплексной терапии вторичного комбинированно-го гипосекреторного синдрома «сухого глаза». Вестник новых медицинских технологий 2008; XV (3): 197-199.
12. Янченко С.В., Ерёмченко А.И. Возможности использования лимфотропной терапии в лечении синдрома «сухого глаза». Клиническая офтальмология 2010;1: 20-23.
13. Aiello L.P., Brouwer A.J., Chang S. et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. Retina. 2004; 24: 3-19.
14. Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L. et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration; two-year results. Ophthalmology 2012;119: 1388-1398.
15. Peyman G.A., Lad E.M., Moshfeghi D.M. Intravitreal injection of therapeutic agents. Retina 2009; 29: 181-189.
16. Davis M.J., Pollack J.S., Shott S. Comparison of topical anesthetics for intravitreal injections: a randomized clinical trial. Retina 2012; 32: 701-705.
17. Prenner J.L. Anesthesia for intravitreal injection [Editorial]. Retina 2011; 31: 433-434.
18. Wagner R.S., Abelson M. et al. Evaluation of moxifloxacin, gatifloxacin, ofloxacin and levofloxacin concentrations in human conjunctival tissue. Arch. Ophthalmol. 2005; 123: 1282-1283.

REFERENCE

1. Boyko E.V., Sosnovsky S.V., Berezin R.D. et al. [Intravitreal injections: theory and practice]. Intravitreal'nye in'ektsii: teoriya i praktika [Ophthalmic Vedomosti]. Oftal'mologicheskie vedomosti 2010; III (2): 28-35. (in Russ.).
2. Egorov E.A., Alekseev V., Astakhov YU.S. et al. [Rational pharmacotherapy in ophthalmology. A guide for physicians, 2-nd edition.] Racional'naja farmakoterapiya v oftal'mologii. Moscow: «Littera», 2011. 1059 p. (in Russ.).
3. Eremenko A.I., Kalenich L.A., Yanchenko S.V. [Clinical efficacy of endolymphatic regional administration, intracarotid infusion of drugs and blockades of sino-carotid zone in the treatment of ischemic optic neuropathy]. Klinicheskaya effektivnost' sposobov endolimfaticeskogo regionalnogo vvedeniya, vnutrikarotidnoi infuzii lekarstvennykh preparatov i blokad sinokarotidnoi zony v lechenii ishemicheskikh opticheskikh neiropatii. [Ophthalmology journal].



ТЕПЕРЬ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЛАЗ МОЖНО ЗАМЕДЛИТЬ

Віталюкс Плюс (Vitalux Plus)

ДЛЯ ЗАЩИТЫ ВАШИХ ГЛАЗ

- **Предотвращение** оксидативного стресса благодаря антиоксидантам^(1,2,3)
- **Защита** сетчатки благодаря Лютеину^(4,6)
- **Замедление** возрастных изменений глаз благодаря Омега-3 жирным кислотам⁽⁵⁾



Свидетельство о гос. регистрации
№ RU.77.99.11.003.E.035877.09.11 от 06.09.2011

Источники: 1. Beatty S, Koh H, Phil M, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2000;45:115-134. (Бютти С, Кох Х, Фил М, и др. Роль оксидативного стресса в патогенезе возрастной макулярной дегенерации. *Сёрв. Офтальмол.* 2000;45:115-134.) 2. Chiu CJ, Taylor A. Nutritional antioxidants and age-related cataract and maculopathy. *Experimental Eye Research.* 2007;84:229-245. (Чью СЖ, Тейлор А., Пищевые антиоксиданты и возрастная катаракта и макулопатия. *Экспериментальное исследование глаз.* 2007;84:229-245.) 3. 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. Age-related Eye Disease Study Research Group. *AREDS № 8. Arch Ophthalmol.* 2001;119:1417-1436. (Рандомизированное, плацебо-контролируемое, клиническое исследование высоких доз добавок с витаминами С и Е, бета-каротином и цинком для возрастной макулярной дегенерации и потерь зрения. *Исследовательская группа по возрастным заболеваниям глаз. АЕРДС № 8. Арч Офтальмол.* 2001;119:1417-1436.) 4. Richer S, Stiles W, Statkute L, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry.* 2004;75:3-15. (Ричер С, Стилес В, Статкют Л, и др. Двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование лютеина и антиоксидантных добавок в интервенции атрофии возрастной макулярной дегенерации: опытное ЛАСТ исследование (Лютеин Антиоксидант Добавки Исследование) *Оптометрия* 2004;75:3-15. 5. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, et al. The relationship of dietary lipid intake and age-related macular degeneration in a case-control study. *AREDS Report № 20. Arch Ophthalmol.* 2007;125:671-679. (СанДжованни ЖП, Чю ЕИ, Клемонс ТЕ и др. Зависимость потребления жиров в пищу и возрастной макулярной дегенерации исследование методом случай-контроль АРЕДС Отчет № 20. *Арч Офтальмол* 2007;125:671-679.) 6. Jentsch S, Schweitzer D, Hammer M, Lang G.E, Dawczynski J. The LUTEGA-Study: lutein and omega-3-fatty acids and their relevance for macular pigment in patients with age-related macular degeneration (AMD). Poster presented at ARVO; May 1-5, 2011; Ft. Lauderdale FL. (Йентс С, Швейтцер Д, Хаммер М, Ланг Г.Е., Давжински Д. Исследование LUTEGA: лютеин и Омега-3 жирные кислоты и их влияние на макулярный пигмент у пациентов с возрастной макулярной дистрофией (ВМД). Постер представлен на АРВО; Май 1-5, 2011; Фт. Лаудердале Фл.)

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама | Июнь 2014 | RUS14VIT003 | Одобрение действительно до июня 2015 г.

Alcon®

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Oftal'mologicheskij zhurnal* 2006;3: 151-153. (in Russ.).
4. Eremenko A.I., Yanchenko S.V. [Age-related form of dry eye syndrome therapy optimization] [Ophthalmic Vedomosti]. Optimizatsiya terapii vozrastnoi formy sindroma «sukhogo glaza». *Oftal'mologicheskie vedomosti* 2010; III (2): 73-80. (in Russ.).
 5. Maksimov I.B., Neroev V.V. [Retinalamin. Neuroprotection in ophthalmology.] Retinalamin. *Nejroprotekcija v oftal'mologii*. SPb.: Nauka, 2007. 160 p. (in Russ.).
 6. Neroev V.V., Tankovskiy W.E., Grigoriev A.V., Serebryakova P.U., Urakova N.A. [The changes of visual acuity and platelet aggregation in patients with retinal vein occlusion accompanied by angiitis after a single intravitreal injection of bevacizumab]. Vliyanie odнократного vvedeniya bevatsizumaba na ostrotu zreniya i agregatsiyu trombocitov u bol'nykh s trombozom ven setchatki na fone angiita. [Russian ophthalmological journal]. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal* 2013; 6: (3): 67-71. (in Russ.).
 7. Yanchenko S.V., Eremenko A.I. [The possibility of using lymphotropic therapy in the treatment of dry eye syndrome]. Blokady sinokarotidnoy refleksennoy zony v kompleksnoy terapii vtornichnogo kombinirovannogo giposekretornogo sindroma «sukhogo glaza». [Clinical ophthalmology]. *Klinicheskaja oftal'mologija* 2008; XV (3): 197-199. (in Russ.).
 8. Yanchenko S.V., Eremenko A.I. [The possibility of using lymphotropic therapy in the treatment of dry eye syndrome]. Vozmozhnosti ispol'zovaniya limfotropnoi terapii v lechenii sindroma «sukhogo glaza». [Clinical ophthalmology]. *Klinicheskaja oftal'mologija* 2010;1: 20-23. (in Russ.).
 9. Aiello L.P., Brocker A.J., Chang S. et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004; 24: 3-19.
 10. Martin D.F., Maguire M.G., Fine S.L. et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration; two-year results. *Ophthalmology* 2012;;119: 1388-1398.
 11. Peyman G.A., Lad E.M., Moshfeghi D.M. Intravitreal injection of therapeutic agents. *Retina* 2009; 29: 181-189.
 12. Davis M.J., Pollack J.S., Shott S. Comparison of topical anesthetics for intravitreal injections: a randomized clinical trial. *Retina* 2012; 32: 701-705.
 13. Prenner J.L. Anesthesia for intravitreal injection [Editorial]. *Retina* 2011; 31: 433-434.
 14. Wagner R.S., Abelson M. et al. Evaluation of moxifloxacin, gatifloxacin, ofloxacin and levofloxacin concentrations in human conjunctival tissue. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123: 1282-1283.

www.eyeworld.ru

EyeWorld РОССИЯ

Том 7, номер 3 Международный журнал для офтальмологов ISSN 2073-8447 2014 год

Техника и технология

Современные методики и инновации определяют результаты и исходы хирургии катаракты



Тема номера: Катарактальная хирургия

Планирование хирургии катаракты в сложных случаях — стр. 10
 Фемтосекундная лазерная хирургия при узком зрачке — стр. 18
 Фемтосекундная хирургия катаракты: техника и результаты — стр. 22
 Осложнения фемтосекундной лазерной хирургии катаракты — стр. 30
 Хирургия катаракты после лазерной коррекции зрения — стр. 36
 Змульсификация... ИОЛ? — стр. 47
 Помутнение силиконовой ИОЛ в позднем послеоперационном периоде — стр. 48

Содержание — стр. 2-4

RSCRS **ASCRS**
 Licensed publication

EyeWorld Россия

Международный журнал для офтальмологов
 Сентябрь 2014, том 7, номер 3

Научно-практический журнал. Выходит с декабря 2008 года.

Зарегистрирован в Федеральной службе
 по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
 ПИ № ФС77-33725 от 26 сентября 2008 г.

Главный редактор
 Владимир Трубилин

Заместитель главного редактора
 Михаил Пожарицкий

Координатор проекта
 Елена Вялова

Выпускающий редактор
 Инна Найденко

Директор
 Татьяна Шурыгина

Перевод
 Евгения Третьяк

Web-дизайн
 Алексей Филиппов

Адрес издательства:
 123098, г. Москва, ул. Ак. Бочвара, 10а.
 Тел./факс +7 (499) 196-08-86.
 E-mail: eyeworld@mail.ru

Подписной индекс в каталоге РОСПЕЧАТЬ — 37256

Возможная связь инфекционных поражений роговицы с ношением контактных линз различного дизайна при коррекции аметропии у детей

Е. Ю. Маркова^{1,2}М. А. Фролов²О. В. Курганова³И. В. Лобанова^{2,3}

¹ Морозовская Детская Городская Клиническая Больница, Мытная, 24, Москва, 119049, Российская Федерация

² Российский университет Дружбы Народов, ул. Миклухо-Маклая, д.8, Москва, 117198, Российская Федерация

³ Кафедра глазных болезней медицинского факультета, РНИМУ им.Н.И. Пирогова, Мытная, 24, Москва, 119049, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 63–66

Исследована возможная связь инфекционных поражений роговицы с ношением контактных линз (КЛ) различного дизайна при коррекции аметропии у детей. За период с 2011 по апрель 2014 гг. в Морозовскую ДГКБ поступило и пролечилось 20 детей (7 мальчиков и 13 девочек) в возрасте от 9 до 17 лет с диагнозом «посттравматический кератит», все пациенты пользовались для коррекции аметропии контактными линзами (жесткие – 1 случай, мягкие – 9 случаев, ортокератологические – 10 случаев), анамнез использования КЛ составил от 6 месяцев до 4 лет. Несмотря на то, что КЛ, в том числе ОК, дают как лучшее качество зрения, так и лучшее качество жизни по сравнению с очками, и имеются убедительные данные о торможении прогрессирования близорукости, об улучшении показателей аккомодации у пациентов с миопией, при массе достоинств контактные линзы имеют и недостатки: пациенты, пользующиеся КЛ требуют более пристального внимания со стороны офтальмолога, поскольку риск возникновения патологических изменений со стороны роговицы у пациентов с КЛ возрастает. Даже самые совершенные контактные линзы остаются инородным телом для глаза, особенно, для глаза ребенка, и могут вызывать широкий спектр осложнений, в том числе, тяжелых. Безопасность и эффективность КЛ зависит от корректности подбора, соблюдения пациентом всех рекомендаций по применению линз, а также тщательности мониторинга состояния роговицы.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

ENGLISH

Possible association between corneal infections and contact lenses wearing to correct ametropia in children

E. Yu. Markova^{1,2}, I. V. Lobanova^{2,3}, M. A. Frolov², O. V. Kurganova³

¹ Morozov Children's Clinical Hospital, Mytnaja, 24, 119049, Moscow, Russia; Russian University of Friendship of Peoples, Miklukho Maclay St., 8, Moscow, 117198, Russian Federation

SUMMARY

Possible association between corneal infections and contact lenses (CLs) wearing of various design to correct ametropia in children was analyzed. Between 2011 and April 2014, 20 children (7 boys, 13 girls) aged 9-17 years which were diagnosed with traumatic keratitis were admitted to Morozov Children's Hospital. All patients used CLs (rigid, n = 1; soft,

n = 9; orthokeratology, n = 10) to correct ametropia for 6-48 months. There are pretty strong evidences that CLs (including orthokeratology ones) provide better quality of vision and life as compared with spectacles, reduce myopia progression, and promote better accommodation. However, in spite of these advantages, CLs have disadvantages as well. People who wear CLs may require frequent eye care specialist follow-up due to the higher risk of corneal disorders. Even nearly perfect CL represents a foreign body (especially for a children eye) that may provoke numerous complications including severe ones. With accurate fitting, proper care, and careful monitoring of the cornea, CLs should be safe and effective.

Keywords: contact lens, ametropia, keratitis, orthokeratology, children

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 3. — P. 63–66

В мире почти 40% людей страдают близорукостью. Каждый год увеличивается количество пациентов с различными видами аномалий рефракции. Между тем, именно для детей особенно важна современная и адекватная оптическая коррекция зрительных функций [1,2].

В настоящее время существует несколько способов коррекции аметропии, а именно, с помощью очков, рефракционных хирургических вмешательств, контактных линз (КЛ).

Контактная коррекция зрения становится все более популярной: правильно подобранные контактные линзы создают более физиологическое по качеству изображение на сетчатке глаза. Кроме того, пользование контактными линзами уменьшает явления зрительного утомления, повышает показатели запаса относительной и объема абсолютной аккомодации, а также нормализует объективные показатели аккомодационного ответа, что позволяет говорить о повышении зрительной работоспособности [3,4]. Все это, несомненно, положительно влияет на общее состояние, повышает качество жизни, расширяет зону интересов и возможностей пациентов. К сожалению, при массе достоинств контактные линзы имеют не меньшее число недостатков. Даже самые совершенные контактные линзы остаются инородным телом для глаза и могут вызывать широкий спектр осложнений, в том числе, тяжелых [5,6].

В последнее десятилетие наблюдается повышенный интерес к ортокератологии (ОК) или так называемой рефракционной терапии ночными линзами, как альтернативному методу коррекции близорукости, особенно, для детей и подростков. В основе рефракционного эффекта ортокератологии (ОК) лежит дозированное перераспределение клеток поверхностных слоев эпителия под действием микрокапиллярных сил, создаваемых жесткими линзами реверсной геометрии [7,8].

Имеются сообщения о негативных последствиях при ношении КЛ, особенно, ортокератологических линз: более чем в 50% случаев возникает синдром сухого глаза со снижением стабильности слезной пленки, уровня слезопродукции, а при цитологическом исследовании выявляется нарушение структуры эпителиального пласта с признаками кератинизации и снижением плотности

бокаловидных клеток вплоть до их полного исчезновения [9,10,11]. При использовании ОК происходят изменения биохимических свойств роговицы, умеренные изменения в эпителии и передних слоях стромы [12,13].

На данный момент не выяснено, может ли уменьшение толщины эпителия роговицы способствовать проникновению микробных инфекций, но имеются работы по описанию микробных кератитов у этих пациентов [6,14].

Цель нашего исследования состояла в том, чтобы проследить возможную связь инфекционных поражений роговицы с ношением КЛ различного дизайна при коррекции аметропии у детей.

За период с 2011 по апрель 2014 гг. в Морозовскую ДГКБ поступило и получило лечение 20 детей (7 мальчиков и 13 девочек) в возрасте от 9 до 17 лет с диагнозом «посттравматический кератит», все пациенты пользовались для коррекции аметропии контактными линзами (жесткие — 1 случай, мягкие — 9 случаев, ортокератологические — 10 случаев), анамнез использования КЛ — от 6 месяцев до 4 лет. В 19 случаях имел место односторонний кератит, в 1 случае — двусторонний кератит. У всех детей в анамнезе — миопия (высокой степени — у 5 детей, средней — у 6 и слабой у — 9), в 1 случае — склеропластика в анамнезе. У ряда пациентов (8 человек) при опросе выявлены нарушения режима ношения и ухода за КЛ, 2 пациентки использовали линзы без предварительной консультации с врачом.

Всем детям при поступлении выполнено стандартное обследование, включающее проведение визометрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, часть пациентов обследовали с помощью Шеймпфлюг камеры. Всем пациентам осуществляли общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на оппортунистические инфекции (цитомегаловирус, *Toxoplasma gondii*, Herpes simplex, *Mycoplasma pneumoniae*), брали посевы с конъюнктивы и роговицы на микрофлору и грибы.

При осмотре пациентов отмечено, что глаз раздражен, имел место выраженный корнеальный синдром, конъюнктивит век и глазного яблока отечная, на роговице в оптической и/или параоптической зоне был инфильтрат серого цвета, с отеком стромы (рис. 2). В 6 случаях отмечена запотелость эндотелия и отек радужки (пе-

редний увеит). Глубокие оптические среды были прозрачными у 13 пациентов.

При исследовании глазного дна в 3 случаях наблюдали узкий миопический конус, в 3 — при осмотре выявлены дистрофические изменения сетчатки на периферии, у 7 — глубокие оптические среды в деталях не просматривались, рефлекс с глазного дна тусклый или тускло-розовый, детали не офтальмоскопировались, Тп — норма.

У 4 детей посттравматический кератит осложнился язвой роговицы (рис. 3 а,б,в), у 2-х из 4 отмечена отрицательная динамика — усиление роговичного синдрома, инфильтрация роговицы, гипопион. В экстренном порядке проведена первичная хирургическая обработка с криопексией язвы роговицы. Двум пациентам в дальнейшем из-за угрозы перфорации проведена аутоконъюнктивальная пластика по Кунту.

В данных лабораторных исследований в анализах крови на оппортунистические инфекции в 1 случае выявлены иммуноглобулины G к цитомегаловирусу, в 1 случае — к *Toxoplasma gondii*, в 1 случае — к *Herpes simplex I/II*, в 1 случае — к *Mycoplasma pneumoniae*, в 1 случае — к *Chlamydia pneumoniae*. Исследования на грибы дали отрицательный результат. Только в одном случае в посевах с конъюнктивы на микрофлору отмечен массивный рост *Pseudomonas aeruginosa*.

Лечение кератита включало местную и общую антибактериальную, местную противовоспалительную, противовирусную, эпителизирующую, трофическую, антисептическую терапию, пероральный прием антигистаминных препаратов. При необходимости проводили субконъюнктивальные инъекции.

Крайне важно при лечении инфекционных осложнений использовать эффективные и безопасные препараты. В настоящее время зарегистрированы новые антибактериальные капли в однодозовом тубике-капельнице, не содержащие консервантов — азидроп. При условии приме-

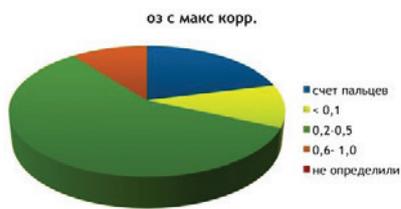


Рис. 1. Острота зрения при поступлении на больном глазу с максимальной коррекцией

Fig. 1. Visual acuity with the maximum correction



Рисунок 2 Корнеальный синдром
Fig. 2 Corneal syndrome

нения препарата 2 раза в сутки обеспечивается достаточная терапевтическая концентрация азитромицина в слезной жидкости. Капли активны в отношении большинства микроорганизмов, а также *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium avium complex*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Капли разрешены для применения детям с 1 года.

Все пациенты с травматическими кератитами в исходе лечения имели помутнения различной степени интенсивности в оптической (4 ребенка) и/или параоптической зоне (17 детей). При выписке у 50% детей отмечено повышение остроты зрения (ОЗ) с максимальной коррекцией до 0,9-1,0, 25% детей выписаны с ОЗ — 0,9-0,3 и 25% — меньше 0,3.

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что контактные линзы, в том числе ортокератологические, обеспечивают как лучшее ка-



Рис. 3 а — биомикроскопия, б — биомикроскопия с окраской флюоресцеином, в — кератотопограмма

Fig. 3 — а biomicroscopy, в — biomicroscopy with coloring fluoorestsein, в — keratotopography

чество зрения, так и лучшее качество жизни по сравнению с очками, имеются убедительные данные о торможении прогрессирования близорукости, об улучшении показателей

аккомодации у пациентов с миопией. Однако при массе достоинств применение контактных линз имеет и недостатки. Так, пациенты, пользующиеся КЛ требуют более пристального внимания со стороны офтальмолога, поскольку риск возникновения патологических изменений со стороны роговицы у таких пациентов возрастает. Наблюдения за 20 пациентами, которые лечились в нашей клинике, заставляет более тщательно рассматривать показания и противопоказания к назначению КЛ.

Возможно, стоит провести экспертное исследование причин возникновения осложнений и сформулировать рекомендации по особенностям подготовки врачей и ро-

дителей к выполнению комплаенса, оценить возрастные и социальные ограничения для ношения КЛ, особенно ОК.

Необходимо помнить, что даже самые совершенные контактные линзы остаются инородным телом для глаза, особенно, для глаза ребенка, и могут вызывать широкий спектр осложнений, в том числе, тяжелых. Безопасность и эффективность КЛ зависит от корректности подбора, соблюдения пациентом всех рекомендаций по применению линз, а также тщательности мониторинга состояния роговицы. Совместные усилия позволят минимизировать осложнения и их последствия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л.А., Тарутта Е.П. Медико-социальное значение нарушений аккомодации. Аккомодация. Пособие для врачей. М., 2012, 9-11.
2. Лобанова И.В., Лещенко И.А., Маркова Е.Ю. Влияние полноты и вида коррекции у детей и подростков с аномалиями рефракции на формирование зрительных вызванных потенциалов. Вестник офтальмологии 2013; 4: 44-53.
3. Тарутта Е.П., Аляева О.О., Егорова Т.С. Оценка аккомодации и псевдоаккомодации на фоне ортокератологической коррекции миопии. Российский офтальмологический журнал 2014; 7:2: 68-71.
4. Тарутта Е.П., Аляева О.О. Способ оценки объема псевдоаккомодации до и после ортокератологической коррекции миопии. Российский офтальмологический журнал, 2008; 2: 26-30.
5. Маркова Е.Ю., Овчинникова А.В. Фемтолазерная кератопластика. Офтальмология 2014;11 (1): 79-82.
6. Cheng K.H., Leung S.L., Hoekman H.W. et al Incidence of contact-lens-associated microbial keratitis and its related morbidity. Lancet. 1999; 354: 181-185.
7. Еричев В.П., Еремина М.В., Якубова Л.В. Анализатор биомеханических свойств глаза в оценке вязко-эластичных свойств роговицы в здоровых глазах. Рефракционная хирургия и офтальмология 2007;7 (1): 52-53.
8. Тарутта Е.П., Узунян Д.Г., Мирсафав Д.С.. Изменение основных анатомо-опти-

- ческих параметров глаза под действием ортокератологических контактных линз. Рефракционная хирургия и офтальмология 2004;4: 32-5.
9. Бородина Н.В., Мусаева Г.М., Кобзова М.В. Возможные осложнения ортокератологии для коррекции миопии. Вестник офтальмологии 2011;4: 56-5.
10. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Митичкина Т.С. Возможности метода импрессионной цитологии в диагностике и оценке эффективности медикаментозной коррекции синдрома сухого глаза при ношении контактных линз. Вестник офтальмологии 2012; 1: 34-36.
11. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Бобровских Н.В. Влияние многолетнего ношения контактных линз на состояние роговицы по данным конфокальной микроскопии. Вестник офтальмологии 2008; 6: 25-29.
12. Бодрова С.Г., Зарайская М.М. Изменения роговицы по данным конфокальной микроскопии и анализатора биомеханических свойств в ранние сроки после ношения ортокератологических линз. Практическая медицина 2012;4: 87-90.
13. Alharbi A., Swarbrick H.A. The effect of overnight orthokeratology lens wear on corneal thickness. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2003; 44 (6): 2518-2523.
14. Choo J.D., Caroline P.J., Harlin D.D. Meyers W. Morphological changes in cat epithelium following overnight lens wear with the Pragon CRT lens for corneal reshaping. ARVO abstract. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2004; 45 E. Abstr. 1552.

REFERENCES

1. Katargina LA, Tarutta E.P. [Medical and social implications of violations of accommodation]. Mediko-sotsial'noe znachenie narusheniy akkomodatsii. [Accommodation. Manual for physicians]. *Akkomodatsiya. Posobie dlya vrachev*. M.2012, 9-11. (in Russ.).
2. Lobanova IV, Leshenko IA, Markova E.Y. [Effect of completeness and type of correction in children and adolescents with refractive errors on the formation of visual evoked potentials]. Vliyanie polnoty i vida korrektsii u detey i podrostkov s anomaliami refraktsii na formirovaniye zritel'nykh vyzvannykh potentsialov. [Annals of Ophthalmology] *Vestnik oftal'mologii* 2013; 4: 44-53. (in Russ.).
3. Tarutta EP, Alyaev OO, Egorova TS [Assessment of accommodation and pseudo-accommodation against orthokeratology correction of a myopia]. Otsenka akkomodatsii i psevdokkomodatsii na fone ortokeratologicheskoy korrektsii miopii. [Russian Ophthalmological Journal]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal* 2014; 7:2: 68-71. (in Russ.).
4. Tarutta EP, Alyaev OO [Assessment of pseudo-accommodation volume before orthokeratologic correction of a myopia]. Sposob otsenki ob»ema psevdokkomodatsii do i posle ortokeratologicheskoi korrektsii miopii. Russian Ophthalmological Journal]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal* 2008; 2: 26-30. (in Russ.).
5. Markova EY, AV Ovchinnikova [Femto-laser keratoplasty]. Femtolazernaya keratoplastika. [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya* 2014;11 (1): 79-82. (in Russ.).
6. Cheng K.H., Leung S.L., Hoekman H.W. et al Incidence of contact-lens-associated microbial keratitis and its related morbidity. Lancet. V. 354, 1999, 181-185.
7. Eriчев V.P., Eremina M.V., Yakubova L. V [Analyzer biomechanical properties of the eye in the evaluation of visco-elastic properties of the cornea in healthy eyes]. Analizator biomekhanicheskikh svoystv glaza v otsenke vyazko-elastichnykh svoystv rogovitsy v zdorovykh glazakh [Refractive surgery and ophthalmology]. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya* 2007;7 (1): 52-53. (in Russ.).
8. Tarutta EP, Uzunyan DG, Mirsayafov DS. [Changing the basic anatomical and optical parameters of the eye under the influence of orthokeratology contact lenses]. Iz-

- menie osnovnykh anatomicheeskikh parametrov glaza pod deystviem ortokeratologicheskikh kontaktnykh linz. [Refractive surgery and ophthalmology]. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya* 2004;4: 32-5. (in Russ.).
9. Borodina NV, Musaeva GM, Kobzova MV. [Possible complications orthokeratology for the correction of myopia]. Vozmozhnye oslozhneniya ortokeratologii dlya korrektsii miopii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii* 2011;4: 56-5. (in Russ.).
10. Egorova GB, Fedorov AA, Mitichkin T.S. [Features method Impression cytology in the diagnosis and evaluation of the effectiveness of drug correction of dry eye while wearing contact lenses]. Vozmozhnosti metoda impressionnoy tsitologii v diagnostike i otsenke effektivnosti medikamentoznoy korrektsii sindroma sukhogo glaza pri noshenii kontaktnykh linz. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii* 2012; 1: 34-36. (in Russ.).
11. Egorova GB, Fedorov AA, Bobrovskikh NV. [Effect of long-term contact lens wear on the state of the cornea according to confocal microscopy]. Vliyanie mnogoletnego nosheniya kontaktnykh linz na sostoyaniye rogovitsy po dannym konfokal'noy mikroskopii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii* 2008; 6: 25-29. (in Russ.).
12. Bodrova SG, Zaraiskaya MM. [Changes cornea according to confocal microscopy and biomechanical properties of the analyzer in the early stages after wearing orthokeratology lenses]. Izmeneniya rogovitsy po dannym konfokal'noy mikroskopii i analizatora biomekhanicheskikh svoystv v rannye sroki posle nosheniya ortokeratologicheskikh linz. [Practical Medicine]. *Prakticheskaya meditsina* 2012;4: 87-90. (in Russ.).
13. Alharbi A., Swarbrick HA. The effects of overnight orthokeratology lens wear on corneal thickness. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2003;44 (6): 2518-2523.
14. Choo J.D., Caroline P.J., Harlin D.D. Meyers W. Morphological changes in cat epithelium following overnight lens wear with the Pragon CRT lens for corneal reshaping. ARVO abstract. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2004; 45 E. Abstr. In 1552.

АЗИДРОП



Новинка

Азитромицин 15 мг/г – капли глазные

Первое антибактериальное средство для
3-дневного лечения глаз



1 капля утром / вечером в течение **3** дней

Регистрационный номер: ЛП-002217 от 03.09.2013

Ваш выбор в качестве терапии первого ряда



ООО «Тea Фарма»
Россия, 121099, Москва,
Смоленская площадь, д. 3
+7(945) 937-84-80

Результаты определения минимальной подавляющей концентрации современных местных антибактериальных препаратов



Т. Н. Воронцова

В. Ю. Попов, В. Я. Шапорова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д.2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 68–72

Цель работы: определить минимальную подавляющую концентрацию (МПК) современных антибактериальных препаратов для наиболее часто встречающейся микрофлоры. **Методы.** Наиболее широко используемые в офтальмологической практике антибактериальные препараты (фторхинолоны и аминогликозиды) относятся к дозозависимым препаратам, то есть скорость гибели микроорганизмов возрастает прямо пропорционально их концентрации. Для определения МПК антибиотиков мы использовали Hi Comb MIC Test (E-тест). На основании обследования 105 больных в возрасте от 2 месяцев до 7 лет с различными воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза нами определена МПК самых распространенных в клинической практике антибактериальных препаратов – цiproфлоксацина (Ципромед, Sentiss), офлоксацина (Флоксал, Baush & Lomb), левофлоксацина (Сигницеф, Sentiss), моксифлоксацина (Вигамокс, Alcon), гатифлоксацина (Зимар, Allergan) и тобрамицина (Тобрекс, Alcon). **Результаты:** Анализ полученных данных выявил, что самым эффективным антибактериальным препаратом в отношении наиболее часто выделяемой у детей микрофлоры (стафилококки) оказался левофлоксацин. МПК этого препарата для стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов также оказалась маленькой. Для терапии воспалительных заболеваний глаз, вызванных стрептококками, предпочтителен моксифлоксацин, так как его МПК для стрептококков оказалась самой низкой. МПК цiproфлоксацина для всей грамотрицательной микрофлоры оказалась самой маленькой, что подтверждает общепризнанную высокую эффективность этого препарата. Самая высокая МПК для всех выделенных микроорганизмов оказалась у тобрамицина.

Ключевые слова: минимальная подавляющая концентрация, антибактериальные препараты, микроорганизмы, Hi Comb MIC Test.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

ENGLISH

Minimal inhibitory concentrations of modern topical antimicrobials

T. N. Vorontsova, V. Y. Popov, V. J. Shaporova
St.-Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya st., 2, St.-Petersburg, 194100, Russia

SUMMARY

Aim. To measure minimal inhibitory concentration (MIC) values for modern topical antimicrobials against common ocular pathogens. **Methods.** Antimicrobials most commonly used in ophthalmology (fluoroquinolones and aminoglycosides) are dose-dependent drugs, i.e., the rate of microbial death increases in direct proportion to their concentrations. To determine MICs, we applied Hi Comb MIC Test (E-test). 105 patients aged 2 months through 7 years which were diagnosed with various inflammatory disorders of anterior segment were examined. MIC values for most commonly used

antimicrobials, i.e., ciprofloxacin/Cipromed (Sentiss Pharma, Gurgaon, India), ofloxacin/Floxal (Baush & Lomb, Rochester, New-York), levofloxacin/Signicef (Sentiss Pharma, Gurgaon, India), moxifloxacin/Vigamox (Alcon, Fort Worth, Texas), gatifloxacin/Zymar (Allergan, Irvine, California), and tobramycin/Tobrex (Alcon, Fort Worth, Texas), were measured. **Results.** The analysis revealed that the most effective antibacterial drug against microbial isolates in children (i.e., Staphylococci spp.) was levofloxacin. MIC for this agent against Streptococci spp. and Gram-negative microbes was low as well. Moxifloxacin is preferred for the treatment of ocular inflammation provoked by Streptococci spp. as MIC of this antimicrobial against Streptococci spp. was the lowest. MIC of ciprofloxacin against Gram-negative flora was the lowest. These data demonstrate generally recognized high efficacy of this drug. MIC value for tobramycin against all bacterial isolates was the highest.

Keywords: minimal inhibitory concentration, antibacterial drugs, microbes, Hi Comb MIC Test.

Financial disclosure: Authors has no financial or property interests related to this article. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No3. — P. 68–72

АКТУАЛЬНОСТЬ.

Антибиотики являются непревзойденными этиотропными средствами, однако бесконтрольное и, нередко, неграмотное их использование приводит не только к отсутствию эффекта от проводимой терапии, но и, более того, к формированию негативных побочных явлений. Проведение рациональной антибактериальной терапии подразумевает соблюдение целого ряда базовых критериев, определяющих максимально возможную обоснованность при выборе антибактериального препарата: клинического, эпидемиологического, фармакологического и микробиологического. Так, например, клинически назначение антибактериального препарата проводят с учетом возраста пациента, его общего состояния и наличия сопутствующих заболеваний. От фармакологического критерия зависит применение антибиотика в определенной дозировке, через определенный интервал времени и на протяжении конкретного временного периода. Этот же принцип дает возможность правильно комбинировать два и более антибактериальных препарата. При соблюдении эпидемиологического принципа необходимо учитывать наличие устойчивых штаммов микроорганизмов в городе или конкретном лечебном учреждении, основываясь на результатах уже проведенных клинических исследований. Важнейшим из этих критериев является микробиологический, который разрешает использование антибиотика только по строгим показаниям на основании определения чувствительности к нему микроорганизмов. При этом используемый антибактериальный препарат должен обладать бактерицидным действием и иметь низкую минимальную подавляющую концентрацию (МПК). Соблюдение этого принципа особенно важно в современных условиях при постоянно нарастающей резистентности микроорганизмов к антибиотикам. При этом назначение препарата в дозах, не способных оказать пагубное воздействие на микрофлору, может способствовать дальнейшему развитию резистентности микроорганизмов [1, 4, 6].

МПК — это наименьшая концентрация антибактериального препарата, которая вызывает подавление

заметного невооруженным глазом роста микрофлоры. К сожалению, основным способом определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам у нас в стране является метод диффузии антибиотиков в агар с использованием стандартных дисков, содержащих строго определенное и достаточно большое количество антибактериального препарата [2, 4]. Методика определения МПК антибиотиков с помощью, так называемых Е-тестов, в лечебных и научных учреждениях практически не используется. Однако именно МПК позволяет наиболее точно охарактеризовать степень чувствительности микроорганизма к антибиотикам [1, 2, 4, 6]. Чем ниже МПК препарата, тем выше чувствительность к нему микрофлоры. Только на основании знания МПК можно решить единственно важный и очень простой вопрос: достигает ли антибиотик при местном применении области локализации возбудителя в концентрации, достаточной для подавления этого микроорганизма. Только тогда, когда концентрация препарата окажется губительной для микрофлоры, и будет достигнут лечебный эффект. В процессе проведения местной антибактериальной терапии при инстилляции в конъюнктивальную полость одинаково-

Таблица 1. Микрофлора конъюнктивальной полости детей с различными воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза.

Микроорганизм	Количество больных	%
Staphylococcus epidermidis	46	43,9
Staphylococcus aureus	24	22,9
Streptococcus viridans	7	6,6
Streptococcus haemolyticus	4	3,8
Streptococcus pneumonia	5	4,7
Pseudomonas aeruginosa	8	7,7
Klebsiella pneumoniae	2	1,9
Serratia marcescens	7	6,6
Enterobacter brevis	2	1,9

Таблица 2. Результаты определения минимальной подавляющей концентрации современных антибактериальных препаратов в отношении различных микроорганизмов

Антибактериальный препарат drug	Staphylococcus epidermidis		Staphylococcus aureus		Streptococcus		Грамотрицательная микрофлора Gram-negative microflora	
	n	МПК, мкг	n	МПК, мкг	n	МПК, мкг	n	МПК, мкг
Ципрофлоксацин ciprofloxacin	46	1,023±0,031	23	0,545±0,023	16	1,246±0,044	19	0,034±0,001
Офлоксацин ofloxacin	36	1,191±0,042	17	0,240±0,005	9	0,604±0,036	14	0,096±0,002
Левифлоксацин levofloxacin	45	0,544±0,012	23	0,020±0,001	16	0,135±0,005	19	0,051±0,003
Моксифлоксацин moxifloxacin	46	0,551±0,020	24	0,202±0,018	16	0,006±0,0001	19	0,073±0,003
Гатифлоксацин gatifloxacin	41	1,555±0,036	22	0,492±0,022	11	0,424±0,014	15	0,102±0,008
Тобрамицин tobramycin	37	8,623±0,578	17	5,115±0,365	11	6,460±0,409	14	7,050±0,484

го объема глазных капель именно МПК определяет эффективность терапии, проводимой различными антибактериальными препаратами.

Следует отметить также, что наиболее широко используемые в офтальмологической практике антибактериальные препараты (фторхинолоны и аминогликозиды) относятся к дозозависимым препаратам [4], то есть скорость гибели микроорганизмов возрастает прямо пропорционально их концентрации. В научной литературе имеются данные о более медленном достижении МПК офлоксацина во влаге передней камеры глаза по сравнению с левифлоксацином [6, 7]. Доказано также, что после однократной инстилляции левифлоксацина его концентрация многократно превышает МПК для всех микроорганизмов, вызывающих инфекционные заболевания глаз [5]. Однако большое значение имеет не только возможность достижения МПК антибактериального препарата, но и поддержание ее в течение длительного временного периода [3, 8]. Так, по данным Sundelin K., Seal D., Gardner S. (8), МПК левифлоксацина для большинства микроорганизмов в слезе сохраняется на протяжении 6 часов. Однако в клиническую практику постоянно внедряются новые антибактериальные препараты, а в име-



Рис. 1. Чашка Петри с тестовой полоской Hi Comb MIC Test для определения МПК левифлоксацина.

Fig. 1. Petri's cup with a test stria of Hi Comb MIC Test for MOC levofloxacin's definition.

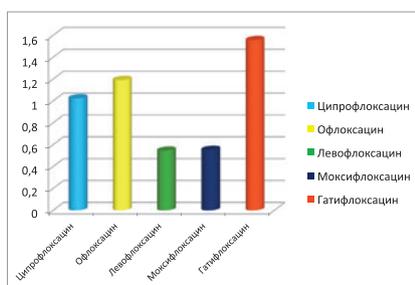


Рис. 2. Минимальная подавляющая концентрация различных антибактериальных препаратов в отношении Staphylococcus epidermidis* (*МПК тобрамицина не указана в диаграмме, так как превышает МПК других антибактериальных препаратов в 7-16 раз).

Fig. 2. Minimum overwhelming concentration of various antibacterial preparations to Staphylococcus epidermidis* (*MOC of Tobramycin isn't specified in the chart as exceeds MOC of other antibacterial preparations at 7-16 times).

ющейся литературе практически отсутствуют сведения о МПК, то есть об антимикробной эффективности всего имеющегося спектра современных антибиотиков, используемых в офтальмологии, что и послужило поводом к проведению нашего исследования.

Цель работы — определить МПК современных антибактериальных препаратов для наиболее часто встречающейся микрофлоры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Для определения МПК антибиотиков мы использовали Hi Comb MIC Test (так называемый E-тест; регистрационное удостоверение МЗ РФ 2003/1664 от 23.12.2003 года). Тест состоит из полосок, к которым прикреплены диски, пропитанные не одной, а целым рядом убывающих концентраций одного и того же антибиотика. В тестовой полоске диски располагаются последовательно в зависимости от концентрации антибиотика — от максимальной к минимальной. При выполнении исследования сначала мы брали содержимое конъюнктивной полости для посева на простой агар. Далее выделяли чистую культуру микроорганизма и сеяли ее на соответствующую твердую питательную среду в чашке Петри в виде

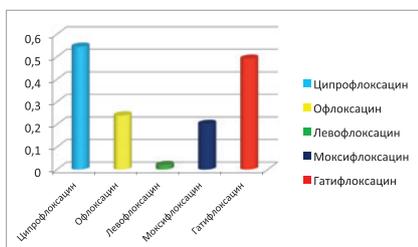


Рис. 3. Минимальная подавляющая концентрация различных антибактериальных препаратов в отношении *Staphylococcus aureus*. *МПК тобрамицина не указана в диаграмме, так как превышает МПК других антибактериальных препаратов в 9,5-250 раз

Fig. 3. Minimum overwhelming concentration of various antibacterial preparations concerning *Staphylococcus aureus** (* MOC of Tobramycinum isn't specified in the chart as exceeds MOC of other antibacterial preparations by 9,5-250 times)

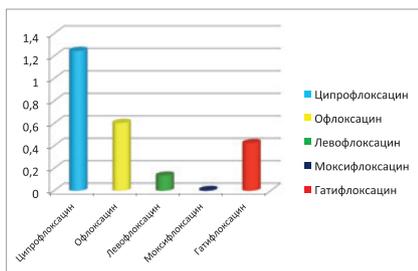


Рис. 4. Минимальная подавляющая концентрация различных антибактериальных препаратов в отношении стрептококков* (* *Streptococcus viridians*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus*). ** МПК тобрамицина не указана в диаграмме, так как превышает МПК других антибактериальных препаратов в 5,2-1077 раз.

Fig. 4. Minimum overwhelming concentration of various antibacterial preparations concerning streptococcus* (* *Streptococcus viridians*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus haemolyticus*) ** MOC of Tobramycinum isn't specified in the chart as exceeds MOC of other antibacterial preparations by 5,2-1077 times.

газона. Затем чашки Петри инкубировали в термостате при температуре 37° в течение 24 часов. При этом вокруг тестовых полосок формировалась зона задержки роста микрофлоры в форме эллипса, позволяющая определить минимальную подавляющую концентрацию антибактериального препарата. МПК определяли по цифровой шкале на тестовой полоске в области минимального диаметра эллипсоидной зоны задержки роста ми-

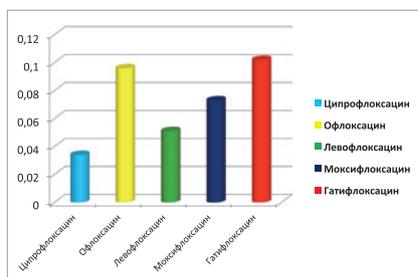


Рис. 5. Минимальная подавляющая концентрация различных антибактериальных препаратов в отношении граммотрицательной микрофлоры* (**Enterobacter brevis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*). * МПК тобрамицина не указана в диаграмме, так как превышает МПК других антибактериальных препаратов в 70-235 раз.

Fig. 5. Minimum overwhelming concentration of various antibacterial preparations concerning Gram-negative microflora* (**Enterobacter brevis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*) * MOC of Tobramycinum isn't specified in the chart as exceeds MOC of other antibacterial preparations by 70-235 times.

крофлоры (рис. 1). Нами выявлена минимальная подавляющая концентрация самых распространенных в клинической практике антибактериальных препаратов — ципрофлоксацина (Ципромед, Sentiss), офлоксацина (Флоксал, Baush & Lomb), левофлоксацина (Сигницеф, Sentiss), моксифлоксацина (Вигамокс, Alcon), гатифлоксацина (Зимар, Allergan) и тобрамицина (Тобрекс, Alcon).

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Всего обследовано 105 больных в возрасте от 2 месяцев до 7 лет с различными воспалительными заболеваниями переднего отдела глаза: острым и хроническим конъюнктивитом, блефароконъюнктивитом, стенозом носослезного протока, осложненным хроническим дакриоциститом, а также бактериальным кератитом. Состав микрофлоры конъюнктивальной полости этих пациентов представлен в таблице 1. Содержимое конъюнктивальной полости брали для посева до начала проведения антибактериальной терапии.

В посевах отделяемого из конъюнктивальной полости детей с вос-

палительными заболеваниями переднего отрезка глаза чаще всего были обнаружены эпидермальный (43,9%) и золотистый стафилококки (22,9%). Стрептококки встречались в 15,1% случаев. Грамотрицательная микрофлора обнаружена у 18,1% пациентов. Соотношение грамположительной и грамотрицательной флоры составило 4,5: 1.

Для эпидермального стафилококка МПК у всех апробированных антибактериальных препаратов оказалась самой высокой. Результаты представлены в таблице 2. МПК для эпидермального стафилококка оказалась самой низкой у препаратов левофлоксацин и моксифлоксацин — 0,544 мкг и 0,551 мкг, соответственно (рис. 2). Максимальная МПК зафиксирована нами у тобрамицина (8,623 мкг), что свидетельствует о том, что этот препарат проявляет наименьшую эффективность в отношении *Staphylococcus epidermidis*. Несмотря на то, что гатифлоксацин относительно недавно используется в клинической практике, его МПК оказалась достаточно высокой — 1,555 мкг. МПК ципрофлоксацина и офлоксацина была небольшой — 1,023 мкг и 1,191 мкг, соответственно.

МПК всех антибактериальных препаратов для золотистого стафилококка оказалась меньше, чем для эпидермального. При этом самой низкой МПК была у левофлоксацина (0,020 мкг), то есть для лечения инфекций, вызванных золотистым стафилококком, этот препарат оказался наиболее эффективным (табл. 2). МПК моксифлоксацина и офлоксацина также оказалась небольшой, однако в 10 раз превышала МПК левофлоксацина (рис. 3). Самая высокая МПК зафиксирована нами у препарата тобрамицин (5,115 мкг).

Самая маленькая МПК для всех выделенных у детей стрептококков оказалась у моксифлоксацина — всего 0,006 мкг (табл. 2, рис. 4). МПК левофлоксацина была также небольшой, однако значитель-

но превышала МПК моксифлоксацина. Высокая МПК была зафиксирована у ципрофлоксацина (1,246 мкг) и самая большая — у тобрамицина (6,460 мкг).

Группу выделенных у детей грамотрицательных микроорганизмов составили синегнойная палочка, палочка *Enterobacter brevis*, *Klebsiella pneumoniae*, а также *Serratia marcescens*. Самая низкая МПК для грамотрицательной микрофлоры оказалась у ципрофлоксацина — 0,034 мкг (табл. 2, рис. 5). Низкие показатели МПК, то есть высокая эффективность, отмечена также у левофлоксацина — 0,051 мкг. МПК офлоксацина и гатифлоксацина была значительно большей и практически одинаковой — 0,096 и 0,102 мкг. Различия между ними оказались статистически не значимы ($p > 0,05$). Самая высокая МПК снова была зафиксирована у тобрамицина (7,050 мкг).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- самым эффективным антибактериальным препаратом в отношении наиболее часто выделяе-

мой у детей микрофлоры (стафилококки) оказался левофлоксацин. МПК этого препарата для стрептококков и грамотрицательных микроорганизмов также оказалась низкой, что позволяет рекомендовать препарат на основе 0,5% левофлоксацина Сигницеф для лечения всех воспалительных заболеваний глаз бактериальной природы;

- для терапии воспалительных заболеваний глаз, вызванных стрептококками, предпочтителен моксифлоксацин, так как его МПК для стрептококков оказалась самой низкой;
- МПК ципрофлоксацина для всей грамотрицательной микрофлоры оказалась самой маленькой, что подтверждает общепризнанную высокую эффективность этого препарата;
- самая высокая МПК для всех выделенных микроорганизмов оказалась у тобрамицина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поляк М.С. Основы антибиотикотерапии. СПб, НИЦФ, 2003. -32с.
2. Черный В.И., Колесников А.Н., Кузнецова И.В. Фармакодинамические аспекты антибактериальной терапии. Новости медицины и фармации 2009; 3-9.
3. Holland E.J. New options for preventing infections. Ocular Surgery News.-Sept.2002: 5-6.
4. Околов И.Н. Микробиологическая диагностика бактериальных конъюнктивитов и мониторинг антибиотикорезистентности: методическое пособие. М., 2011. 20 с.
5. Koch R., Kulus S., Roessler M. Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humor concentrations after topical application of levofloxacin 0,5% and ofloxacin 0,3% eyedrops. J. Cataract. Refract. Surg. 2005;31:1377-1385.

6. Healy D. P, Holland E.J., Nordlund M.L. Concentration of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. Cornea-Apr.2004;23 (3):255-263.
7. Околов И.Н. Определение концентрации глазных капель левофлоксацина и моксифлоксацина в содержимом влаги передней камеры глаза методом ВЭЖК-МС. Катарактальная и рефракционная хирургия 2012;12: (4):44-51.
8. Sundelin K., Seal D., Gardner S. Increased anterior chamber penetration of topical levofloxacin 0,5% after pulsed dosing in cataract patient. Acta Ophthalmol. 2009;87 (2):160-165.

REFERENCES

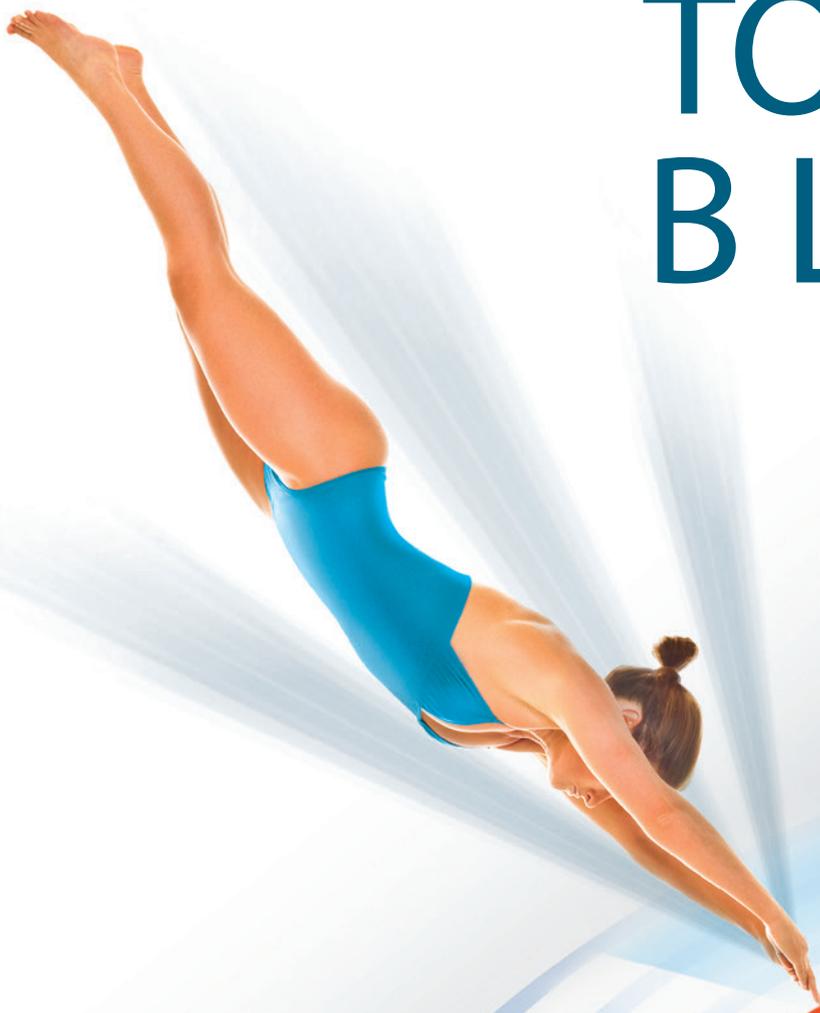
1. Poljak M.S. [Fundamentals of antibiotic therapy]. *Osnovy antibiotikoterapii*. SPb., NICEF, 2003. 32c. (in Russ.)
2. Chernij V.I., Kolesnikov A.N., Kuznecova I.V. [Pharmacodynamic aspects of antibacterial therapy]. *Farmakodinamicheskie aspekty antibakterialnoj terapii. Novosti mediciny i farmacii*. 2009; 3-9. (in Russ.).
3. Holland E.J. New options for preventing infections. Ocular Surgery News.-Sept.2002: 5-6.
4. Okolov I.N. [Microbiologic diagnosis of bacterial conjunctivitis and monitoring of antibiotic resistance]. *Mikrobiologicheskaja diagnostika bakterialnyh konjunktivitov i monitoring antibiotikoresistentnosti*. M., 2011. (in Russ.).
5. Koch R., Kulus S., Roessler M. Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humor concentrations after topical application of levofloxacin 0,5% and ofloxacin 0,3% eyedrops. J. Cataract. Refract. Surg. 2005;31:1377-1385.

6. Healy D. P, Holland E.J., Nordlund M.L. Concentration of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in human corneal stromal tissue and aqueous humor after topical administration. Cornea-Apr.2004;23 (3):255-263.
7. Okolov I.N. [Concentration of eyedrops levofloxacin and moxifloxacin in aqueous humor measured by HPLC method]. *Opređenje koncentracii glasnix kapel levofloksacina i moksifloksacina v sodержimom vlagi perednei kamery glaza metodom VJeZhK-MS. Kataraktalnaja i refrakcionnaja hirurgija*. 2012; 12 (4):44-51. (in Russ.).
8. Sundelin K., Seal D., Gardner S. Increased anterior chamber penetration of topical levofloxacin 0,5% after pulsed dosing in cataract patient. Acta Ophthalmol. 2009;87 (2):160-165.

СИГНИЦЕФ®

левофлоксацин 0,5%

**ТОЧНО
В ЦЕЛЬ**



РУ ЛСР-009882/09

КУРС ЛЕЧЕНИЯ 5 ДНЕЙ

**СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ**

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников


SENTISS

Новые возможности комплексной терапии летне-осеннего поллинозного блефароконъюнктивита

С. В. Янченко^{1,2}А. В. Малышев^{1,2}С. Н. Сахнов^{1,3}

Н. В. Федотова², О. Ю. Орехова², И. В. Грищенко², З. А. Эксузян¹

1 ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

2 ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

3 КФ ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России, ул. Красных партизан, 6, Краснодар, 350000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 74–79

Цель: оценить эффективность комплексного лечения летне-осеннего поллинозного блефароконъюнктивита. **Методы.** Были обследованы 25 больных (50 глаз) с летне-осенним поллинозным блефароконъюнктивитом до и после комплексной терапии, включавшей инстилляцию олопатадина гидрохлорида (1 мг/мл; 2 раза в сутки), цетиризина (10 мг; 1 раз в сутки per os) и инсуффляции стероида в нос (2 раза в сутки). У части пациентов с синдромом «сухого глаза» проводили инстилляцию гиалуроновой кислоты (1 мг/мл; 2 раза в сутки). Больные контрольной группы (10 человек; 20 глаз) получали только вышеуказанное лечение. Пациентам основной группы (15 человек; 30 глаз) дополнительно проводили аппликации Блефарогеля-1 на края век (2 раза в сутки). Выполняли: стандартное офтальмологическое обследование, анализ симптомов заболевания, тесты Ширмера-1 и Норна, оценку показателя ксероза и симптома «дворников» при окрашивании лиссаминовым зелёным, фотографирование переднего отрезка глаза с компьютерной морфометрией. **Результаты.** У всех больных выявлена аллергия к пыльце сложноцветных. В 55% глаз диагностировали синдром «сухого глаза» вследствие снижения стабильности слёзной плёнки. В 35,5% глаз выявили липидодефицит, а в 28,3% – муцинодефицит и эпителиопатию конъюнктивы. В результате терапии у больных основной группы отмечено достоверно более выраженное и быстрое снижение интенсивности субъективных симптомов и объективных признаков блефароконъюнктивита, чем у пациентов группы контроля. Кроме того, в основной группе зафиксировано более выраженное повышение стабильности слёзной плёнки и снижение интенсивности липидо-, муцинодефицита и эпителиопатии конъюнктивы. **Заключение.** Применение Блефарогеля-1 в составе комплексной терапии позволяет повысить эффективность лечения летне-осеннего поллинозного блефароконъюнктивита.

Ключевые слова: аллергия, поллинозный блефароконъюнктивит, Блефарогель-1

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует

ENGLISH

Novel complex therapy of autumnal allergic blepharoconjunctivitis

S. V. Yanchenko^{1,2}, A. V. Malyshev^{1,2}, S. N. Sakhnov^{1,3}, N. V. Fedotova², O. Yu. Orlova², I. V. Grishenko², Z. A. Exuzyan¹

¹ Ophthalmology Department, Kuban State Medical University Sedina street, 4, Krasnodar, 350063, Russia; ² Ophthalmology Department, Krasnodar Regional Hospital № 1 named after Prof. S. V. Ochapovsky 1st May street, 167, Krasnodar, 350000, Russia; ³ The Krasnodar branch IRTC «Eye Microsurgery» named after Acad. S. N. Fyodorov Krasnykh Partizan street, 6,

Krasnodar, 350012, Russia

SUMMARY

Aim. To assess the effectivity of autumnal allergic blepharoconjunctivitis complex therapy.

Methods. 25 autumnal allergic blepharoconjunctivitis patients (50 eyes) were examined before and after complex treatment that included olopatadine hydrochloride 1 mg/ml (instillations 2 times a day), cetirizine 10 mg (1 tablet a day), and steroid drug (insufflations 2 times a day). Dry eye patients additionally received hyaluronic acid 1 mg/ml (instillations 2 times a day). 10 controls (20 eyes) were prescribed only the above-mentioned treatment. In 15 study group patients (30 eyes), Blepharogel 1 was applied on lid margins. Routine eye examination, clinical symptom assessment, Schirmer's and Norn's tests, xerosis meter and lissamine green staining evaluation, and anterior segment photography with computed morphometry were performed.

Results. Compositae allergy was diagnosed in all patients. Dry eye due to tear film instability, lipid deficiency, and mucin deficiency and epitheliopathy were diagnosed in 55%, 35.5% and 28.3%, respectively. In study group, the treatment significantly and rapidly reduced patient-reported symptoms and blepharoconjunctivitis signs as well as significantly improved tear stability, lipid deficiency, mucin deficiency, and epitheliopathy as compared with controls.

Conclusion. Blepharogel 1 as a component of complex therapy increases the efficacy of autumnal allergic blepharoconjunctivitis treatment.

Keywords: allergy, blepharoconjunctivitis, Blepharogel 1.

Financial Disclosure: none of the authors has any financial interest in the submitted materials or methods. There is no conflict of interests

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No3. — P. 74–79

Аллергические конъюнктивиты (АК) поражают от 5%–22% до 40% населения различных стран мира, при этом, в течение последних десятилетий отмечена устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости [1-9]. В России распространённость аллергического риноконъюнктивита в среднем составляет 15%, в странах западной Европы колеблется от 15% до 20% [1,2,4,6,7]. В настоящее время максимальные показатели распространённости АК (более 40%) получены в эпидемиологических исследованиях Григорьевой В.В. и соавторов, а также Singh K. et al. [11,12].

Сезонные поллинозные конъюнктивиты, причиной развития которых является пыльца растений, выявляются у 45-50% больных АК [2,3,6,7,13,14]. В северных и центральных районах России наиболее часто встречается повышенная чувствительность к пыльце деревьев и сорняковых злаков — так называемый весенне-летний поллиноз. В южных регионах преобладает летне-осенний поллиноз, вызываемый сенсibilизацией к пыльце сложноцветных. В ряде случаев имеет место полисенсibilизация, значительно удлиняющая период сезонных обострений. В 5% случаев поллинозный конъюнктивит начинается остро, однако у большинства пациентов он протекает хронически с умеренным зудом и жжением под веками, незначительным слизистым отделяемым, умеренной гиперемией, отёком и фолликулёзом конъюнктивы [2,4,7,13,14]. Нередко поллинозный конъюнктивит сопровождается хроническим упорно рецидивирующим блефаритом, который, в свою очередь, довольно часто приводит к развитию вторичного синдрома «сухого глаза» (ССГ) [7,13-15]. Лечебное воздействие при поллинозном конъюнктивите включает элиминацию виновного аллергена, специфическую иммунотерапию и фармакотера-

пию [1,2-4;7;12;14;16]. Базисными средствами фармакотерапии являются блокаторы H1 рецепторов, стабилизаторы мембран тучных клеток и препараты комбинированного действия, а к дополнительным средствам относят стероидные и нестероидные противовоспалительные, сосудосуживающие препараты, а также слёзозаместители.

Несмотря на наличие значительного «арсенала» лекарственных средств, по-прежнему актуальной остаётся задача дальнейшей оптимизации терапии поллинозного конъюнктивита, особенно, в условиях сопутствующего блефарита. В рамках нашего исследования мы решили оценить эффективность включения в комплексное лечение летне-осеннего поллинозного блефароconjunctivита (ПБК) отечественного препарата Блефарогель-1 (ООО «Гельтек-Медика», Россия), разработанного в НИИ ГБ РАМН [17]. Основанием для этого, с одной стороны, послужили данные исследований, показавшие высокую эффективность Блефарогеля-1 в терапии блефаритов, а с другой, отсутствие в доступной литературе данных об эффективности данного средства в лечении ПБК [17-20]. Всё это определило актуальность и цель настоящего исследования.

Цель исследования: оценить эффективность комплексного лечения летне-осеннего поллинозного блефароconjunctivита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное, «случай-контроль». Обследовано 25 пациентов (50 глаз) с сезонным летне-осенним поллинозным блефароconjunctivитом. Все пациенты получали инстилляцию олопатадина гидрохлорида (1 мг/мл; Опатанол; 2 раза в сутки) и антигистаминный препарат цетиризин (10 мг; Цетрин; 1 раз

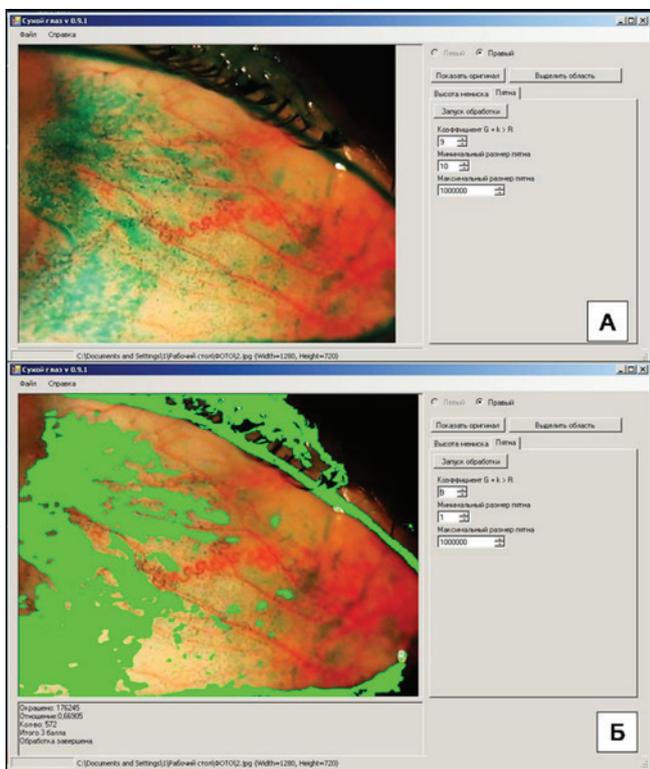


Рисунок 1 А, Б. Компьютерная морфометрическая оценка показателя ксероза, окрашивание лиссаминовым зелёным, оригинальная система для получения фотоизображений глазной поверхности, щелевая лампа «Zeiss» (увеличение $\times 15$), цифровая камера «Canon», авторская программа для ЭВМ: А – фотоизображение конъюнктивы открыто в интерфейсе программы для ЭВМ; Б – в автоматическом режиме произведена оценка интенсивности окрашивания поля – 3 балла

Figure 1 A, B. Computerized morphometric evaluation of xerosis, lysamine green staining, the original system to obtain images of the ocular surface, slit lamp «Zeiss», digital camera «Canon», the author's computer program: A – conjunctival image revealed in the interface of the computer program; B – intensity of conjunctival field staining was evaluated in automatic mode (3 score)

в сутки per os). У части пациентов с вторичным гиперсекреторным ССГ проводили инстилляцию «жидкого» слёзозаместителя — офтальмологического раствора гиалуроновой кислоты без консерванта (1 мг/мл, Хило-Комод 2-3 раза в сутки). Помимо этого, учитывая наличие сопутствующего аллергического ринита, все пациенты также получали инсуффляции стероида в полость носа (Тафен 2 раза в сутки).

Наблюдавшиеся пациенты были разделены на две группы. Пациентам, включённым в контрольную группу (10 человек; 20 глаз), проводили только вышеуказанное комплексное лечебное воздействие. Пациенты, вошедшие в основную группу (15 человек; 30 глаз), дополнительно получали аппликации Блефарогеля-1 на края век (2 раза в сутки). Данный препарат содержит гиалуроновую кислоту и экстракт алоэ, что позволяет осуществлять регидратирующее, дедистрофическое и противовоспалительное воздействие, направленное на купирование явлений хронического блефарита [17,18].

Методы исследования включали: стандартное офтальмологическое и аллергологическое обследование; оценку субъективных симптомов поллинозного блефароконъюнктивита (зуд, слёзотечение, сухость, жжение); учёт объективных проявлений заболевания со стороны век (гиперемия, отёк) и конъюнктивы (гиперемия, слизистые выделения, гипертрофия сосочков или фолликулов). Выраженность каждого из симптомов оценивали в баллах 3-х балльной шкалы (0-отсутствие симптома; 1-лёгкие проявления; 2-умеренные; 3-выраженные), а затем суммировали и усредняли для расчёта интегральных показателей дискомфорта и объективного состояния век и конъюнктивы. Помимо этого, проводили: тесты Ширмера-1 (мм) и Норна (с); оценку индекса нижнего слёзного мениска (в условных единицах по Бржескому В.В. и соавт.), витальное окрашивание лиссаминовым зелёным с оценкой показателя ксероза (суммарно по трём полям — роговица, назальная и каудальная конъюнктивы — в баллах 9-балльной шкалы по Vijsterveld) и выраженности эпителиопатии края века (симптом «дворников» — lid viper epitheliopaty) в баллах 3-х балльной шкалы); фотографирование переднего отрезка глаза с компьютерной морфометрией изображений в соответствии с авторской методикой для объективной оценки показателя ксероза конъюнктивы и роговицы (рис. 1А, Б) [21-25]. Обследование пациентов осуществляли при включении в исследование, а затем на 7, 14, 21 и 28 сутки терапии.

В ходе анализа результатов исследования мы сочли возможным использовать методы описательной и параметрической статистики, поскольку заболевание имело двухсторонний характер, и учёт вышеперечисленных референтных показателей производили по каждому из глаз, соответственно, число наблюдений (n глаз) в каждой группе было ≥ 20 . С учетом этого, для статистической обработки данных осуществляли оценку доли симптома (%); расчет среднего по выборке (M) и его стандартного квадратического отклонения (s). Для оценки достоверности различий использовали критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Различия считали достоверными при $p < 0,05$ и $\chi^2 > 3$. Кроме того, проводили корреляционный анализ (расчёт коэффициента Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных, вошедших в исследование, ранее, вне периода обострения, была выявлена аллергия к пыльце сложноцветных (амброзия, полынь, подсолнечник, лебеда). При этом более чем у 1/3 из них отмечена сенсibilизация к пыльце сорняковых злаков (овсяница, тимopheвка, пырей, мятлик, райграс). «Стаж» аллергического риноконъюнктивита составил 2-4 года (манифестация в форме аллергического ринита), «стаж» аллергического блефарита — 1-3 года. Установлено, что интегральный показатель дискомфорта у больных летне-осенним ПБК составил $2,63 \pm 0,21$ баллов, выраженность объективных

проявлений со стороны век — $2,15 \pm 0,1$ баллов, а со стороны конъюнктивы — $2,35 \pm 0,2$ баллов.

У всех пациентов определено повышение суммарной слёзопродукции (более 20-25 мм) и увеличение индекса слёзного мениска (до 2,5-3 условных единиц). Более чем в половине случаев (34 глаза; 55%) имело место снижение времени разрыва слёзной плёнки (до $7,4 \pm 0,3$ с), что свидетельствовало о присутствии у них гиперсекреторного ССГ лёгкой степени (по Бржескому В.В. и соавт.) [21]. На 26 глазах (35,5%) изменения слёзной плёнки сопровождались симптомом «дворников» ($1,6 \pm 0,1$ баллов), что указывало на снижение функции мейбомиевых желез и присутствие липидодефицита. На 17 глазах (28,3%) выявлено патологическое окрашивание конъюнктивы лиссаминовым зелёным (показатель ксероза >3 баллов), визуализирующее явления эпителиопатии конъюнктивы и свидетельствующее о муцинодефиците (Рис. 2Ф, Б, В, Г).

Анализ результатов исследования показал положительный терапевтический эффект включения Блефарогеля-1 в комплексное лечение летне-осеннего ПБК. Это подтверждено достоверно более быстрым и более выраженным снижением интегрального показателя субъективного дискомфорта у больных основной группы. Так, на 7 сутки терапии субъективный дискомфорт у больных, дополнительно получавших аппликации Блефарогеля-1, снизился с $2,65 \pm 0,2$ баллов до $0,9 \pm 0,03$ баллов, на 14 сутки — до $0,4 \pm 0,03$ баллов, на 21 сутки — до $0,3 \pm 0,01$ баллов, а к 28 суткам терапии был практически полностью купирован. В контрольной группе данный показатель к 7 суткам лечения снизился по сравнению с исходным значением ($2,64 \pm 0,15$ баллов) до $1,3 \pm 0,1$ баллов, на 14 сутки — до $0,75 \pm 0,04$ баллов, на 21 сутки — до $0,54 \pm 0,02$ баллов, а на 28 сутки — до $0,5 \pm 0,01$ баллов.

Кроме того, у пациентов основной группы, сравнительно с группой контроля, отмечено достоверно более выраженное улучшение объективного состояния век на фоне проводимой терапии. К 21 суткам наблюдения интегральный показатель состояния век у пациентов, получавших Блефарогель-1, снизился с $2,15 \pm 0,2$ баллов до $0,8 \pm 0,04$ баллов, в то время как у больных контрольной группы — с $2,2 \pm 0,2$ баллов до $1,3 \pm 0,05$ баллов. Между редукцией интегрального показателя состояния век и купированием интегрального показателя субъективного дискомфорта отмечена высокая положительная корреляция ($r = 0,7$). Что касается динамики интегрального показателя, характеризующего состояние конъюнктивы, то различие в его купировании между рассматриваемыми подгруппами оказалось статистически не достоверным. При этом его достоверное снижение до уровня <1 балла отмечено в обеих группах уже при втором осмотре (7 сутки лечения).

У больных обеих рассматриваемых групп к 28 суткам наблюдения суммарная слёзопродукция достоверно снизилась, однако осталась в пределах нормальных значений. Кроме того, на фоне лечения отмечена нормализация вы-

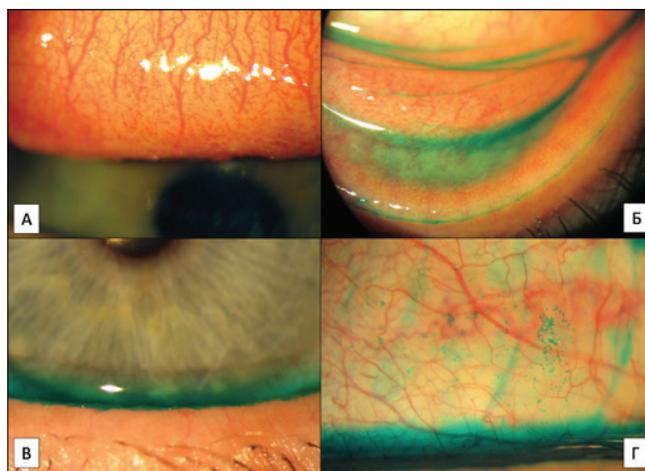


Рисунок 2 А, Б, В, Г. Состояние поверхности глаза у пациента с летне-осенним поллинозным блефароконъюнктивитом: А — состояние конъюнктивы (умеренная гиперемия, отёк, лёгкий фолликулёз); Б — эпителиопатия края века (симптом «дворников») при окрашивании лиссаминовым зелёным, дисфункция мейбомиевых желез (стеноз), липидодефицит; В — окрашивание лиссаминовым зелёным, увеличение высоты нижнего слёзного мениска, хорошо визуализируется линия Маркса — выводные протоки мейбомиевых желез погружены внутрь мениска; Г — патологическое окрашивание конъюнктивы лиссаминовым зелёным, свидетельствующее о муцинодефиците и присутствии эпителиопатии конъюнктивы

Figure 2 A, B, C, D. Ocular surface condition in seasonal allergic blepharoconjunctivitis patients: А — view of conjunctiva (moderate redness, swelling, follicles); Б — lid wiper epitheliopathy (lyssamine green staining), meibomian gland dysfunction (stenosis), lipid deficiency; C — the increase of the lower tear meniscus height (lyssamine green staining), well visualized Marx's line (meibomian gland ducts immersed inside of the meniscus); D — conjunctival pathological staining with lyssamine green, mucus deficiency, conjunctival epitheliopathy

соты нижнего слёзного мениска. У пациентов основной группы до начала терапии в 53% глаз имело место снижение времени разрыва слёзной плёнки. К 28 суткам лечения доля глаз со сниженной стабильностью слёзной плёнки достоверно уменьшилась до 26,7% ($\chi^2 > 3$). У больных контрольной группы аналогичные показатели составили, соответственно, 55% и 50%, что свидетельствовало об отсутствии достоверной положительной динамики ($\chi^2 < 3$).

Более выраженное повышение стабильности слёзной плёнки у пациентов основной группы, по-видимому, было связано со снижением выраженности явлений липидодефицита. Это подтверждено уменьшением интенсивности симптома «дворников» в результате проведенного лечения с $1,64 \pm 0,1$ баллов (на 36,7% глаз) до $0,5 \pm 0,01$ баллов. Кроме этого, необходимо отметить, что у всех пациентов основной группы к 28 суткам терапии показатель ксероза при окрашивании лиссаминовым зелёным снизился до уровня менее <3 баллов, что свидетельствовало об уменьшении выраженности муцинодефицита и явлений эпителиопатии тканей глазной поверхности. В противоположность этому, у больных группы контроля не отмечено достоверной динамики со стороны симптома «дворников» и показателя ксероза.

По нашему мнению, положительный эффект включения Блефарогеля-1 в состав комплексной терапии летне-осеннего поллинозного блефароконъюнктивита, проявляющийся достоверно более выраженным купированием субъективных симптомов и объективных признаков заболевания, чем при проведении стандартного лечения, обусловлен фармакологическими свойствами входящих в него компонентов. Таким образом, полученные нами результаты позволяют рекомендовать включение Блефарогеля-1 в комплексную терапию летне-осеннего поллинозного блефароконъюнктивита.

ВЫВОДЫ

Комплексная терапия, включающая, помимо противоаллергического лечения, применение препарата Блефарогель-1, даёт возможность достигнуть более выраженного и быстрого снижения интенсивности субъективных

и объективных симптомов летне-осеннего поллинозного блефароконъюнктивита, чем стандартное лечебное воздействие.

Использование Блефарогеля-1 в составе комплексной терапии летне-осеннего поллинозного блефароконъюнктивита позволяет добиться более выраженного повышения стабильности слёзной плёнки, чем изолированное противоаллергическое лечение.

Включение Блефарогеля-1 в комплексное лечение летне-осеннего поллинозного блефароконъюнктивита даёт возможность снизить выраженность комбинированного липидо-, муцинодефицита и уменьшить явления эпителиопатии тканей глазной поверхности.

Применение Блефарогеля-1 в составе комплексной терапии летне-осеннего поллинозного блефароконъюнктивита позволяет повысить эффективность лечения данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014, 736 с.
2. Майчук Ю.Ф. Аллергические заболевания глаз. Российский медицинский журнал 1999; 7 (1): 20.
3. Майчук Д.Ю. Современные возможности терапевтического лечения аллергических конъюнктивитов. Офтальмология 2014; 11 (2): 19-26.
4. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.; 2000, 430 с.
5. Abah E.R., Oladigbolu K.K., Samaila E., Gani-Ikilama A. Ocular disorders in children in Zaira children,s school. Nigerian J of Cl Pract. 2011; 14 (4): 473-476.
6. Almaliotis D., Michailopoulos P., Gioulekas D., Giouleka P., Papakosta D., Siempis T., Karampatakis V. Allergic conjunctivitis and the most common allergens in Northern Greece. WAO J. 2013; 6: 12.
7. Calderon M.A., Demoly P., Gerk van Wijk R., Bousquet J., Sheikh A. et al. EAA-Cl: A European Declaration on Immunotherapy. Clinical and Translational Allergy 2012; 2:20. Available at: <http://www.ctajournal.com/content/2/1/20>
8. Katelaris C. Ocular allergy in the Asia Pacific region. Asia Pacific region. 2011; 1: 108-114
9. Singla J.P., Parashr Y. Prevalence of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis and dermatitis in children with recurrent wheeze. Indian Ped. 2009; 58 (3): 262.
10. Singh K., Bielory L. Occular allergy: a national epidemiological study. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119 (1 Suppl 1): S154.
11. Singh K., Axelrod S., Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States (1988-1994). J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 778.
12. Григорьева В.В., Ханферян Р.А., Сундатов Т.В. Распространённость аллергических заболеваний в Краснодарском крае. Кубанский научный медицинский вестник 2006; 84-85 (3-4): 23-27.
13. Майчук Ю.Ф. Сезонный поллинозный конъюнктивит – самая распространённая форма глазных аллергозов. Российский офтальмологический журнал 2010; 1: 37-41.
14. Ковалевская М.А., Майчук Д.Ю., Бржеский В.В., Майчук Ю.Ф. Синдром «красного глаза»: практическое руководство. М.; 2010, 108 с.
15. Янченко С.В. Возрастная форма «сухого глаза»: заболеваемость, факторы риска. Фундаментальные исследования 2010; 9: 7-13.
16. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С., Бржеский В.В., ред. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М.; 2011, 1072 с.
17. Полунин Г.С., Сафонова Т.Н., Фёдоров А.А. Особенности клинического течения различных форм сухого глаза – основа для разработки адекватных методов лечения. Вестник офтальмологии 2006; (5): 17-20.
18. Полунин Г.С., Забегайло А.О., Макаров А.А., Полунина Е.Г. Эффективность терапевтической гигиены век при лечении пациентов с блефароконъюнктивальной формой синдрома «сухого глаза». Вестник офтальмологии 2011; 128 (1): 37-41.
19. Ерёмченко А.И., Янченко С.В. Оптимизация лечебного воздействия у больных блефароконъюнктивальной формой синдрома «сухого глаза» демодекозной этиологии. Рефракционная хирургия и офтальмология 2010; 10 (3): 51-56.
20. Сахнов С.Н., Янченко С.В., Рудашова А.С., Малышев А.В. Фармакотерапия хронического блефарита неинфекционной этиологии. Офтальмология 2013; 10 (3): 75-79.
21. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). СПб.: «Левша»; 2003, 119 с.
22. Korb D.R. The tear film – its role today and in the future. In The Tear Film, structure, function and examination. Butterworth-Heimann; 2002.
23. Bijsterveld O.P. Diagnostic tests in the sicca syndrome. Arch. Ophthalmol. 1969; 82: 10-14.
24. Янченко С.В., Шипилов В.А., Сахнов С.Н., Малышев А.В., Эксузян З.А. Фиксатор устройства для получения фотоизображений глазной поверхности: Патент РФ 129393, приоритет 20.12.2012.
25. Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В., Шипилов В.А., Эксузян З.А. Программа для ЭВМ «Оценка показателя ксероза конъюнктивы и роговицы глаза»: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2013614392, приоритет 30.01.2013

REFERENCES

1. Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroev V.V., Tahchidi H.P. Ed. [Ophthalmology: national manual]. *Oftal'mologija: nacionalnoe rukovodstvo*. Moscow, GEOTAR-Media, 2014. 736 p. (in Russ.).
2. Maichuk Yu.F. [Allergic diseases of the eye] *Allergicheskie zabolovaniya glaz. Russkij medicinskij zhurnal* [Russian Medical Journal]. 1999; 7 (1): 20. (In Russ.).
3. Maichuk D.Yu. [Modern possibilities of therapeutic treatment of allergic conjunctivitis] *Sovremennye voznozhnosti terapevticheskogo lecheniya allergicheskikh con'yuctivitov*. [Ophthalmology]. *Oftal'mologija* 2014; 11 (2): 19-26 (In Russ.).
4. Haitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. [Immunology] *Immunologiya*. Moscow; 2000, 430 p. (in Russ.).
5. Abah E.R., Oladigbolu K.K., Samaila E., Gani-Ikilama A. Ocular disorders in children in Zaira children,s school. Nigerian J of Cl Pract. 2011; 14 (4): 473-476.
6. Almaliotis D., Michailopoulos P., Gioulekas D., Giouleka P., Papakosta D., Siempis T., Karampatakis V. Allergic conjunctivitis and the most common allergens in Northern Greece. WAO J. 2013; 6: 12.
7. Calderon M.A., Demoly P., Gerk van Wijk R., Bousquet J., Sheikh A. et al. EAA-Cl: A European Declaration on Immunotherapy. Clinical and Translational Allergy. 2012; 2:20. Available at: <http://www.ctajournal.com/content/2/1/20>
8. Katelaris C. Ocular allergy in the Asia Pacific region. Asia Pacific region. 2011; 1: 108-114.
9. Singla J.P., Parashr Y. Prevalence of allergic rhinitis, allergic conjunctivitis and dermatitis in children with recurrent wheeze. Indian Ped. 2009; 58 (3): 262.

10. Singh K., Bielory L. Ocular allergy: a national epidemiological study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119 (1 Suppl 1): S154.
11. Singh K., Axelrod S., Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States (1988-1994). *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 778
12. Grigorieva V.V., Hanferyan R.A., Sundatova T.V. [Prevalence of allergic diseases in Krasnodar Region]. *Rasprostranennost' allergicheskikh zabolevaniy v Krasnoarskom kraye.* [Kuban Research Medical Annals]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy nauchnyy vestnic* 2006; 84-85 (3-4): 23-27. (in Russ.).
13. Maichuk Yu.F. [Seasonal conjunctivitis – the most common form of eye allergies]. *Sesonniiy conjunctivitis – naibolee tchastaya forma glaznih allergozov.* [Russian Ophthalmological Journal]. *Rossijskiy oftal'mologicheskij zhurnal* 2010; 1: 37-41. (in Russ.).
14. Kovalevskaya M.A., Maichuk D.Yu., Brzheskiy V.V., Maichuk Yu.F. *Sindrom «krasnogo glaza»: prakt.ruководstvo* [Red-eye syndrome: a practical manual]. Moscow, 2010. 108 p. (in Russ.).
15. Yanchenko S.V. [Age form of «dry eye»: incidence, risk factors]. *Vozrastnaya forma suhogo glaza: rasprostranennost, factori riska.* [Fund. research]. *Fundamental'nye issledovaniya* 2010; 9: 7-13. (in Russ.).
16. Egorov E.A., Alexeev V.N., Astahov Yu.S., Brzheskiy V.V., Ed. [Rational pharmacotherapy in ophthalmology]. *Racional'naya farmakoterapiya v oftal'mologii.* Moscow, 2011. 1072 p. (in Russ.).
17. Polunin G.S., Safonova T.N., Fedorov A.A. [Clinical features of the various forms of dry eye – the basis for the development of adequate therapies]. *Osobennosti klinicheskogo techeniya razlichnih form suhogo glaza – osnova dlya razrabotki adekvatnoy terapii.* [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii* 2006; (5): 17-20 (in Russ.).
18. Polunin G.S., Zabegaylo A.O., Makarov A.A., Polunina E.G. [Effectiveness of eye lid hygiene in patients with blefarokonjunktival form of dry eye]. *Effektivnost' gigeni vek u pacientov s blefaroconjunktivalnoy formoy suhogo glaza.* [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii* 2011; (1):37-41. (in Russ.).
19. Eremenko A.I., Yanchenko S.V. [Optimization of the demodex blefarits-relatid dry eye treatment]. *Optimizaciya lechnogo vozdeystviya u bolnih blefaroconjunktivalnoy formoy sindroma suhogo glaza demodekozoi etiologii.* [Refractive surgery and ophthalmology]. *Refrakcionnaya hirurgija i oftal'mologija* 2010; 10 (3): 51-56. (in Russ.).
20. Sakhnov S.N., Yanchenko S.V., Rudashova A.S., Malyshev A.V. [Non-infectious chronic blepharitis pharmacotherapy] *Farmakoterapiya hronicheskogo blefarita neinfekcionnoy etiologii.* [Ophthalmology]. *Oftal'mologija* 2013; 10 (3): 75-79. (in Russ.).
21. Brzheskiy V.V., Somov E.E. *Rogovichno-konjunktival'nyj kseroz (diagnostika, klinika, lechenie)* [Corneal-conjunctival xerosis (diagnosis, clinical, treatment)]. SPb, 2003. 119 p. (in Russ.).
22. Korb D.R. The tear film – its role today and in the future. In *The Tear Film, structure, function and examination.* Butterworth-Heimann; 2002.
23. Bijsterveld O.P. Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1969; 82: 10-14.
24. Yanchenko S.V., Shipilov V.A., Sachnov S.N., Malyshev A.V., Exuzyan Z.A. *Fiksator ustrojstva dlja poluchenija fotoizobrazhenij glaznoj poverhnosti* [Locking device for producing photographic images of the ocular surface]: Patent RU 129393, priority 20.12.2012. (in Russ.).
25. Yanchenko S.V., Shipilov V.A., Sachnov S.N., Malyshev A.V., Exuzyan Z.A. *Ocenka pokazatelya kseroza konjunktivy i rogovicy glaza* [Evaluation index xerosis of the conjunctiva and cornea] Certificate RU of state registration of computer program № 2013614392, priority 30.01.2013. (in Russ.).

Блефаро
Гель



Эффективны при профилактике блефаритов, демодекоза, синдрома сухого глаза.

Снимают ощущение усталости глаз.

Рекомендуются для ежедневного ухода за веками при работе на компьютере, в офисных помещениях, при ношении контактных линз.

Применяются для ежедневной гигиены век при лечении офтальмологических заболеваний и в пред- и постоперационном уходе.

Блефарогели 1 и 2 – препараты, которые лечат не симптомы, а причины блефаритов всех этиологий, позволяя полностью избавиться от воспалительных процессов.

Уникальные гигиенические препараты для профилактики и лечения блефаритов и демодекоза

Активация фильтрационной подушки в раннем периоде после фистулизирующей операции



С. Ю. Петров



А. А. Антонов



С. В. Вострухин



Л. А. Панюшкина



Д. М. Сафонова

ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН, Россолимо ул., 11 А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 80–88

В статье описан клинический случай пациента с кистозно измененной фильтрационной подушкой в раннем периоде после синусотрабекулэктомии. Больной обратился к офтальмологу с жалобами на ощущение дискомфорта в оперированном 4 недели назад глазу. Рекомендованный лечащим врачом медикаментозный режим соблюдался нерегулярно. При биомикроскопии над лимбом визуализировалась кистозная, тонкостенная, высокая, ограниченная гиперемированная фильтрационная подушка. Офтальмотонус составил 27 мм рт. ст., местные гипотензивные препараты пациент на момент обращения не использовал. Проведена инстилляционная противовоспалительная терапия (фиксированная комбинация тобрамицин/дексаметазон) и гипотензивная терапия (фиксированная комбинация бримонидин/тимолол). Через сутки на сниженном внутриглазном давлении до 20 мм рт. ст. проведен нидлинг подушки с деструкцией ее стенки и введением под конъюнктиву растворов дексаметазона, фторурацила и ранибизумаба. На следующий день фильтрационная подушка стала более плоской, разлитой, с менее выраженной гиперемией, в центральной зоне визуализировалось большое количество конъюнктивальных микрокист. Внутриглазное давление составило 10,2 мм рт. ст. Офтальмоскопически и по данным OCT отслойки сосудистой оболочки выявлено не было. Пациенту продолжили проведение противовоспалительной терапии. Через 2 недели на фоне некоторого усиления гиперемии в профилактических целях повторно проведен нидлинг с теми же препаратами. К концу срока наблюдения (4 недели) фильтрационная подушка оставалась плоской и разлитой, внутриглазное давление составляло 13,2 мм рт. ст. Пациенту рекомендованы инстилляции дексаметазона 1-2 раза в сутки в течение месяца. Данный клинический случай продемонстрировал методику восстановления функционирования фильтрационной подушки с деструкцией ее стенки в комплексе с применением противовоспалительных, цитостатических и анти-VEGF препаратов для продления гипотензивного эффекта фистулизирующей антиглаукомной операции в условиях избыточного рубцевания.

Ключевые слова: трабекулэктомия, фильтрационная подушка, Вюрцбургская классификация, дексаметазон, фторурацил, ингибитор VEGF, нидлинг.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Filtering bleb activation in the early post-operative period after fistulizing surgery

S. Yu. Petrov, A. A. Antonov, S. V. Vostrukhin, L. A. Panyushkina, D. M. Safonova

Scientific Research Institute of Eye Diseases of the Russian Academy of Medical Sciences, 11 A,B, Rossolimo St., 119021, Moscow, Russian Federation

SUMMARY

The article presents a case report of a patient with a cystic bleb in the early postoperative period after trabeculectomy. Patient complained of discomfort in a recently (4 weeks) operated eye. Medical regimen administered previously had been taken irregularly. Biomicroscopy revealed a high, encapsulated cystic bleb with thin walls and hyperemia. Intraocular pressure at the moment of examination was 27 mmHg. Local hypotensive therapy had been neglected by the patient. A local anti-inflammatory (tobramycin/dexamethasone fixed combination) and hypotensive (brimonidine/timolol fixed

combination) therapy was administered. 24 hours later, when intraocular pressure decreased to 20 mmHg, a needle revision procedure was conducted for partial bleb wall destruction and subconjunctival injection of dexamethasone, fluorouracil and ranibizumab. During the next day examination the bleb was diffuse, with less hyperemia and an abundance of conjunctival microcysts in the central bleb's zone. Intraocular pressure was 10.2 mmHg. No choroidal detachment was noted during ophthalmoscopy and OCT examination. The patient continued anti-inflammatory therapy. Another needling procedure with the same drug combination was repeated two weeks after due to an increased hyperemia. At the end of the four-week follow-up period the filtering bleb remained diffuse and the intraocular pressure was 13.2 mmHg. Dexamethasone drops were prescribed to be instilled 1-2 times a day for a month.

This case report demonstrates the method of restoring a functioning filtering bleb by the needle revision with anti-inflammatory, cytostatic and anti-VEGF therapy for prolonging the hypotensive effect of a trabeculectomy in the presence of wound healing.

Keywords: trabeculectomy, bleb, Wuerzburg bleb classification score, dexamethasone, fluorouracil, VEGF-inhibitor, bleb needling.

Financial Disclosure: Authors have no financial or property interests in any material or method mentioned. There is no conflict of interests

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 3. — P. 80–88

Одному из ведущих европейских глаукомных хирургов Peng Khaw, соавтору так называемой «Мурфилдской безопасной хирургической системы», отражающей комплексный подход к выполнению трабекулэктомии и завоевавшей заслуженную популярность в Европе, принадлежит фраза: «Не столь важно, насколько аккуратно выполнено хирургом гипотензивное вмешательство, поскольку эти усилия могут быть сведены на нет неверными действиями в послеоперационном периоде» [1].

Действительно, послеоперационная терапия, как местная инстилляционная, так и активная работа с фильтрационной подушкой, способна существенно продлить гипотензивный эффект операции.

Международным стандартом послеоперационного лечения стало местное применение стероидного препарата (чаще в фиксированной комбинации с антибиотиком), нестероидного противовоспалительного препарата, а также, по дополнительным показаниям, мидриатика (при отслойке сосудистой оболочки) или местного гипотензивного средства для временного снижения послеоперационной гипертензии при нарушении оттока жидкости по вновь образованным путям. На практике в настоящее время используют следующие препараты.

Дексаметазон — синтетический глюкокортикостероид — оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее и иммунодепрессивное действие. Его противовоспалительный эффект связан с угнетением высвобождения медиаторов воспаления, уменьшением количества тучных клеток, уменьшением проницаемости капилляров и стабилизацией клеточных мембран. Препарат воздействует на все этапы воспалительного процесса: ингибирует синтез простагландинов на уровне арахидоновой кислоты и синтез провоспалительных цитокинов. Инстилляции начинают с первого дня после вмешательства с 4-х разового применения и продолжают в течение различного периода в зависимости от показаний.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) снижают активность циклооксигеназы — фермента, участвующего в процессе образования простагландинов. В инстилляционной форме НПВС снижают интенсивность воспалительного процесса, а также уменьшают выраженность болевого синдрома за счет угнетения генерации и проведения болевого импульса по нервным структурам. В среднем, в раннем послеоперационном периоде препарат инстиллируют до 4 раз в день.

Несмотря на активную противовоспалительную терапию, от которой хирург ожидает, в том числе, максимальной пролонгации гипотензивного эффекта за счет снижения степени избыточного рубцевания в операционной зоне, абсолютная эффективность современных фистулизирующих операций варьирует в широком диапазоне — согласно различным исследованиям, начиная с 60%.

Характерная тенденция последних лет — активное ведение пациентов в раннем послеоперационном периоде, включающее инъекции в зону фильтрационной подушки (ФП) цитостатиков и ингибиторов VEGF, удаление интраоперационных, так называемых, съемных швов (лазером, пинцетом или кончиком инъекционной иглы), а также механическую ревизию стенок фильтрационной подушки и субсклерального пространства кончиком иглы в процессе нидлинга.

Анализируя современные работы, посвященные эффективности антиглаукомных операций, можно говорить о появлении нового принципа их оценки путем подсчета количества перечисленных выше процедур, необходимых для достижения хорошего офтальмотонуса. Таким образом, к концу периода наблюдения среднее внутриглазное давление (ВГД) во всех группах одинаково низкое, однако, усилия, предпринимаемые для достижения данного результата, отличаются, что и служит основным принципом оценки методов хирургического лечения.

Дадим краткую характеристику указанных методов и препаратов.

Нидлинг (от англ. «needle» — игла) — представляет собой ревизию фильтрационной подушки инъекционной иглой 27-30 G на шприце. Данная процедура направлена на улучшение оттока внутриглазной жидкости по ранее хирургически созданным путям оттока и входит в стандарт специализированной медицинской помощи больным с глаукомой, утвержденный приказом МЗиСР РФ от 21.05.07 № 350 под № А16.26.117.

Нидлинг разделяют по срокам проведения относительно антиглаукомной операции на ранний и поздний. Ранний нидлинг с введением цитостатических и противовоспалительных препаратов осуществляют в целях профилактики избыточного рубцевания в 1-2 неделю после операции. Задача позднего нидлинга — механическое разрушение фиброзной капсулы подушки. По локализации нидлинг чаще выполняют субконъюнктивально, однако по показаниям проводят и субсклеральный нидлинг с ревизией склерального лоскута.

Помимо инъекций дексаметазона в международной практике активно применяют цитостатические препараты фторурацил и митомоцин.

Митомоцин — противоопухолевый антибиотик, выделенный из грибов *Streptomyces caespitosus*, показан для комплексной химиотерапии онкологических заболеваний, официального разрешения для применения в офтальмологии не имеет, его используют по принципу off-label. В профилактике избыточного рубцевания после антиглаукомных операций используют его подавляющее действие на весь цикл пролиферации фибробластов и синтез коллагена. В мировой и российской офтальмологии чаще его применяют именно для интраоперационной профилактики рубцевания. В послеоперационном периоде используют, в основном, другой цитостатик — фторурацил.

Фторурацил (флюороурацил, ФУ) — противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, имеет схожие с митомоцином показания, в офтальмологии также применяется off-label. Считается, что его супрессивная активность в 100-300 меньше активности митомоцина, соответственно, значительно слабее выражена токсичность. ФУ чаще применяют в послеоперационном периоде в виде субконъюнктивальных инъекций. Разовая доза составляет не более 5 мг препарата. Курсовая доза, подтвержденная экспериментально, может достигать до 105 мг. Однако дозозависимое увеличение количества осложнений ограничивает курс лечения максимум 10 инъекциями даже при высоком риске рубцевания [2, 3].

Ингибиторы сосудистого эндотелиального фактора роста (ингибиторы VEGF). Известно, что различные изоформы VEGF играют свою роль в воспалительно-репаративных процессах. VEGF165 преимущественно стимулирует неоваскуляризацию, VEGF189 способствуют образованию фибробластов, а для VEGF121 характерны оба эффекта. Помимо ангиогенного действия, изоформы VEGF стимулируют проницаемость мелких кровеносных сосудов [4-9], что ведет к просачиванию белков плазмы через стенку сосуда с формированием экстравазального фибринового геля [10]. Так, вместе с сосудами в зоне операции появляется плотная рубцовая фиброзная ткань.

В офтальмологии широкое распространение получили два ингибитора VEGF, в основном, в терапии влажной формы макулярной дегенерации: ранибизумаб (Луцентис) и бевацизумаб (Авастин). И если применение первого прописано в медицинской инструкции, то второй препарат используется off-label, хотя и значительно шире, учитывая его существенно более низкую стоимость при одинаковой, согласно ряду исследований, эффективности.

Широкие возможности этих препаратов в коррекции воспалительного статуса обусловили их использование в послеоперационном периоде при антиглаукомных хирургических вмешательствах. В настоящее время количество публикаций, посвященных введению бевацизумаба в зону фильтрационной подушки, исчисляется десятками [11-13].

Согласно большинству данных, введение ингибиторов VEGF в послеоперационном периоде в фильтрационные пути в виде инъекций способствует пролонгации гипотензивного эффекта [14-15].

Для введения в зону фильтрационной подушки применяют схожие с интравитреальной инъекцией дозировки. В случае с бевацизумабом (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг/4 мл) используют 0,05 мл (1,25 мг) и более.

Ряд исследователей анализировали сравнительную гипотензивную эффективность ингибиторов VEGF при различных путях введения, в частности, интравитреально, в переднюю камеру, в фильтрационную подушку, отдавая предпочтение двум последним путям, как наиболее целевым в отношении доставки препарата в зону потенциального рубцевания, и субконъюнктивальному, как наиболее простому. Характерно, что из всех трех путей введения именно при интравитреальном отмечали развитие максимальной концентрации препарата в плазме системного кровотока, что теоретически может коррелировать с уровнем системных побочных эффектов [16].

Дозы цитостатиков имеют важнейшее значение по причине их высокой цитотоксичности. По данным зарубежной литературы, наиболее распространенной дозировкой фторурацила при нидлинге ФП является раствор, содержащий 5 мг препарата (0,1 мл 5% раствора). Однако не следует забывать, что ряд авторов сначала полностью вводят фторурацил инсулиновой иглой 30 G дистальнее подушки, после чего дру-

гой, уже более толстой иглой 25-26 G, разрушают ее стенку. Такая техника, с одной стороны, минимизирует риск проникновения препарата в переднюю камеру, с другой, позволяет вытекающей из подушки жидкости вымыть цитостатик из зоны его целевого воздействия. Мы в своей практике сначала осуществляем ревизию стенки подушки, после чего вводим сам препарат. Этим достигается его максимальная концентрация в зоне фильтрации, а также скопление около 0,4 мл общего раствора в субконъюнктивальном пространстве у стенки вскрытой подушки, что в некоторой степени предотвращает перепад ВГД, возможный при выполнении нидлинга на фоне повышенного офтальмотонуса. Для этой цели при осуществлении многократного нидлинга мы применяем вдвое меньшую концентрацию фторурацила. Для точной визуализации распределения раствора возможно добавление 0,005 мл 0,08% раствора трипанового синего (Трипан Blue, раствор для окрашивания капсулы хрусталика) [2].

Окрашивание раствора трипановым синим продемонстрировало единичные случаи проникновения препарата в переднюю камеру, однако, оценка состояния роговичного эндотелия в различные сроки подтвердила безопасность данной концентрации.

Митомицин применяется в качестве препарата для нидлинга гораздо реже фторурацила, однако его опыт применения положителен. Препарат вводят субконъюнктивально в 5-10 мм от фильтрационной подушки в количестве 0,1 мл (0,04 мг/мл) иглой 30 G, после чего проводят ревизию ФП [17].

Большинство авторов предпочитают разводить цитостатики физиологическим раствором или водой для инъекций, с параллельным инстилляционным использованием стероидов каждый час в первые 2 недели. В России подобная частота стероидных инстилляций пока не получила распространения, поскольку бытует мнение, что на этом фоне возможны осложнения, как со стороны нарушения герметизации конъюнктивального шва, так и со стороны роговичного эпителия, что характерно при применении цитостатиков. Исходя из этого, введение дексаметазона непосредственно в зону фильтрации может рассматриваться как более эффективная и безопасная стероидная терапия.

Имеет место информация о добавлении фторурацила и бевацизумаба в шприц с раствором дексаметазона (последний добирается до общего объема в 0,4 мл), однако следует учесть, что, несмотря на высокий противовоспалительный эффект такого комбинирован-

ного введения, сведений о возможной совместимости этих препаратов нет. Следует также подчеркнуть тот факт, что субконъюнктивальное введение всех вышеперечисленных препаратов не указано в их медицинских инструкциях и применяется off-label.

Несмотря на разнообразие методов борьбы с избыточным рубцеванием, весьма многое зависит от комплаентности самого пациента, поскольку, как сказано в последнем 4-м издании Европейского глаукомного руководства, «препараты действуют только в том случае, если пациент их принимает».

Ниже представлен клинический случай восстановления фильтрационной подушки более чем через месяц после фистулизирующей операции, когда пациент частично воздержался от рекомендованной терапии.

Описание клинического случая

Пациент Н., 81 г. обратился с жалобами на выраженный глазной дискомфорт. В анамнезе — выполненная 4 недели назад синусотрабекулэктомия с базальной иридэктомией на глазу с первичной открытоугольной глаукомой II В. Другой офтальмопатологии, кроме незрелой катаракты, у пациента отмечено не было, оперативному лечению глаза ранее не подвергались. Рекомендованные хирургом инстилляционные препараты пациент назвать не смог, поскольку закапывал их не регулярно.

1 день. Первичный осмотр, назначение терапии.

При биомикроскопии над лимбом визуализировалась кистозная, тонкостенная, высокая, отграниченная гиперемированная фильтрационная подушка, вызывавшая явления дискомфорта (рис. 1). Согласно Вюрцбургской классификации фильтрационных подушек, учитывающей степень васкуляризации конъюнктивы, наличие штопорообразно извитых сосудов, инкапсуляции подушки и конъюнктивальных микрокист, данная ФП соответствовала 1 баллу (прогностически благоприятными считаются ФП с оценкой от 8 баллов) [18].

Окружающая конъюнктива также была гиперемирована с расширенными штопорообразно извитыми сосудами (рис. 1). Степень гиперемии, оцененная с помощью программы ЭВМ «Гиперемия-3», определяющей среднюю степень гиперемии как процент яркости красного канала трехканального цифрового изображения от суммарной яркости каналов, соответствовала 26% [19]. В среднем в данные сроки гиперемия составляет порядка 10-13%.

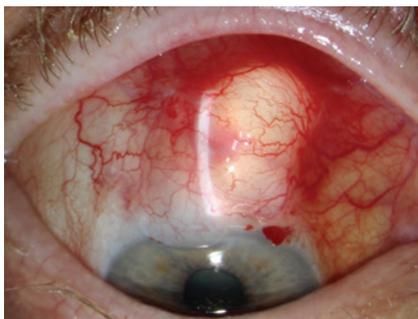


Рис. 1. Фильтрационная подушка в день обращения пациента (кистозная, тонкостенная, высокая, отграниченная, гиперемированная). Гиперемия — 26%, Po — 27 мм рт. ст.

Fig. 1 Filtrational blebs of the patient (cystic, thin-walled, high, circumscribed, hyperemic). Hyperemia — 26%, Po — 27 mm Hg

Офтальмотонус по данным пневмотонометрии составил 27 мм рт. ст., местные гипотензивные препараты пациент на момент обращения не использовал.

Данная клиническая картина, согласно F. Grehn, является показанием для проведения активной местной противовоспалительной терапии и нидлинга с использованием цитостатического и анти-VEGF препарата.

Однако ревизия фильтрационной подушки на фоне повышенного офтальмотонуса может сопровождаться активным истечением жидкости под конъюнктиву и опорожнением передней камеры. Результатом этого зачастую становится отслойка сосудистой оболочки, существенно осложняющая проведение дальнейшей активации тока внутриглазной жидкости (ВГЖ). В таком случае рекомендуется предварительное снижение офтальмотонуса местными препаратами из группы бета-блокаторов и ингибиторов карбоангидразы (ИКА) а также, при недостаточности эффекте, системное применение таблетированных форм ИКА (Диакарб).

Таким образом, пациенту были рекомендованы инстилляциии фиксированной комбинации тимолола и бринзоламида (Азарга 2 раза в сутки), а также возобновление противовоспалительной терапии (Тобрадекс и Неванак по 3 раза в сутки).

3 день. Осмотр, проведение нидлинга.

Спустя 2 дня терапии визуализируемых изменений отмечено не было, однако P_o снизилось с 27 до 20 мм рт. ст. (рис. 2.).

Учитывая удовлетворительный офтальмотонус, пациенту выполнен нидлинг со вскрытием латеральной стенки ФП и субконъюнктивальным введением раствора дексаметазона, фторурацила и ранибизумаба в соседнюю с подушкой область. Процедура сопровождалась истечением жидкости из ФП под конъюнктиву с незначительным умень-

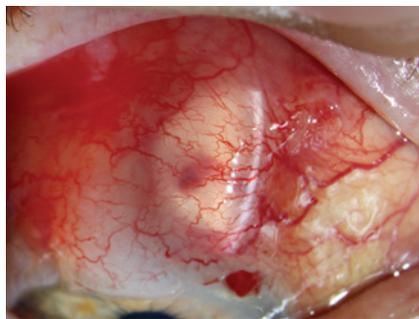


Рис. 2. Фильтрационная подушка, через 2 суток местной терапии. Гиперемия и P_o без динамики.

Fig. 2. Filtrational blebs after 2 days local therapy. Hyperemia and P_o without changes.



Рис. 3. Фильтрационная подушка на следующие сутки после нидлинга. Гиперемия – 14%, P_o – 10,2 мм рт. ст.

Fig. 3. Filtrational blebs after 1day after ni-dling. Hyperemia 14%, P_o – 10,2 mm Hg

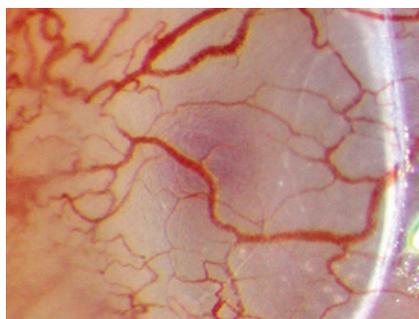


Рис. 4. Конъюнктивальные микроцисты в зоне фильтрационной подушки. На данном фото микроцисты наиболее различимы в области тонкой полупрозрачной конъюнктивы над скоплением внутриглазной жидкости в виде неравномерной структуры ткани.

Fig. 4. Conjunctival microcysts of filtration- al blebs (microcysts are most discernible in the field of a thin semidiaphanous conjunctiva over a clump of intraocular liquid in the form of irregular structure of a tissue).

менений, складки сетчатки и хориоидеи отсутствовали, интравитреальная жидкость не визуализировалась (рис. 5.). Эти данные позволили отменить мидриатик, оставив только противовоспалительную терапию.

шением глубины передней камеры, что послужило причиной для назначения мидриатика (Цикломед) в режиме 2 раза в сутки до следующего осмотра. Противовоспалительная терапия была продолжена, в то время как гипотензивное лечение приостановлено.

4 день. Осмотр, коррекция терапии.

На следующий день после нидлинга ФП стала более плоской, разлитой с менее выраженной гиперемией. По Вюрцбургской классификации она была оценена в 7 баллов, уровень гиперемии снизился за сутки с 26 до 14% (рис. 3.). Глубина передней камеры соответствовала среднему значению, P_o составило 10,2 мм рт. ст.

Характерно, что в первые сутки после нидлинга на максимально проминирующем участке ФП визуализировалось большое количество так называемых конъюнктивальных микрокист (рис. 4.), бес- тканевых субэпителиальных пространств, в норме не визуализируемых биомикроскопически. Есть версия, что именно активное движение внутриглазной жидкости в субконъюнктиве приводит к ее поступлению в эти пространства, что сопровождается наличием визуализируемых плотных скоплен- ний конъюнктивальных микроскопических кист. В оценке отдаленной гипотензивной эффективности это трактуется как благоприятный признак [20].

Офтальмоскопически через широкий зрачок не удалось обнаружить отслойку сосудистой оболочки. Была проведена ОКТ заднего отдела глаза (RTVue-100, OP-TOVUE США) для исключения характерных для отслойки сосудистых складок. Сканирование сетчатки в области макулы (Cross Line) не выявило структурных из-

В течение последующих 10 дней пациента осматривали дважды. Существенных изменений в контролируемых показателях при биомикроскопическом осмотре отмечено не было.

2 недели. Повторный профилактический нидлинг.

Спустя две недели после нидлинга отмечено некоторое увеличение гиперемии, преимущественно, за счет расширения крупных венозных сосудов. ВГД составило 12,1 мм рт. ст. В целях поддержания эффекта и для профилактики дальнейшего избыточного рубцевания повторно проведена процедура нидлинга с введением выше указанных препаратов и повторной деформацией стенок фильтрационной подушки. Инстилляционный режим оставлен прежним (Тобрадекс и Неванак).

4 недели. Последний контрольный осмотр.

В течение последующего времени пациент трижды осмотрен, отрицательной динамики не отмечено. Спустя 5 недель, состояние фильтрационной подушки охарактеризовано как прогностически положительное (9 баллов по Вюрцбургской классификации и 8% гиперемии (рис. 6).

Жалобы на дискомфорт у пациента отсутствовали, офтальмотонус составил 13,2 мм рт. ст. Поскольку данный случай можно было трактовать как рефрактерный, пациенту рекомендовано продолжение проведения местной стероидной терапии (Максидекс 1-2 раза в сутки) в течение последующего месяца с самостоятельной отменой в связи с вынужденным отъездом по семейным обстоятельствам.

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогистологические процессы, развивающиеся в субконъюнктивальном пространстве после хирургического вмешательства, хорошо изучены. В очаге повреждения развивается классический репаративный процесс с фазами острого воспаления, пролиферации и ремоделирования [21, 22].

В первые сутки после операции осуществляется гемостаз хирургической зоны. Процесс активного аутоиммунного воспаления заканчивается к концу 1 недели. Миграция и пролиферация субконъюнктивальных фибробластов достигает максимума к 3-5 дню, постепенно стихая к концу 1 недели. Продукция коллагенового матрикса

с максимальной активностью на 7 день может продолжаться до 2 месяцев [23].

Таким образом, очевидно, что первые 7 дней являются решающим периодом, в течение которого активные противовоспалительные и противорубцовые действия могут оказать существенное влияние на продление гипотензивного эффекта.

Несоблюдение пациентом рекомендаций, а также недостаточно активные действия лечащего врача по профилактике избыточного рубцевания в раннем послеоперационном периоде могут привести к последующему снижению гипотензивного эффекта.

Спустя 3-4 недели после вмешательства, при условии сохраненного тока жидкости из-под склерального лоскута, вокруг зоны операции формируется плотный рубец, так называемое «стальное кольцо», что ограничивает зону фильтрационной подушки и приводит к повышению ВГД в отдаленные сроки. В это время инъекционное введение стероидных и цитостатических препаратов в соседние с ФП участки без разрушения ее стенки уже не дает возможность достигнуть необходимого эффекта.

С другой стороны, сама по себе ревизия фильтрационной подушки без соответствующего лекарственного сопровождения также может не привести к долгосрочному снижению офтальмотонуса, поскольку 3-5 неделю после операции относят к «горячему» воспалительно-репаративному периоду, требующему проведения активной противовоспалительной терапии.

Современный международный стандарт фистулизирующей хирургии включает в себя интраоперационное применение цитостатиков [1], а также активное ведение пациента в раннем послеоперационном периоде: увеличение частоты инстилляций стероидов при выраженной васкуляризации и наличии штопорообразных сосудов, субконъюнктивальные инъекции фторурацила при признаках инкапсуляции ФП со штопорообразными сосудами, а также инъекции ингибиторов VEGF при избыточной васкуляризации (F. Grehn, 2014).

Несмотря на наличие общих рекомендаций по дозировкам, месту введения и особенностям коррекции инстилляционного режима, каждый клинический случай индивидуален по анатомии субконъюнктивального пространства, степени рефрактерности, интенсивности аутоиммунного послеопера-

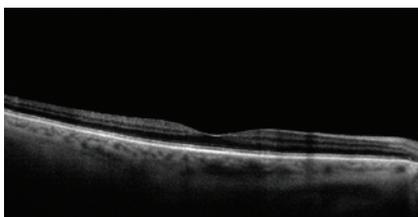


Рис. 5. ОКТ-томография пациента Н., 1-е сутки после нидлинга (RTVue-100, OPTOVUE США).

Fig. 5. OCT-tomography the 1st day after a nidling.



Рис. 6. Фильтрационная подушка, спустя 4 недели при контрольном осмотре. Гиперемия – 8%, Po – 13,2 мм рт. ст.

Fig. 6. Filtrational blebs after 4 days of nidling. Hyperemia – 8%, Po – 10,2 mm Hg.

ционного воспалительного процесса и особенностям топографии фильтрационных путей. Это стимулирует клиницистов на разработку комплекса индивидуальных мер по пролонгации гипотензивного эффекта в каждом отдельном случае.

В отделении глаукомы ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН процедура нидлинга прочно вошла в повседневную практику послеоперационной терапии глаукомных больных, исчисляясь сотнями ежегодных инъекций.

В представленном клиническом случае был применен комбинированный нидлинг, подразумевающий как механическую деструкцию стенки фильтрационной подушки, так и субконъюнктивальное введение противовоспалительных препаратов и цитостатика.

В первый день осмотра, оценив зону ФП как воспаленную, гиперемированную с выраженными признаками раннего рубцового процесса, была возобновлена инстилляционная противовоспалительная терапия, а также осуществлен местный гипотензивный режим в качестве подготовки к нидлингу.

Выбор препаратов для медикаментозной коррекции при повышении офтальмотонуса в послеоперационном периоде также является немаловажным вопросом. Если у первичных пациентов препаратами выбора являются аналоги простагландинов, как наиболее эффективные и безопасные, то в раннем послеоперационном периоде их свойство расширять просвет сосудов приводит к нежелательному эффекту, поскольку в условиях аутоиммунного воспалительного процесса это может потенцировать трансудацию жидкой фракции крови в окружающие ткани. Это способно не только усилить репаративные процессы в фильтрационной зоне, но и провоцировать развитие макулярного отека при достаточно низком снижении офтальмотонуса. По этой же причине следует воздерживаться от пилокарпина, как препарата, повышающего проницаемость сосудистой стенки. Оптимальным выбором являются местные ингибиторы карбоангидразы, при необходимости, в комбинации с бета-блокаторами. В условиях использования целого ряда препаратов рекомендуется именно фиксированная комбинация. В нашей пра-

ктике мы отдаем предпочтение препарату с оптимальным значением pH (Азарга) и, соответственно, с наименьшим местнораздражающим эффектом, что важно учитывать на фоне комплексной противовоспалительной терапии.

При условно нормализованном ВГД разрушение склеро-конъюнктивных сращений иглой способствует формированию разлитой подушки. Инъекция 0,4 мл раствора дексаметазона позволяет сформировать объемную полость для оттока ВГЖ, а также оказывает хороший противовоспалительный эффект. Фторурацил, подавляя пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, снижает интенсивность репаративных процессов.

Эффект от действия ингибитора VEGF можно разделить на ранний и отдаленный. В первые сутки после инъекции препарат нормализует состояние микроциркуляции, снижая проницаемость сосудистой стенки. Визуально это отмечается в виде ослабления сосудистого рисунка конъюнктивы. Обычно данный эффект держится до 2 недель, после этого при наличии более выраженного воспалительного процесса, отмечают частичное расширение более крупных сосудистых веточек венозного русла. В этом случае возможно повторение субконъюнктивальной инъекции. Данная тенденция также отслеживается в терапии влажной формы макулодистрофии с помощью ингибиторов VEGF, требующей в ряде случаев проведение повторного интравитреального введения препарата [24-26]. Отдаленный эффект связан с ингибированием VEGF189 и VEGF121, что выражается в уменьшении образования фибробластов.

Проведение инстилляционной формы дексаметазона в течение длительного срока — до 4-5 месяцев, как было указано выше, рекомендуется рядом европейских клиник в случае выраженной рефрактерности.

Таким образом, в современном арсенале глаукоматологов есть ряд методик и препаратов, адекватное применение которых может существенно увеличить эффективность современных фистулизирующих антиглаукомных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bettin P., Khaw P.T. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures. *Glaucoma Surgery. Dev. Ophthalmol.* 2012; 50: 48-63.
2. Шмырёва В.Ф., Петров С.Ю., Антонов А.А., Пимениди М.К. Контролируемая цитостатическая терапия в ранние сроки после антиглаукоматозной хирургии (предварительные результаты). *Вестник офтальмологии* 2007; 1: 12-14.
3. Singh R.P., Goldberg I., Mohsin M. The efficacy and safety of intraoperative and/or postoperative 5-fluorouracil in trabeculectomy and phacotrabeculectomy. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2001; 29 (5): 296-302.
4. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.S., Dvorak H.F. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-985.
5. Berkovic A., Sirois M.G. Vascular permeability induced by VEGF family members in vivo: Role of endogenous PAF and NO synthesis. *J Cell Biochem.* 2007; 100 (3): 727-737.
6. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med.* 1999; 77: 527-543.
7. Gavard J., Guitind J.S. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. *Nat Cell Biol.* 2006; 8: 1223-1234.
8. Будзинская М.В. Система новых подходов к диагностике и лечению субретинальной неоваскулярной мембраны. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. ГУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней РАМН». М., 2011.
9. Будзинская М.В., Погода Т.В., Стрелкова И.Д., Чикун Е.А., Щеголева И.В., Казарян Э.Э., Галоян Н.С. Влияние генетических мутаций на клиническую картину субретинальной неоваскуляризации. Сообщение 2. Роль полиморфизмов генов HTRA и VEGF. *Вестник офтальмологии* 2011; 4: 9-16

А ВАШИМ ПАЦИЕНТАМ КОМФОРТНО?

АЗАРГА

(бризоламид 10 мг/мл-тимолол 5мг/мл) глазные капли

Комфортный путь к снижению ВГД

- Больше комфорта для глаз¹
- Хорошая переносимость²
- Доказанное снижение уровня ВГД³

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЗАРГА

Регистрационный номер: ЛСР-003647/10 от 30 апреля 2010 года. **Лекарственная форма:** капли глазные. **Состав капли глазные (на 1 мл):** Активные вещества: Бризоламид 10 мг, Тимолол 5 мг в виде тимолола малаата 6,8 мг. Вспомогательные вещества: Бензалкония хлорид (в виде 50 % раствора) 0,1 мг; динатрия эдетат 0,1 мг; натрия хлорид 1,0 мг; тилоксапол 0,25 мг; маннитол 33 мг; карбомер (974Р) 4 мг; натрия гидроксид / или кислота хлористоводородная концентрированная для доведения pH; вода очищенная до 1,0 мл. **Описание:** однородная суспензия белого или почти белого цвета. **Фармакотерапевтическая группа:** противоглаукомное средство комбинированное (карбоангидразы ингибитор + бета-адреноблокатор). **Фармакологическое действие:** Бризоламид является ингибитором образования ионов бикарбоната с последующим снижением транспорта натрия и жидкости, что приводит к уменьшению продукции внутриглазной жидкости в цилиарном теле глаза. В результате происходит снижение внутриглазного давления (ВГД). Тимолол – неселективный блокатор бета-адренорецепторов без симпатомиметической активности, не оказывает прямого депрессивного влияния на миокард, не обладает мембраностабилизирующей активностью. При местном применении снижает внутриглазное давление за счет уменьшения образования водянистой влаги и небольшого увеличения ее оттока. Комбинированное действие бризоламида и тимолола превышает действие каждого вещества в отдельности. **Показания к применению.** Снижение повышенного внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме и внутриглазной гипертензии у пациентов, у которых монотерапия оказалась недостаточной для снижения внутриглазного давления. **Противопоказания.** Индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата. Бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, хронические обструктивные заболевания легких тяжелого течения, гиперреактивность бронхов, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, выраженная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, аллергический ринит тяжелого течения, гиперчувствительность к группе бета-адреноблокаторов, гиперхлоремический ацидоз, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), закрытоугольная глаукома, гиперчувствительность к сульфонамидам, одновременное использование с пероральными ингибиторами карбоангидразы, беременность, период кормления грудью, детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Местно. Флакон перед использованием встряхивать. По 1 капле в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в сутки. После применения препарата для уменьшения риска развития системных побочных эффектов рекомендуется легкое надавливание пальцем на область проекции слезных мешков у внутреннего угла глаза в течение 1-2 минут после инстилляций

препарата – это снижает системную абсорбцию препарата. Если доза была пропущена, то лечение следует продолжить со следующей дозы по расписанию. Доза не должна превышать 1 капли в конъюнктивальный мешок глаза 2 раза в сутки. В случае замены какого-либо антиглаукомного препарата на препарат Азарга, следует начать использование Азарги на следующий день после отмены предыдущего препарата. **Форма выпуска.** Капли глазные. По 5 мл в пластиковый флакон-капельницу «Droptainer™». По 1 флакону с инструкцией по применению в пачку картонную. **Срок хранения.** 2 года. Не использовать после срока годности, указанного на упаковке. Использовать в течение 4 недель после вскрытия флакона. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 30 °С, в недоступном для детей месте.

БОЛЕЕ ПОДРОБНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ СМОТРИТЕ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

1. Vold SD, Evans RM, Stewart RH, Walters T, Mallick S. A one-week comfort study of BID dosed brinzolamide 1%/timolol 0.5% ophthalmic suspension fixed combination compared to BID-dosed dorzolamide 2%/timolol 0.5% ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24(6):601-605. (Волд С.Д., Эванс Р.М., Стюарт Р.Х., Уолтерс Т., Маллик С. Исследование комфорта применения в течение одной недели фиксированной комбинации глазной суспензии бризоламид 2%/тимолол 0,5% 2 раза в день в сравнении с глазным раствором дорзоламид 2%/тимолол 0,5% 2 раза в день у пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией. *Журнал Глазная ФармакоТерапия* 2008;24(6):601-605.)

2. Lanzl I, Raber T. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. *Clin Ophthalmol.* 2011;5:291-298. (Ланцл И, Рабер Т. Эффективность и переносимость фиксированной комбинации бризоламид 1% и тимолол 0.5% в ежедневной практике. *Клин. Офтальмология.* 2011;5:291-298.)

3. Manni G, Denis P, Chew P, et al. The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma.* 2009;18(4):293-300. (Манни Дж, Денис П., Чью П., и др. Безопасность и эффективность фиксированной комбинации бризоламид 1%/тимолол 0,5% по сравнению дорзоламид 2%/тимолол 0,5% у пациентов с открытоугольной глаукомой или внутриглазной гипертензией. *Ж. Глаукома.* 2009;18(4):293-300.)

ООО «Алкон Фармацевтика».
Тел.: (495) 258 52 78, Факс: (495) 258 52 79
Август 2014

Alcon®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

10. Karp J.E., Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nat. Med.* 1995; 4 (1): 309-320.
11. Bochmann F., Kaufmann C., Becht C.N., Guber I., Kaiser M., Bachmann L.M., Thiel M.A. ISRCTN12125882 – Influence of topical anti-VEGF (Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma – Study Protocol. *BMC Ophthalmol.* 2011; 11: 1.
12. Kahook M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150 (3): 399-403.
13. Horsley M.B., Kahook M.Y. Anti-VEGF therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21 (2): 112-117.
14. How A., Chua J.L., Charlton A., Su R., Lim M., Kumar R.S., Crowston J.G., Wong T.T. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (2): 928-932.
15. Sengupta S., Venkatesh R., Ravindran R.D. Safety and Efficacy of Using Off-label Bevacizumab Versus Mitomycin C to Prevent Bleb Failure in a Single-site Phacotrabeculectomy by a Randomized Controlled Clinical Trial. *J. Glaucoma.* 2012; 21 (7): 450-459.
16. Klettner A., Roeder J. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib in vitro: efficiency and possible additional pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49 (10): 4523-4527.
17. Camejo L., Noecker R.J. Bleb Needling. *Glaucoma Today.* 2007.
18. Петров С.Ю. Классификация фильтрационных подушек. *Национальный журнал глаукома* 2014; 13 (3): 85-98.
19. Петров С.Ю., Новиков И.А., Дугина А.Е. Способ оценки функционального состояния фильтрационной подушки после антиглаукоматозной операции. Патент на изобретение RU 2423069.19.11.2009.
20. Addicks E.M., Quigley H.A., Green W.R., Robin A. L. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101: 795.
21. Лебедев О.И. Концепция избыточного рубцевания тканей глаза после антиглаукоматозных операций. *Вестник офтальмологии* 1993; 1: 36-39.
22. Шмырёва В.Ф., Петров С.Ю., Макарова А.С. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения. *Глаукома* 2010. 2: 43-49.
23. Wong J., Wang N., Miller J.W., Schuman J.S. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors. *Exp. Eye. Res.* 1994; 58: 439-451.
24. Будзинская М.В., Гурова И.В. Субретинальная неоваскулярная мембрана при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии* 2006; 122 (4): 49-54.
25. Будзинская М.В., Погода Т.В., Генерозов Э.В., Чикун Е.А., Гурова И.В., Щеголева И.В., Сизова М.В. Современные фармакогенетические подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии* 2013; 129 (5): 127-135.
26. Будзинская М.В., Гурова И.В., Щёголева И.В., Лощенов В.Б., Шевчик С.А., Кузьмин С.Г., Ворожцов Г.Н. Комбинированная терапия эксудативной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* 2013; 1: 20-24.

REFERENCES

1. Bettin P., Khaw P.T. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures. *Glaucoma Surgery. Dev. Ophthalmol.* 2012; 50: 48-63.
2. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Pimenidi M.K. [Controlled cyclostatic therapy in the early postoperative period after glaucoma surgery (preliminary report)]. *Kontroliruemaya tsistostatische terapiya v rannie sroki posle antiglaukomatoznoi khirurgii (predvaritel'nye rezul'taty)*. [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 2007; 1: 12-14. (in Russ.).
3. Singh R.P., Goldberg I., Mohsin M. The efficacy and safety of intraoperative and/or postoperative 5-fluorouracil in trabeculectomy and phacotrabeculectomy. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2001; 29 (5): 296-302.
4. Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M., Perruzzi C.A., Harvey V.S., Dvorak H.F. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983; 219: 983-985.
5. Berkovic A., Sirois M.G. Vascular permeability induced by VEGF family members in vivo: Role of endogenous PAF and NO synthesis. *J Cell Biochem.* 2007; 100 (3): 727-737.
6. Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med.* 1999; 77: 527-543.
7. Gavad J., Gutkind J.S. VEGF controls endothelial-cell permeability by promoting the beta-arrestin-dependent endocytosis of VE-cadherin. *Nat Cell Biol.* 2006; 8: 1223-1234.
8. Budzinskaya M.V. [New approach to subretinal neovascular membrane diagnostics and treatment]. *Sistema novykh podkhodov k diagnostike i lecheniyu subretinal'noi neovaskulyarnoi membrany*. [Med.Sc. D. thesis]. Moscow, 2011. Dissertatsiya na soiskanie uchenoi stepeni doktora meditsinskikh nauk. (in Russ.).
9. Budzinskaya M.V., Pogoda T.V., Strelkova I.D., Chikun E.A., Schegoleva I.V., Kazaryan E.E., Galoyan N.S. [The impact of genetic mutations on the subretinal neovascularization clinical picture. Report №2. The role of HTRA и VEGF genetic polymorphism]. *Vliyanie geneticheskikh mutatsii na klinicheskuyu kartinu subretinal'noi neovaskulyarizatsii. Soobshchenie 2. Rol' polimorfizmov genov HTRA i VEGF*. [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 2011; 4: 9-16. (in Russ.).
10. Karp J.E., Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nat. Med.* 1995; 4 (1): 309-320.
11. Bochmann F., Kaufmann C., Becht C.N., Guber I., Kaiser M., Bachmann L.M., Thiel M.A. ISRCTN12125882 – Influence of topical anti-VEGF (Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma – Study Protocol. *BMC Ophthalmol.* 2011; 11: 1.
12. Kahook M.Y. Bleb morphology and vascularity after trabeculectomy with intravitreal ranibizumab: a pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150 (3): 399-403.
13. Horsley M.B., Kahook M.Y. Anti-VEGF therapy for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21 (2): 112-117.
14. How A., Chua J.L., Charlton A., Su R., Lim M., Kumar R.S., Crowston J.G., Wong T.T. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (2): 928-932.
15. Sengupta S., Venkatesh R., Ravindran R.D. Safety and Efficacy of Using Off-label Bevacizumab Versus Mitomycin C to Prevent Bleb Failure in a Single-site Phacotrabeculectomy by a Randomized Controlled Clinical Trial. *J. Glaucoma.* 2012; 21 (7): 450-459.
16. Klettner A., Roeder J. Comparison of bevacizumab, ranibizumab, and pegaptanib in vitro: efficiency and possible additional pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49 (10): 4523-4527.
17. Camejo L., Noecker R.J. Bleb Needling. *Glaucoma Today.* 2007.
18. Petrov S.Yu. [Bleb classification]. *Klassifikatsii fil'tratsionnykh podushek*. [National Journal glaucoma]. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2014; 13 (3): 85-98. (in Russ.).
19. Petrov S.Yu., Novikov I.A., Dugina A.E. [Methods for assessing the functional state of the filtering bleb after glaucoma surgery]. *Sposob otsenki funktsional'nogo sostoyaniya fil'tratsionnoi podushki posle antiglaukomatoznoi operatsii*. [RU patent]. *Patent na izobretenie 2423069.19.11.2009*. (in Russ.).
20. Addicks E.M., Quigley H.A., Green W.R., Robin A. L. Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol.* 1983; 101: 795.
21. Lebedev O.I. [The concept of excessive scarring after glaucoma surgery]. *Kontseptsiya izbytochnogo rubtsevaniya tkanei glaza posle antiglaukomatoznykh operatsii*. [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 1993; 1: 36-39. (in Russ.).
22. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Makarova A.S. [Causes of long-term decrease of glaucoma surgery hypotensive effect and possibilities of its enhancement]. *Prichiny snizheniya otдалennoi гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций i vozmozhnosti ee povysheniya*. [Glaucoma]. *Glaukoma* 2010. 2: 43-49. (in Russ.).
23. Wong J., Wang N., Miller J.W., Schuman J.S. Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors. *Exp. Eye. Res.* 1994; 58: 439-451.
24. Budzinskaya M.V., Gurova I.V. [Subretinal neovascular membrane in patients with age-related macular degeneration]. *Subretinal'naya neovaskulyarnaya membrana pri vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii*. [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 2006; 122 (4): 49-54. (in Russ.).
25. Budzinskaya M.V., Pogoda T.V., Generosov E.V., Chikun E.A., Gurova I.V., Schegoleva I.V., Sizova M.V. [Modern pharmacogenetical approach to treating age-related macular degeneration]. *Sovremennyye farmakogeneticheskie podkhody k lecheniyu vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii*. [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*.2013; 129 (5): 127-135. (in Russ.).
26. Budzinskaya M.V., Gurova I.V., Schegoleva I.V., Loshenov V.B., Shevchik S.A., Kuzmin S.G., Vorozhtsov G.N. [Combined therapy of exudative age-related macular degeneration]. *Kombinirovannaya terapiya eksudativnoi formy vozrastnoi makulyarnoi degeneratsii setchatki*. [Photodynamic therapy and photodiagnostics]. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika.* 2013; 1: 20-24. (in Russ.).

Аниридия, афакия в сочетании с отслойкой сетчатки: проблема и пути решения



В. Н. Канюков



А. Н. Казеннов

ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России Оренбургский филиал,
ул. Салмышская, 17, г. Оренбург, 460047, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 89–93

Цель: Оценка результатов различной тактики ведения пациентов при посттравматической сочетанной патологии – отслойки сетчатки с аниридией и афакией. **Пациенты и методы.** Проведен анализ 4 клинических случаев хирургического лечения посттравматической отслойки сетчатки в сочетании с аниридией и афакией. Применен поэтапный подход оптико-реконструктивной хирургии: витреоретинальный этап по стандартной методике 23-25 Га, с тампонадой витреальной полости силиконовым маслом двумя различными способами. В одном случае выполнена полная тампонада глазного яблока, а в другом – до диафрагмы, сформированной из полипропиленовых нитей. На заключительном этапе – имплантировали иридохрусталиковую диафрагму (Рефер НН, Россия). **Результаты.** Во всех случаях ранняя послеоперационная реакция протекала с явлениями фибринозно-пластического иридоциклита, что соответствовало тяжести исходного состояния и объему проведенного хирургического вмешательства. Сроки наблюдения пациентов в послеоперационном периоде составили от 3 до 12 месяцев. В трех случаях, когда была сформирована диафрагма из полипропиленовых нитей, отмечено полное прилегание сетчатки, при этом силиконовое масло, введенное в витреальную полость, в течение всего срока наблюдения не проникало в переднюю камеру. В одном случае, когда была полная тампонада глазного яблока силиконовым маслом, развилась эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы. Подобный исход клинического случая, несмотря на высокие функциональные результаты, по-видимому, связан с тяжестью исходного состояния, необходимостью повторного вмешательства по поводу рецидива отслойки сетчатки и относительно ранними сроками имплантации ИХД. **Заключение.** Реконструктивная хирургия посттравматической аниридии и афакии в сочетании с отслойкой сетчатки требует многоэтапного подхода. Реконструкцию переднего отрезка глаза предпочтительнее проводить в отдаленные сроки как после самой травмы, так и после хирургического лечения отслойки сетчатки. Выбор способа тампонады полости глаза силиконовым маслом зависит от тяжести исходного состояния, при этом формирование диафрагмы из полипропиленовых нитей обеспечивает более длительное тампонирование силиконом, снижает риск послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: аниридия, афакия, отслойка сетчатки, иридохрусталиковая диафрагма, тампонада силиконовым маслом.

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

The Article in English see at <http://www.ophtalmojournal.com/en>

ENGLISH

Aniridia, aphakia accompanied by retinal detachment: problem and its ways of solution

VN Kanyukov, AN Kazennov

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Orenburg branch, Salmishskaya street, 17, Orenburg, 460047, Russia

SUMMARY

Purpose: Evaluation of the results of various treatment tactics of patients with post-traumatic retinal detachment pathology combined with aniridia and aphakia. **Patients and methods.** The analysis of four clinical cases of surgical treatment of post-traumatic retinal detachment in conjunction with aniridia and aphakia was carried out. There was used a gradual approach of optic-reconstructive surgery: vitreoretinal stage by the standard method 23-25 Ga with tamponade

of vitreous cavity with silicone oil in two different ways. In one case, full eyeball tamponade was made, and in the other one it was made up to the diaphragm formed of polypropylene sutures. At the final stage — iridolenticular diaphragm was implanted (Reper-NN, Russia). **Results.** In all cases, early postoperative reaction proceeded with the phenomena of fibrino-plastic iridocyclitis, which corresponded to the severity of the initial state and the volume of surgical intervention. Periods of observation of patients in the postoperative period ranged from 3 to 12 months. In three cases where the diaphragm was formed from polypropylene sutures there was noticed full retina adaptation, wherein silicone oil, introduced in the vitreous cavity, did not penetrate into the anterior chamber during the entire period of observation. In one case, where there was a complete eyeball tamponade with silicone oil epithelial and endothelial corneal dystrophy developed. Such an outcome of a clinical case, despite high functional results, is apparently related to the severity of the initial state, the need to re-intervention for recurrent retinal detachment and relatively early stages of iridolenticular diaphragm implantation. **Conclusion.** Reconstructive surgery of posttraumatic aniridia and aphakia combined with retinal detachment requires a multistage approach. Reconstruction of anterior segment of the eye is preferably to carry out in long-term periods as after the trauma so after surgical treatment of retinal detachment. Choice of the method of eye cavity tamponade by silicone oil depends on the severity of the initial state, at that the formation of the diaphragm from polypropylene sutures provides longer tamponing by silicone, reduces the risk of postoperative complications.

Key words: aniridia, aphakia, retinal detachment, iridolenticular diaphragm, tamponade with silicone oil.

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No3. — P. 89–93

ВВЕДЕНИЕ

Проникающие и тупые травмы глазного яблока, как правило, сопровождаются повреждением как переднего отрезка — роговицы, радужки, хрусталика — так и заднего отдела в виде деструкции, гемофтальма, отслойки сетчатки. Сочетание посттравматических изменений переднего и заднего сегментов глаза значительно усложняет проведение оптико-реконструктивных операций для восстановления нормального соотношения поврежденных структур [1; 2; 3]. Одной из основных задач комбинированных вмешательств при повреждениях иридохрусталиковой диафрагмы и заднего сегмента глаза является ее восстановление [4]. Для компенсации нарушений функций радужки используют различные способы экстраокулярного, интраокулярного и интракорнеального диафрагмирования [5; 2; 6; 7; 4; 8; 9]. При использовании современных технологий хирургическое вмешательство на заднем отделе глаза представляет собой стандартную процедуру. Сложности возникают при необходимости тампонирующей витреальной полости. Одним из основных тампонирующих веществ является силиконовое масло [10; 11]. Исходя из этого, особого внимания требуют сочетанные повреждения глазного яблока при полной аниридии, афакии и отслойке сетчатки. В данной ситуации необходимо решать несколько задач, таких как выбор одномоментной или поэтапной тактики оптико-реконструктивных операций, возможность применения силиконовой тампонады витреальной полости и способа диафрагмирования [12; 13; 14; 15].

Цель: оценка клинических результатов при различной тактике ведения пациентов при наличии посттравматической сочетанной патологии в виде отслойки сетчатки, аниридии и афакии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.

Проведен ретроспективный анализ 4 случаев сочетанной патологии переднего отрезка глаза (аниридия, афакия) и отслойки сетчатки. Пациентами служили лица мужского пола в возрасте от 24 до 54 лет. Во всех случаях имело место травматическое повреждение глаза. У 2 пациентов — последствия проникающего ранения роговицы с наличием внутриглазного инородного тела, которым ранее выполнена первичная хирургическая обработка (ПХО) с удалением внутриглазного инородного тела в лечебных учреждениях по месту жительства. В 2 других случаях имела место тяжелая контузия глазного яблока. Все пациенты поступили в Оренбургский филиал в отдаленные сроки с момента первичной хирургической обработки либо получения травмы (от 30 дней до 6 месяцев). Хирургическое лечение (задняя закрытая субтотальная витректомия) выполняли с использованием аппарата Associate 6000 (D. O. R. C.) по технологии 23-25 Ga. Во всех случаях витреоретинальный этап вмешательства выполняли по стандартной методике, которая заключалась в восстановлении прозрачности сред, локализации повреждений сетчатки, тампонаде перфторорганическими соединениями (ПФОС) с последующей эндолазеркоагуляцией сетчатки (ЭЛКС) и замене на силиконовое масло 5700 сСт. Тампонаду силиконовым маслом проводили двумя способами. В одном варианте полость глазного яблока заполняли полностью (рис. 1), в другом — формировали диафрагму из полипропиленовых нитей 10/0 [16]. При формировании диафрагмы отсепааровывали конъюнктиву от лимба и, отступя от него 1 мм, транссклерально прошивали П-образными швами. Таким образом, формировали диафрагму в виде решетки с ячейками 2х2 мм, которая разде-

ляла глаз на переднюю камеру и витреальную полость (рис. 2). В этих случаях силиконовое масло вводили в полость глаза до уровня сформированной диафрагмы, которое удерживалось силой поверхностного натяжения [17], не проникая в переднюю камеру, что исключало контакт с эндотелием роговицы. В момент замены ПФОС на силикон в переднюю камеру вводили вискоэластичный протектор роговицы, в последующем постепенно рассосавшийся.

На завершающем этапе выполняли имплантацию иридохрусталиковой диафрагмы (ИХД), МИ-ОЛ-радужки (Репер-НН, Россия) (рис. 3).

Клинический случай 1.

Пациент Ж. Диагноз: ОД — Последствия тупой травмы глаза с субконъюнктивальным разрывом склеры и выпадением оболочек, первичная хирургическая обработка, аниридия, афакия, гемофтальм, отслойка сетчатки, разрыв сосудистой оболочки. При поступлении: острота зрения ОД — светоощущение с правильной проекцией, OS — 1,0; ВГД: ОД — 12 мм рт. ст., OS — 19 мм рт. ст. Больному проведена витрэктомия, удалена кровь, локализован разрыв сетчатки, сетчатка мобилизована на ПФОС, выполнена эндолазеркоагуляция сетчатки с последующей заменой на силиконовое масло, которым полностью тампонируется полость правого глаза. После операции на 4 сутки острота зрения правого глаза — 0,2 с коррекцией; ВГД — 16 мм рт. ст.

При контрольном осмотре через 3 месяца диагностирована плоская отслойка сетчатки в нижнем квадранте с повторным тракционным эпиретинальным фиброзом. Выполнена ревизия витреальной полости, удалены эпиретинальные мембраны, проведена дополнительная эндолазеркоагуляция сетчатки на ПФОС с одномоментной имплантацией иридохрусталиковой диафрагмы. Затем ПФОС последовательно заменили на силиконовое масло. Острота зрения при поступлении — 0,04, при выписке

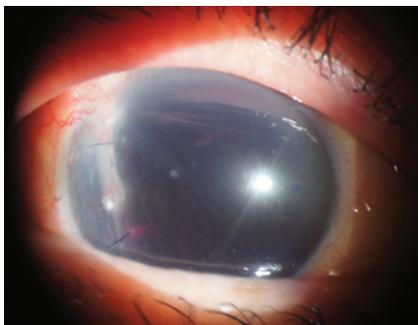


Рис. 1 Полная тампонада глазного яблока силиконовым маслом.

Fig. 1 Full tamponade of eyeball by silicone oil.

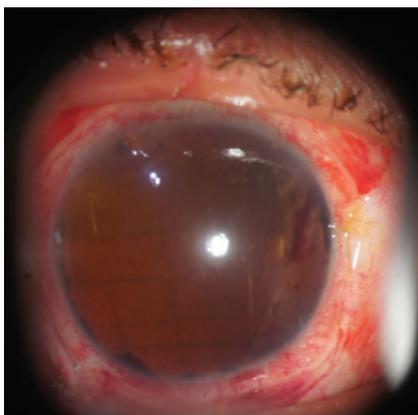


Рис. 2 Глазное яблоко со сформированной диафрагмой из полипропиленовых нитей (тампонада силиконовым маслом 1-е сутки после операции).

Fig. 2 Eyeball with diaphragm formed of polypropylene filaments (tamponade by silicone oil on the 1st day after surgery).

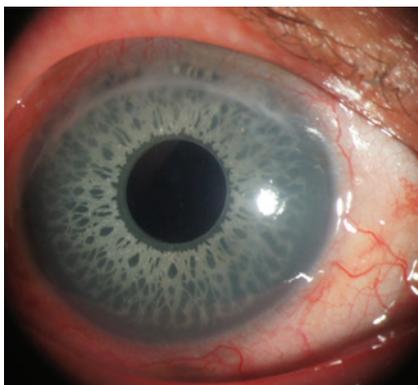


Рис. 3 Состояние после имплантации ИХД.

Fig. 3 State after implantation of iridolenticular diaphragm.

0,01. При биомикроскопии силикона в передней камере нет, при осмотре глазного дна сетчатка прилежит (рис. 3). Однако через 6 месяцев после операции у пациента развилось эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы.

Клинический случай 2

Пациент А. Диагноз: ОД — Последствия проникающего ранения роговицы, аниридия, афакия, организовавшийся гемофтальм, отслойка сетчатки. При поступлении: острота зрения ОД — светоощущение с правильной проекцией, OS — 1,0; ВГД: ОД — 16 мм рт. ст., OS — 21 мм рт. ст. Выполнена витрэктомия, иссечение эпиретинальных мембран, мобилизация сетчатки на ПФОС, эндолазеркоагуляция сетчатки правого глаза. Сформирована диафрагма из полипропиленовых нитей по вышеописанной методике, после чего ПФОС заменен на силикон. При выписке ОД: острота зрения — счет пальцев 20 см; ВГД — 26 мм рт. ст. При осмотре глазного дна — сетчатка прилежит, при биомикроскопии силикона в передней камере нет. На контрольном осмотре через 1 месяц после операции состояние правого глаза без изменений, острота зрения повысилась до 0,02. Запланирована аспирация силиконового масла через 3 месяца.

Клинический случай 3

Пациент А. Диагноз: ОД — Последствия тупой травмы глаза, иридолиз, вывих хрусталика в стекловидное тело, организовавшийся гемофтальм, отслойка сетчатки. При поступлении острота зрения ОД — светоощущение с правильной проекцией, OS — 1,0; ВГД ОД — 20 мм рт. ст., OS — 18 мм рт. ст. Выполнена витрэктомия, удаление мембран, сетчатка мобилизована на ПФОС с эндолазеркоагуляцией сетчатки. От диска зрительного нерва до крайней периферии с наружной стороны, распространенностью примерно 90°, имеется плотная хориоретинальная спайка, а также субмакулярный разрыв сосудистой оболоч-

ки. Пациенту сформирована диафрагма из полипропиленовых нитей, затем ПФОС заменили на силиконовое масло. Острота зрения при выписке не изменилась. При осмотре — сетчатка прилежит, при биомикроскопии силикона в передней камере нет. На контрольном осмотре через 3 месяца функции без изменений. Запланирована аспирация силикона через 3 месяца.

Клинический случай 4

Пациент А. Диагноз: Последствия тупой травмы глаза, полный иридолиз, вывих хрусталика в стекловидное тело, гемофтальм, травматическая отслойка сетчатки с отрывом от зубчатой линии в верхних квадрантах более 100°, вторичная гипертензия правого глаза.

При поступлении острота зрения OD — светоощущение с правильной проекцией, OS — 1,0; ВГД OD — 31 мм рт. ст., OS — 13 мм рт. ст. Выполнена витрэктомия, ленсэктомия, удалены мембраны, сетчатка мобилизована на ПФОС с эндолазеркоагуляцией сетчатки. Пациенту сформирована диафрагма из полипропиленовых нитей и последовательно ПФОС заменили на силиконовое масло. При выписке острота зрения OD — счет пальцев 15 см; ВГД — 15 мм рт. ст. При осмотре — сетчатка прилежит, при биомикроскопии силикона в передней камере нет. При контрольном осмотре через 3 месяца острота зрения повысилась до 0,1. Запланирована аспирация силиконового масла через 1 месяц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Во всех случаях ранняя послеоперационная реакция протекала с явлениями фибринозно-пластического иридоциклита, что соответствовало тяжести исходного состояния и объему проведенного хирургического вмешательства. На фоне проведенной стероидной и антибиотикотерапии явления воспаления купировались в среднем к 5-7 дню. В одном случае отмечены явления гипертензии, но на фоне гипотензивной терапии и частичного выпуска вискоэластика из передней камеры через парацентез в роговице на 6 часах гипертензию удалось купировать.

Сроки наблюдения пациентов в послеоперационном периоде составили от 3 до 12 месяцев. В трех случаях, когда была сформирована диафрагма из полипропиленовых нитей, отмечалось полное прилегание

сетчатки, при этом силиконовое масло, введенное в витреальную полость, в течение всего срока наблюдения не проникало в переднюю камеру. У 2-х пациентов сохранилось центральное зрение, а у третьего — периферическое из-за наличия центрального рубца и субмакулярного разрыва сосудистой оболочки. В дальнейшем всем пациентам в плановом порядке запланирована имплантация иридохрусталиковой диафрагмы через 12 месяцев после удаления силиконового масла в соответствии с существующими рекомендациями [7].

В одном случае, где была полная тампонада яблока силиконовым маслом, развилась эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы.

Подобный исход клинического случая, несмотря на высокие функциональные результаты, по-видимому, связан с тяжестью исходного состояния, необходимостью повторного вмешательства по поводу рецидива отслойки сетчатки и относительно ранними сроками имплантации ИХД.

Исходя из наблюдений за данными пациентами, следует отметить, что в тяжелых случаях использование диафрагмы из полипропиленовых нитей позволяет применить более длительную силиконовую тампонаду, что вероятно дает возможность сократить как случаи рецидивов, так и большую гибель эндотелиальных клеток.

ВЫВОДЫ

Современное оснащение и микрохирургические технологии способствуют реабилитации пациентов с тяжелой посттравматической сочетанной офтальмопатологией.

Реконструктивная хирургия посттравматической аниридии и афакии в сочетании с отслойкой сетчатки требует многоэтапного подхода.

Реконструкцию переднего отрезка глаза предпочтительнее проводить в отдаленные сроки как после самой травмы, так и после хирургического лечения отслойки сетчатки.

Выбор способа тампонады полости глаза силиконовым маслом зависит от тяжести исходного состояния, при этом формирование диафрагмы из полипропиленовых нитей обеспечивает более длительное тампонирование силиконом, снижает риск послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Э.В., Сосновский С.В., Куликов А.Н., Шамрей Д.В. Современные возможности органосохранной витреоретинальной хирургии в исходе тяжелой травмы глаза. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2012; 1-2: 68.
2. Запускалов И.В., Кривошеина О.И. Современные тенденции реконструктивной хирургии травматических повреждений переднего отрезка глаза (обзор литературы). Офтальмохирургия 2013; 2: 59-61.
3. Иошин И.Э., Егорова Э.В., Соболев Н.П. Реконструктивная хирургия травматических повреждений радужки и хрусталика с использованием искусственной диафрагмы глаза. Офтальмохирургия. 2002; 2: 15.
4. Тахчиди Х.П., Шкворченко Д.О., Какунина С.А., Новиков С.В. Хирургическое лечение сочетанного повреждения переднего и заднего сегментов глаза с использованием новой модели барьерно-оптической мембраны. Офтальмохирургия 2009; 3: 12-15.
5. Азнабаев М.Т. Пластическая хирургия радужки. Уфа, 1997, 156 с.
6. Поздеева Н.А. Новая модель искусственной иридохрусталиковой диафрагмы для коррекции больших дефектов радужной оболочки (клинико-

- функциональные результаты имплантации). Вестник офтальмологии. 2013; 129. (6): 38-44.
7. 7. Иошин И.Э., Егорова Э.В., Толчинская А.И., Соболев Н.П. Хирургическое лечение травматической афакии и аниридии с использованием иридо-хрусталиковой диафрагмы. Новое в офтальмологии. 2000; 1: 34-35.
 8. 8. Alio J.L., Rodriguez A.E., Toffaha B.T. Keratopigmentation (corneal tattooing) for the management of visual disabilities of the eye related to iris defects. Br.J. Ophthalmol. 2011, 95: 1397-1401.
 9. 9. Prosdocimo G., Foltran F. Ophtec iris diaphragm IOL implantation in aphakic vitrectomized eyes with traumatic iris defects. Congress of the ESCRS, 22 nd: book of abstracts. Paris, 2004. P.155.
 10. 10. Захаров В.Д., Бессарабов А.Н., Костина Н.Е., Узунян Д.Г. Профилактика миграции легкого силикона в переднюю камеру в процессе силиконовой тампонады витреальной полости при афакии. Офтальмохирургия. 2008; 2: 34-40.
 11. 11. Тахчиди Х.П., Метаяев С.А., Глинчук Н.Я., Винник Н.А. Актуальные проблемы эндovitреальной тампонады в витреальной хирургии. Новое в офтальмологии. 2005; 3: 45-55.
 12. 12. Поздеева Н.А., Фрольичев И.А., Паштаев Н.П. Витреоретинальная хирургия у пациентов с посттравматической аниридией. Офтальмохирургия 2012; 3: 42-47.
 13. 13. Тахчиди Х.П., Шкворченко Д.О., Какунина С.А., Новиков С.В., Леонтьева Г.Д., Селифанов Ю.В., Узунян Д.Г. Хирургическое лечение сочетанного повреждения переднего и заднего сегментов глаза с использованием новой модели барьерно-оптической мембраны. Офтальмохирургия. 2009: 12-15.
 14. 14. Rossi T., Boccassini B., Iossa M. et al. Combined pars plana vitrectomy and artificial iris diaphragm implant after globe rupture. Graefes Arch. Clin.Exp. Ophthalmol. 2009; 247: 439-443.
 15. 15. Thumann G., Kirchhof B., BartzSchmidt K. U. et al. The artificial iris diaphragm for vitreoretinal silicone oil surgery. Retina 1997, 17. (4): 330-337.
 16. 16. Man-Seong Seo et al. Triangular transchamber suture. J. Cataract Refract. Surg. 2001, 27: 172-173.
 17. 17. Захаров В.Д. Витреоретинальная хирургия. М., 2003, 180 с.

REFERENCES

1. Boyko E.V., Sosnovskiy S.V., Kulikov A.N., Shamrey D.V. [Modern opportunities of organ-preservation vitreoretinal surgery in the outcome of a serious injury of eye]. Sovremennye vozmozhnosti organosokhrannoy vitreoretinal'noy khirurgii v iskhode tyazhelyy travmy glaza. [Health. Medical biomics. Science]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya*. Nauka. 2012; 1-2: 68. (in Russ.)
2. Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. [Modern trends in reconstructive surgery of traumatic lesions of the anterior segment of the eye (literature review)]. Sovremennye tendentsii rekonstruktivnoy khirurgii travmaticheskikh povrezhdeniy perednego otrezka glaza (obzor literatury). [Ophthalmosurgery]. *Oftal'mokhirurgiya*. 2013; 2: 59-61. (in Russ.)
3. Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. [Current trends of reconstructive surgery traumatic damages of anterior part of eye (review of literature)]. [Ophthalmosurgery]. *Oftal'mokhirurgiya*. 2013; 2: 59-61 (in Russ.)
4. Takhchidi Kh.P., Shkvorchenko D.O., Kakunina S.A., Novikov S.V. [Surgical treatment of cocomitant injury of anterior and posterior segments of the eye using the new model of barrier-optical membrane]. *Khirurgicheskoe lechenie sochetannogo povrezhdeniya perednego i zadnego segmentov glaza s ispol'zovaniem novoy modeli bar'erno-opticheskoy membrany*. [Ophthalmosurgery]. *Oftal'mokhirurgiya*. 2009; 3: 12-15. (in Russ.)
5. Aznabaev M.T. [Plastic surgery of the iris]. *Plasticheskaya khirurgiya raduzhki*. Ufa, 1997, 156p. (in Russ.)
6. Pozdeeva N.A. [A new model of artificial iridolenticular diaphragm for correction of large defects of the iris (clinical and functional results of implantation)]. *Novaya model' iskusstvennoy iridokhrustalikovoy diafragmy dlya korrektsii bol'shikh defektov raduzhnoy obolochki (kliniko-funktsional'nye rezultaty implantatsii)*. [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2013; 129. (6): 38-44. (in Russ.)
7. Ioshin I.E., Egorova E.V., Tolchinskaya A.I., Soboлев N.P. [Surgical treatment of a traumatic aphakia and aniridiya with use of irido-lens diaphragm]. *Khirurgicheskoe lechenie travmaticheskoy afakii i aniridii s ispol'zovaniem irido-khrustalikovoy diafragmy*. [News of ophthalmology]. *Novoe v oftal'mologii*. 2000; 1: 34-35. (in Russ.)
8. Alio J.L., Rodriguez A.E., Toffaha B.T. Keratopigmentation (corneal tattooing) for the management of visual disabilities of the eye related to iris defects. Br.J. Ophthalmol. 2011, 95: 1397-1401.
9. Prosdocimo G., Foltran F. Ophtec iris diaphragm IOL implantation in aphakic vitrectomized eyes with traumatic iris defects. Congress of the ESCRS, 22 nd: book of abstracts. Paris, 2004. p.155.
10. Zakharov V.D., Bessarabov A.N., Kostina N.E., Uzunyan D.G. [Prevention of light silicone migration into the anterior chamber during silicone tamponade of vitreous cavity with aphakia]. *Profilaktika migratsii legkogo silikona v perednyuyu kameru v protsesse silikonovoy tamponady vitreal'noy polosti pri afakii*. [Ophthalmosurgery]. *Oftal'mokhirurgiya*. 2008; 2: 34-40. (in Russ.)
11. Takhchidi Kh.P., Metayev S.A., Glinchuk N.Ya., Vinnik N.A. [Actual problems of endovitreal tamponade in vitreal surgery]. *Aktual'nye problemy endovitreal'noy tamponady v vitreal'noy khirurgii*. [News of ophthalmology]. *Novoe v oftal'mologii*. 2005; 3: 45-55. (in Russ.)
12. Pozdeeva N.A., Frolychev I.A., Pashtayev N.P. [Vitreoretinal surgery at patients with posttraumatic aniridia]. *Vitreoretinal'naya khirurgiya u patsientov s posttravmaticheskoy aniridiey*. [Ophthalmosurgery]. *Oftal'mokhirurgiya*. 2012; 3: 42-47. (in Russ.)
13. Shkvorchenko D.O., Novikov S.V., Uzunyan D.G., Kakunina S.A. [Results of surgical treatment of retinal detachment by iridolenticular diaphragm breakage using the new model of barrier-optical membrane]. *Khirurgicheskoe lechenie sochetannogo povrezhdeniya perednego i zadnego segmentov glaza s ispol'zovaniem novoy modeli bar'erno-opticheskoy membrany*. *Oftal'mokhirurgiya*. 2009: 12-15. (in Russ.)
14. Rossi T., Boccassini B., Iossa M. et al. Combined pars plana vitrectomy and artificial iris diaphragm implant after globe rupture. Graefes Arch. Clin.Exp. Ophthalmol. 2009; 247: 439-443.
15. Thumann G., Kirchhof B., BartzSchmidt K. U. et al. The artificial iris diaphragm for vitreoretinal silicone oil surgery // *Retina*. 1997, 17. (4): 330-337.
16. Man-Seong Seo et al. Triangular transchamber suture // *J. Cataract Refract. Surg.* 2001, 27: 172-173.
17. Zakharov V.D. [Vitreoretinal surgery]. *Vitreoretinal'naya khirurgiya*. М., 2003, 180p. (in Russ.)

Аллергический риноконъюнктивит

¹ Башкирский государственный медицинский университет

Н. А. Арефьева¹, В. В. Бржеский², В. В. Вишняков³, А. В. Емельянов⁴, С. А. Карпищенко⁵, С. Я. Косяков⁶,
А. С. Лопатин⁷, Д. Ю. Майчук⁸, Я. А. Накатис⁹, И. В. Отвагин¹⁰, Г. З. Пискунов⁶, Д. П. Поляков¹¹

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

³ Московский государственный медицинский стоматологический университет

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

⁶ Российская медицинская академия последипломного образования

⁷ Поликлиника № 1 УД Президента РФ

⁸ МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С. Н. Федорова»

Арефьева Н. А.1, Бржеский В. В.2, Вишняков В. В.3, Емельянов А. В.4, Карпищенко С. А.5, Косяков С. Я.6,
Лопатин А. С.7, Майчук Д. Ю.8, Накатис Я. А.9, Отвагин И. В.10, Пискунов Г. З.6, Поляков Д. П.11

⁹ Клиническая больница № 122 им. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург

¹⁰ ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия

¹¹ Научный центр здоровья детей РАМН

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 3. — С. 94–102

Аллергический риноконъюнктивит (АРК) – хроническое заболевание, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием причинно-значимых аллергенов на слизистую оболочку полости носа и конъюнктиву. Благодаря фиксации аллерген-специфического IgE на его высокоаффинных Fcε рецепторах I типа (Fcε RI) в тучных клетках, слизистая оболочка носа и конъюнктивы обладают универсальными механизмами, распознающими антигены. Данные, полученные при правильном сборе анамнеза и осмотре, позволяют в большинстве случаев установить диагноз, выявить причинные аллергены, определить тяжесть заболевания, и, следовательно, объем терапии. В последние годы появилась возможность определять аллерген-специфические IgE к большому числу (120) аллергенов в одной пробе крови (АллергоЧип). Существуют три основных метода консервативного лечения АРК: элиминация аллергенов, фармакотерапия и аллерген-специфическая иммунотерапия.

Для лечения АРК применяют четыре основные группы лекарственных средств: антигистаминные, глюкокортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток и сосудосуживающие препараты (деконгестанты). В определенных ситуациях могут быть использованы М-холиноблокаторы, антилейкотриеновые препараты и иммуномодуляторы. Выбор метода фармакотерапии определяется эффективностью воздействия на отдельные симптомы и на течение заболевания в целом; риском развития побочных эффектов и осложнений; возрастными ограничениями к назначению конкретных препаратов детям; стоимостью курсов лечения. Лечение АРК должно быть ступенчатым и строиться в зависимости от систематичности появления симптомов и тяжести заболевания.

Ключевые слова: риноконъюнктивит, аллергия, фармакотерапия

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Материал статьи подготовлен при содействии общества офтальмологов и ринологов

Полный текст проекта клинических рекомендаций доступен на официальном сайте Российского Общества Ринологов:

http://www.rhinology.ru/index1.php?id_page=3&id_text2=43&num_text2=1

ENGLISH

Allergic rhinoconjunctivitis (a tool to help clinicians)

N. A. Aref'eva, V. V. Brzheskii², V. V. Vishnyakov³, A. V. Emel'yanov⁴, S. A. Harpishchenko⁵, S. Ya. Kosyakov⁶, A. S. Lopatin⁷,
D. Yu. Maichuk⁸, Ya. A. Nakatis⁹, I. V. Otvagin¹⁰, G. Z. Piskunov⁶, D. P. Polyakov¹¹

Institute Eye Microsurgery, Beskudnikovskiy Boul, 59, Moscow, 127486, Russia

SUMMARY

Allergic rhinoconjunctivitis is a chronic inflammatory IgE-mediated reaction to relevant allergens encountering nasal mucosa and conjunctiva. Allergen-specific IgE binds to high-affinity Fcε receptors (Fcε RI) expressed by ocular and nasal mast cells. Therefore, nasal mucosa and conjunctiva have common mechanisms of antigen recognition. Detailed clinical history and examination provide correct diagnosis, relevant allergen identification, symptom severity assessment, and therapeutic algorithm. Recently, an assay for the measurement of specific IgE antibodies against numerous (120) allergens in human blood, ImmunoCAP, was developed. Conventional allergic rhinoconjunctivitis treatment includes allergen avoidance, pharmacotherapy, and allergen-specific immune therapy. Four major classes of drugs are used for the treatment, i.e., antihistamines, corticosteroids, mast cell stabilizers, and vasoconstrictor agents (or decongestants). Occasionally, muscarinic receptor antagonists, antileukotrienes, and immunomodulators are used. Therapeutic strategy is determined by the effect of a drug on certain symptoms and allergy clinical course, adverse reaction and complication risks, age limitations, and costs. Stepwise approach to the treatment of allergic rhinoconjunctivitis should be based on symptom severity.

Full-text clinical guidelines are available on the official website of Russian Rhinologic Society (http://www.rhinology.ru/index1.php?id_page=3&id_text2=43&num_text2=1).

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No3. — P. 94–102

Аллергический риноконъюнктивит (АРК) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, как среди взрослого, так и среди детского населения во всем мире. Проявления АРК не угрожают жизни, но редко проходят незамеченными. Так, с ними связаны существенные ограничения в физических, психологических и социальных аспектах жизни. АРК сопутствует, а часто является и благоприятным фоном, для развития таких заболеваний, как бронхиальная астма (БА), острый и хронический средний отит, хронический риносинусит. Заболевание может сопровождаться нарушением сна, а в тяжелых случаях создает проблемы в обучении и профессиональной карьере пациента (1,2).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аллергический риноконъюнктивит — хроническое заболевание, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием причинно-значимых аллергенов на слизистую оболочку полости носа и конъюнктиву, проявляющаяся наличием следующих основных симптомов:

- выделениями из носа;
- затруднением носового дыхания;
- чиханьем, зудом и жжением в полости носа;
- слезотечением, покраснением конъюнктивы и зудом в глазах;
- снижением или отсутствием обоняния.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

За последние 30 лет отмечается экспоненциальный рост распространенности многих аллергических заболеваний, в том числе, и АРК (3,4,5). В среднем в мире распространенность АРК составляет от 15% до 25%, а у детей приближается к 40%.

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных регионах России, распространенность аллергических заболеваний колеблется от 3,3% до 35% и в среднем составляет 16,5% (2).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Привычная классификация, разделяющая АРК на сезонный и круглогодичный, в последние годы была пересмотрена ВОЗ, хотя это до сих пор так и не нашло отражения в МКБ. Вместо сезонной и круглогодичной теперь предлагают выделять интермиттирующую и персистирующую формы АРК (таблица 1).

АРК необходимо разделять также по степени выраженности симптомов. Эти термины определены в программе ВОЗ ARIA (2001, 2008).

Определение «лёгкая форма» означает, что у пациента имеются лишь незначительные клинические признаки болезни, не нарушающие дневную активность и/или сон. Пациент осознает наличие проявлений заболевания и хочет лечиться, но, если надо, может обойтись без него.

Определение «среднетяжелая форма» означает, что симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом. Качество жизни существенно ухудшается.

Таблица 1. Классификация аллергического риноконъюнктивита



Термин «тяжелая форма» означает, что симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или досугом в течение дня и спать ночью, если не получает лечения.

Приведенная схема может быть использована для классификации и определения формы заболевания в целом, однако существует и более специфичная классификация аллергического конъюнктивита (АК), применяемая в офтальмологии (6,7):

По течению заболевания:

Острый аллергический конъюнктивит, который характеризуется покраснением конъюнктивы и хемозом в сочетании со слезотечением и жжением в глазах, которые возникают при внезапном контакте с аллергенами (животные) или раздражителями (пары бензина и др.).

Хронический аллергический конъюнктивит, являющийся постоянным воспалительным неинфекционным процессом, протекающим в конъюнктиве и проявляющийся гиперемией, легким отеком и фолликулезом на фоне весьма переменных субъективных симптомов: от полного отсутствия жалоб до умеренных и выраженных проявлений с возможными периодами обострения.

По клиническим формам:

Сезонный аллергический конъюнктивит (поллинозный) — типичная реакция конъюнктивы на контакт с пылью растений у сенсibilизированного человека.

Круглогодичный хронический конъюнктивит — постоянное стабильное воспаление конъюнктивы, с обострениями, не ассоциированными с сезонностью легкой и средней степени тяжести.

Весенний кератоконъюнктивит — тяжелое заболевание с вовлечением роговицы, характеризующееся гиперплазией конъюнктивы и наличием слизистого и слизисто-гнояного отделяемого.

Атопический конъюнктивит — типичные проявления со стороны конъюнктивы сочетаются с экзематозным поражением век и кожи.

Лекарственный конъюнктивит — воспалительная реакция, острая или хроническая, вызванная токсическим или сенсibilизирующим воздействием местных лекарственных средств.

Крупнопиллярный конъюнктивит, обусловленный постоянным контактом конъюнктивы с инородным телом (контактной линзой, шовным материалом и т. д.). Считается, что эта форма конъюнктивита имеет в основе своего патогенеза иммунологические (но не IgE-зависимые) механизмы.

ЭТИОЛОГИЯ

Перечень аллергенов, способных вызвать развитие АРК, чрезвычайно разнообразен (2,8). Ал-

лергены группируют по происхождению (аллергены пыльцы растений, грибков, насекомых, животных и пр.), по способам поступления в организм, по встречаемости в тех или иных условиях (бытовые, профессиональные). Этиологическими факторами, вызывающими появление симптомов АРК, являются содержащиеся в воздухе аллергены, которые принято делить на три группы:

- 1) аэроаллергены внешней среды (пыльца растений);
- 2) аэроаллергены жилища (клещи домашней пыли, животных, насекомые, плесень, некоторые домашние растения);
- 3) профессиональные аллергены.

ПАТОГЕНЕЗ

АРК, как круглогодичный, так и сезонный, представляет собой классический пример IgE-опосредованной аллергической реакции первого типа.

Главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке носа и конъюнктиве являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы, дендритические и эндотелиальные клетки (9). Участие этих клеток определяет раннюю, а затем и позднюю фазы аллергической реакции. Благодаря фиксации аллерген-специфического IgE на его высокоаффинных Fcε RI рецепторах I типа (Fcε RI) в тучных клетках, слизистая оболочка носа и конъюнктивы обладают универсальными механизмами, распознающими антигены.

Если на Fcε RI тучных клеток присутствует аллерген-специфический IgE, то каждая молекула попавшего сюда аллергена, соединяясь с двумя соседними молекулами антител, перекрестно связывает между собой молекулы IgE и Fcε RI в клеточной мембране. Этот механизм является толчком, запускающим активацию тучных клеток, итогом которой является их дегрануляция, т. е. выделение в межклеточное вещество медиаторов воспаления. Эти медиаторы, действуя на клеточные структуры слизистой оболочки, уже в течение нескольких минут запускают процесс аллергического воспаления и вызывают общеизвестные симптомы АРК.

Ранняя фаза аллергической реакции сопровождается интенсивной экссудацией плазмы — выходом через стенки сосудов в межклеточное пространство жидкости, содержащей белки, а также значительное количество биологически активных веществ.

Поздняя (отсроченная) фаза аллергического ответа развивается через несколько часов после разрешения ранней фазы даже без повторного контакта с аллергеном. Ее выраженность сильно варьирует и не коррелирует с интенсивностью ранней фазы. Поздняя фаза аллергической реакции характеризуется вторичным повышением содержания прово-

Таблица 2. Характеристики основных форм аллергического риноконъюнктивита

Клинические проявления	Сезонный	Круглогодичный
Выделения из носа	Водянистые, обильные	Более густые, слизистые
Чихание	Характерно	Выражено, но в меньшей степени
Заложенность носа	Преходящая	Доминирующий признак, особенно, выражен ночью
Снижение обоняния	Редко	Довольно часто
Светобоязнь и жжение в глазах	Типично	Сравнительно редко, усиливаются в стадии обострения
Гиперемия конъюнктивы	Выраженная	От минимальной до умеренной, не поддающейся коррекции
Зуд в веках	Выраженный	Редко
Отделяемое из глаз	Слезотечение	В виде слизистых нитей
Сопутствующий хронический синусит	Не характерен	Нередко
Вероятность развития БА	10-40%	30-60%
Связь появления и исчезновения симптомов со временем года	Отчетливая: весна — пыльца деревьев; начало лета — пыльца злаковых трав; позднее лето — пыльца сорных трав	Нечеткая: обострения при сезонных пиках размножения клещей в сырые осенние месяцы; середина влажного лета — грибы <i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium</i>
Влияние жилищных условий, контакта с домашним животным	Отсутствует	Имеется
Влияние погодных условий	Улучшение самочувствия в дождливую безветренную погоду	Холодный воздух, резкие перепады температуры ухудшают самочувствие

спалительных медиаторов, а также увеличением количества эозинофилов и базофилов в собственном слое слизистой оболочки. Th2-лимфоциты участвуют в заключительной фазе аллергического ответа, так как для их накопления в ткани требуется довольно продолжительный интервал времени. Для активации Т-лимфоцитов необходимо их взаимодействие с антиген-презентирующими клетками, роль которых выполняют клетки Лангерганса.

Повторные воздействия тех же концентраций аллергена вызывают более выраженные клинические симптомы. Этот феномен, названный праймирующим эффектом, заключается в том, что воздействие аллергена подготавливает слизистую оболочку и конъюнктиву к последующим контактам, делая их более чувствительными. В результате при каждой

последующей провокации количество частиц аллергена, требующееся для появления симптомов АРК, снижается в десятки раз.

При персистирующем АРК, когда имеет место длительное воздействие низких концентраций аллергена, в слизистой оболочке дыхательного тракта развивается хроническое воспаление. Доказано, что у больных любой формой АРК, даже в отсутствие повторных воздействий аллергена в течение длительного времени, в силу ряда причин, сохраняются воспалительные изменения, характеризующиеся как «минимальное персистирующее воспаление» (1).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ

Для сезонного АРК особенно характерно сочетание назальных симптомов с глазными: слезотечение,

светобоязнь, зуд и жжение в глазах, а также отек век. Однако эти симптомы всегда в той или иной степени выражены и при круглогодичной форме. В межсезонном периоде и вне стадии обострения при круглогодичном конъюнктивите возможны слизистые «тянущиеся» выделения из глаз. Особенности клинической картины основных форм АРК представлены в таблице 2.

ДИАГНОЗ И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В стандартной ситуации диагноз АРК не представляет больших сложностей. Данные, полученные при правильном сборе анамнеза и осмотре, позволяют в большинстве случаев установить диагноз, выявить причинные аллергены, определить тяжесть заболевания, и, следовательно, объем терапии (1,2,9,10).

Офтальмологическое обследование

При внешнем осмотре можно выявить гиперемию и отек век, при биомикроскопии — гиперемию, отечность и разрыхленность конъюнктивы, слизистое отделяемое в виде тонких тянущихся нитей. В подостром периоде в нижнем своде конъюнктивы в подавляющем большинстве случаев наблюдаются фолликулы разного размера — от мелких до средних. В остром периоде фолликулы в конъюнктиве нижнего свода могут сглаживаться из-за отека конъюнктивы, однако мелкие фолликулы определяются на бульбарной конъюнктиве. Для подострой стадии при длительном течении заболевания иногда можно отметить признаки нарушения слезопродукции — отсутствие слезного ручья и снижение уровня слезного мениска. В подавляющем большинстве случаев поражение является двусторонним, равномерным. Периодически при острой стадии (особенно при атопическом и лекарственном конъюнктивите) имеются узелки Грантаса, которые представляют собой точечные очажки из дегенеративно измененных эозинофилов (6,10).

Лабораторная диагностика

Общий анализ крови — типична эозинофилия.

Аллергологические диагностические пробы. Для выявления причинных аллергенов используют кожные пробы, обычно, это пробы уколом (прик-тест). Скарификационные пробы более чувствительны, но менее специфичны и чаще дают ложноположительные реакции. Внутрикожные и скарификационные пробы с ингаляционными аллергенами в настоящее время не рекомендуют для использования в клинической практике экспертами Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии.

Методы количественного определения концентрации общего и аллерген-специфических IgE имеют специфичность около 90%, могут быть выполнены даже при наличии сопутствующих заболеваний кожи, на их результате не сказывается одновременный прием антигистаминных и глюкокортикоидных препаратов.

В последние годы появилась возможность определять аллерген-специфические IgE к большому числу (120) аллергенов в одной пробе крови (АллергоЧип). Он позволяет в сложных случаях более точно поставить диагноз и осуществить отбор пациентов для проведения аллерген-специфической иммунотерапии.

Дифференциальный диагноз

В большинстве случаев диагностика АРК не вызывает затруднений из-за четкой связи между возникновением симптомов и контактом с определенным аллергеном. В то же время, многие другие состояния могут вызывать аналогичные симптомы.

Для правильной постановки диагноза необходимо исключить неаллергические формы конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов (7):

- вирусные, бактериальные конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты,
- хламидийные конъюнктивиты (имеющие довольно схожую клиническую картину),
- токсико-аллергические или лекарственные конъюнктивиты,
- синдром «сухого глаза», сухой кератоконъюнктивит (часто развиваются совместно с АРК и являются осложняющим фактором) (11),
- блефароконъюнктивиты,
- конъюнктивиты при системных заболеваниях, аутоиммунных заболеваниях и др.,
- «глазной» офисный синдром.

Сопутствующими заболеваниями и осложнениями являются бронхиальная астма (12), синусит, полипозный риносинусит, кисты околоносовых пазух, средний отит, гиперплазия глоточной миндалины у детей, синдром «сухого глаза».

Лечение

Выбор метода и алгоритма лечения АРК зависит от клинической формы и варианта заболевания. Существуют три основных метода консервативного лечения: элиминация аллергенов, фармакотерапия и аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) (7,10, 13,14,15,16). Повышению эффективности терапии способствует обучение пациентов (1,9).

Элиминация аллергенов

Тяжесть аллергического заболевания и его естественное течение напрямую связаны с концентрацией аллергена в окружающей среде. Таким образом,

Таблица 3. Сравнительная характеристика лекарственных средств для лечения АРК по эффективности воздействия на различные симптомы

Характеристики	Пероральные антигистаминные	Топические антигистаминные	Интраназальные ГКС	Глазные капли с ГКС	Деконгестанты	Ипратропиума бромид	Кромоны
Ринорея	++	++	+++	0	0	++	+
Чиханье	+++	++	+++	0	0	0	+
Зуд	+++	++	+++	0	0	0	+
Заложенность носа	+	+	+++	0	++++	0	+
Слезотечение, зуд в глазах	++	+++	++	+++	++	0	+
Начало действия	1 час	10-15 мин	8-12 часов	6-10 часов	5-15 мин	15-30 мин	различное
Длительность	12-24 часа	6-12 часа	Максимальная при регулярном приеме	Максимальная при регулярном приеме	3-6 часа	4-12 часа	2-6 часа

0 отсутствие эффекта, + минимальный эффект; ++++ выраженный эффект

одно из основных мероприятий, способствующих уменьшению клинических проявлений АРК — это идентификация причинных аллергенов и предупреждение контакта с ними.

Фармакотерапия

Для лечения АРК применяют четыре основные группы лекарственных средств: антигистаминные, глюкокортикостероиды (ГКС), стабилизаторы мембран тучных клеток и сосудосуживающие препараты (деконгестанты). В определенных ситуациях могут быть использованы М-холиноблокаторы, антилейкотриеновые препараты и иммуномодуляторы.

Выбор того или иного метода фармакотерапии определяется:

- эффективностью воздействия на отдельные симптомы и на течение заболевания в целом;
- риском развития побочных эффектов и осложнений;
- возрастными ограничениями к назначению конкретных препаратов детям;
- стоимостью курсов лечения.

Лечение АРК должно быть ступенчатым и строиться в зависимости от систематичности появления симптомов и тяжести заболевания. Сравнительная характеристика лечебного эффекта отдельных групп препаратов в отношении различных симптомов АРК приведена в таблице 3.

Фармакотерапия легкой формы интермиттирующего (сезонного) АРК

При этой форме проводят повторные курсы пероральных H1-блокаторов II поколения, (дезоратадин, лоратадин, левоцетиризин, рупатадин, фексофенадин, цетиризин, Эбастин, акривастин). Комбинированные лекарственные средства включают H1-блокаторы и системные либо топические деконгестанты (акривастин + псевдоэфедрин, цетиризин + псевдоэфедрин, фексофенадин + псевдоэфедрин, лоратадин + псевдоэфедрин). H1-блокаторы для местного применения (в виде назального спрея и глазных капель), такие, как левокабастин, азеластин, дифенгидраминолопатадина гидрохлорид, уменьшают ринорею, зуд, чиханье, гиперемию конъюнктивы и слезотечение, а при регулярном профилактическом использовании предотвращают развитие этих симптомов. Кроме того, топические антигистаминные препараты можно применять на фоне курса лечения другими лекарственными средствами. Главным преимуществом данной группы препаратов является быстрое (в течение 10-15 минут) получение эффекта. Препараты для местного применения используют до исчезновения симптомов заболевания. Для купирования симптомов АРК иногда используют комбинированные глазные капли (дифенгидрамин+нафазолин или дифенгидрамин+нафазолин+цинк сульфат). Однако длительность ис-

пользования данных комбинаций строго ограничена в связи токсическим местным действием антигистаминных препаратов I поколения и высушивающим эффектом деконгестантов.

Стабилизаторы мембран тучных клеток также можно использовать при легких формах АРК. Такие препараты представлены кетотифеном для приема внутрь и кромоглициевой кислотой, которую применяют для местной терапии. В период обострения АРК стабилизаторы мембран тучных клеток в виде глазных капель слабо эффективны, однако возможно их использование для профилактики обострений во время ремиссии. Применяют препараты искусственной слезы — полисахарид из семян тамаринда (TS-полисахарид), гиалуроновую кислоту, гидроксипропилгуар, гипроксипропилметилцеллюлозу и др.). При наличии жалоб на сухость, чувство инородного тела в глазах в подострый период, особенно у пациентов пожилого возраста, возможно использование слезозаместительных препаратов для восстановления стабильности слезной пленки и механического удаления аллергенов с конъюнктивы.

В случае развития осложнений при частых и выраженных обострениях и при наличии выраженного вторичного синдрома «сухого глаза» возможно применение раствора циклоспорина в виде глазных капель в качестве иммунодепрессанта.

Фармакотерапия среднетяжелой и тяжелой форм интермиттирующего АРК

Лечение среднетяжелой и тяжелой формы, в зависимости от степени выраженности назальных и глазных симптомов, следует начинать с пероральных H1-блокаторов, топических ГКС либо их комбинаций. Возможна адьювантная терапия антигистаминными препаратами для местного применения в виде назальных аэрозолей и/или глазных капель.

При среднетяжелых и тяжелых проявлениях АРК следует использовать все те же препараты для местного (глазного) введения, которые применяют при легкой форме заболевания, а также 0,05% раствор циклоспорина в виде глазных капель.

Использование ГКС для местного применения (беклометазон, будесонид, мометазон, флутиказонапропионат, флутиказонафураат, дексаметазон, гидрокортизон) считают на сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения АРК.

Из-за медленного развития максимального эффекта эти лекарственные средства следует применять регулярно, а при тяжелых формах сезонного АРК терапию нужно начинать до начала сезона цветения.

Сосудосуживающие препараты (деконгестанты) для местного применения (ксилотетазолин, нафазолин, оксиметазолин, тетризолин, эпинефрин) опосредованно вызывают сокращение каверноз-

ной ткани носовых раковин и сосудов конъюнктивы и, как следствие, способствуют улучшению носового дыхания, уменьшению гиперемии конъюнктивы и отека век (1,9).

Применение деконгестантов в виде глазных капель, как дополнительная терапия, возможно только кратковременно или разово.

Считается, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов LTD4 уменьшают выраженность отека слизистой оболочки полости носа, глазные симптомы и ринорею, а также усиливают действие антигистаминных лекарственных средств.

Фармакотерапия персистирующего АРК

При легком течении персистирующего АРК препаратами выбора являются пероральные H1-блокаторы, а также H1-блокаторы и ГКС для местного применения.

При среднетяжелой и тяжелой формах персистирующего АРК рекомендуют ступенчатый подход к лечению, при котором препаратами выбора являются ГКС для местного применения. В случае превалирования глазных симптомов в дополнение к базисной терапии используют различные комбинации перечисленных выше средств в виде глазных капель: антигистаминные, препараты искусственной слезы, иммунодепрессанты (циклоспорин).

Особенности фармакотерапии АРК в детском возрасте

У детей до двух лет диагноз АРК обычно не может быть верифицирован, а лечебные мероприятия чаще носят симптоматический характер или их проводят по принципу *ex juvantibus*. Возможности медикаментозного лечения в этой возрастной группе сильно ограничены (18).

Фактически только для пероральных антигистаминных препаратов I поколения (диметинден и кетотифен) не установлены возрастные ограничения по применению, кроме того, цетиризин в каплях можно использовать с 6 месяцев.

В связи с редкой выраженностью глазных проявлений АРК у детей данной группы и возможностью токсических реакций в ответ на применение глазных капель, рекомендуется максимально ограничить применение топических глазных препаратов.

У детей от 2 до 5 лет диагноз АРК уже может быть подтвержден по результатам кожных проб. В этой возрастной группе допускается применять кромогликат натрия в виде назального спрея и глазных капель, а также пероральные H1-блокаторы.

С пятилетнего возраста в соответствующих дозировках можно использовать почти все лекарственные средства, применяемые у взрослых.

Проводить лечение детей данного возраста с использованием ГКС в виде глазных капель следует с крайней осторожностью в связи с высоким ри-

ском повышения внутриглазного давления. При наличии легких глазных симптомов, в силу оптимального профиля их безопасности, предпочтительно применение стабилизаторов мембран тучных клеток в виде глазных капель, несмотря на их относительно невысокую эффективность. При среднетяжелых и тяжелых формах заболевания возможно использование H1-блокаторов для местного применения. Использование деконгестантов и иммунодепрессантов у детей нежелательно. В применении препаратов искусственной слезы, как правило, нет необходимости.

Аллерген-специфическая иммунотерапия

Метод заключается во введении больному возрастающих доз аллергена, к которому установлена повышенная чувствительность. Показаниями к проведению аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) являются такие состояния, при которых полное и постоянное прекращение контакта со специфическим аллергеном невозможно (в частности, бытовая и пыльцевая аллергия). Цель АСИТ — устранение или уменьшение клинических проявлений АРК при естественной экспозиции аллергена, что достигается снижением чувствительности к нему. Выбор лечебных аллергенов для проведения АСИТ должен быть основан на клинической картине, результатах кожных тестов и/или выявлении в сыворотке крови специфических IgE к предполагаемым аллергенам. Эффективность АСИТ при АРК доказана целым рядом контролируемых исследований (1,8,19).

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

При фармакотерапии АРК часто возникает необходимость в длительном применении лекарственных средств, многие из которых обладают рядом недостатков и побочных эффектов, описанных в соответствующих разделах.

Некоторые антигистаминные препараты II поколения (лоратадин, рупатадин, цетиризин, эбастин) трансформируются в печени в активные метаболиты с помощью системы цитохрома P450, которая отвечает также за метаболизм и других лекарственных средств. Одновременное применение этих препаратов с противогрибковыми средствами или макролидными антибиотиками может создать в организме повышенные концентрации неметаболизированных препаратов, которые, действуя на цикл репо-

ляризации сердечной мышцы, вызывают удлинение интервала QT на электрокардиограмме и повышают риск развития сердечной аритмии (вплоть до мерцания желудочков). Метаболизируемые препараты данной группы можно считать безопасными только при условии соблюдения правил их использования: исключения одновременного приема макролидных и противогрибковых антибиотиков, ограничения применения у пациентов с патологией печени и страдающих нарушениями ритма сердца.

Комбинированные средства, включающие пероральные H1-блокаторы и системные деконгестанты, обладают всеми недостатками входящих в их состав сосудосуживающих препаратов, вызывающих бессонницу, нервозность, тахикардию и повышение артериального давления. Побочные эффекты псевдоэфедрина наиболее выражены у детей и пожилых лиц. Применение кетотифена и диметиндена у детей школьного возраста ограничено из-за их седативного эффекта.

ГКС в виде глазных капель могут вызвать снижение продукции слезы, повышение внутриглазного давления, а также так называемую стероидную катаракту, при повреждении роговицы — замедлить ее эпителизацию, а при наличии латентных и острых вирусных инфекций — существенно утяжелить их клиническое течение (1,8,19).

Кожные пробы и назальный провокационный тест с аллергенами в редких случаях могут вызывать бронхоспазм и тяжелые аллергические реакции, в частности, у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, поэтому их следует проводить только с помощью обученного персонала в специальном кабинете. Допустимо использование только серийно выпускаемых стандартизированных экстрактов аллергенов, разрешенных к применению в России.

При несоблюдении существующих требований к проведению АСИТ возникает риск системных анафилактических реакций, которые развиваются примерно у 5% пациентов, чаще, в фазе наращивания дозы. Специальные меры предосторожности необходимы у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой. АСИТ с парентеральным введением аллергенов необходимо проводить врачом, прошедшим специальную подготовку и способным оказать экстренную реанимационную помощь в случае развития осложнений. АСИТ сублингвальным методом обычно не связана с риском подобных осложнений и не требует использования таких мер предосторожности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Пособие для врачей. Под ред. А.С. Лопатина. СПб, 2004. — 48 с.
2. Лопатин А.С. Ринит: патогенетические механизмы и принципы фармакотерапии. М.: Литтерра, 2013. 367 с.
3. Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С. Комплексная терапия хламидийных конъюнктивитов. Медицинская технология, утвержденная Минздравом РФ.-М.-2009.

4. Biellory L. Allergic diseases of the eye. *Med. Clin. N. Am.* 2006; 90:129-148.
5. Ono S.L., Abelson M.B. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 1: 118-122.
6. Майчук Ю.Ф. Аллергические заболевания глаз. М. 1983.
7. Майчук Ю.Ф. Конъюнктивиты Современная Лекарственная Терапия. Краткое пособие для врачей. М. 2013.
8. Майчук Ю.Ф. Современные аспекты фармакотерапии глазных аллергозов. *Вестник офтальмологии* 2000;5: 10-14.
9. Аллергология и иммунология. Под общей ред. А. А. Баранова, Р. М. Хаитова М., 2011.
10. М.А. Ковалевская, Д.Ю. Майчук, В.В. Бржеский и др.; под ред. Д.Ю. Майчука Синдром «красного глаза»: Практ. руководство для врачей- офтальмологов. М., 2010.
11. Бржеский В.В. Синдром «Сухого глаза». В кн. «Синдром красного глаза» под ред. Д.Ю. Майчука М. 2010; 14-17.
12. ARIA. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму. *Аллергология* 2001 (Приложение); 3: 43-56

13. Майчук Д. Ю, Куренков В.В., Кашникова О.А. В кн. Актуальные вопросы воспалительных заболеваний глаз. М. 2001; 232-234.
14. Майчук Ю.Ф. Аллергические конъюнктивиты. *РМЖ* 2002; 3 (1): 6-9.
15. Лопатин А.С. Ринит: руководство для врачей. М.: Литтерра, 2010.
16. Лопатин А.С., Гушин И.С., Емельянов А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. *Consilium medicum.* 2001. Прил.: 33-44.
17. Лопатин А.С. Сосудосуживающие препараты: механизм действия, клиническое применение и побочные эффекты. *Российская ринология* 2007; 1: 43-49.
18. Майчук Ю.Ф. Современная терапия конъюнктивитов у детей. *Consilium medicum. Педиатрия* 2007; 2: 80-87.
19. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
20. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. Руководство для врачей. 2 – е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2006; 183, 190, 202-205.

REFERENCES

1. [Clinical references on diagnostics and treatment of an allergic rhinitis. A grant for doctors. Under the editorship of A.S. Lopatin]. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu allergicheskogo rinita. Posobie dlya vrachei. Pod red. A.S. Lopatina.* SPb, 2004. (in Russ.)
2. Lopatin A.S. [Rinit: pathogenetic mechanisms and principles of a pharmacotherapy]. *Rinit: patogeneticheskie mekhanizmy i printsipy farmakoterapii.* M.: Litterra, 2013. (in Russ.)
3. Maichuk Yu.F. Vakhova E.S. [Complex therapy of a Chlamidia conjunctivitis. The medical technology approved by Ministry of Health of the Russian Federation]. *Kompleksnaya terapiya khlamidiinykh kon'yunktivitov. Meditsinskaya tekhnologiya, utverzhennaya Minzdravom RF.* M.; 2009. (in Russ.)
4. Biellory L. Allergic diseases of the eye. *Med. Clin. N. Am.* 2006; 90:129-148.
5. Ono S.L., Abelson M.B. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 1: 118-122.
6. Maichuk Yu.F. [Allergic diseases of eyes]. *Allergicheskie zabolevaniya glaz.* M. 1983. (in Russ.)
7. Maichuk Yu.F. [Conjunctivitis Modern Medicinal Therapy. Short guide for doctors]. *Kon'yunktivityi Sovremennaya Lekarstvennaya Terapiya. Kratkoe posobie dlya vrachei.* M. 2013. (in Russ.)
8. Maichuk Yu.F. [Modern aspects of a pharmacotherapy of eye allergoses]. *Sovremennye aspekty farmakoterapii glaznykh allergozov.* [Annals of ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 2000;5: 10-14. (in Russ.)
9. [Allergology and immunology. ed. A. A. Baranov, R. M. Haitov]. *Allergologiya i immunologiya.* Pod obshchei red. A. A. Baranova, R. M. Khaityova M., 2011. (in Russ.)
10. M. A. Kovalevskaya, D. Yu. Maichuk, V. V. Brzheskii [Syndrome of «red eye»: management for doctors – ophthalmologists]. *Sindrom «krasnogo glaza»: Prakt. rukovodstvo dlya vrachei- oftalmologov.* M., 2010. (in Russ.)
11. Brzheskii V.V. Brzheskii V.V. [Syndrome of «dry eye». *Sindrom «Sukhogo glaza».* V kn. «Sindrom krasnogo glaza» pod red. D. Yu. Maichuka [In book. «Syndrome of red eye» ed. D. Yu. Maichuk] M. 2010; 14-17. (in Russ.)
12. ARIA. [Allergic rhinitis and its influence on bronchial asthma]. *Allergicheskii rinit i ego vliyaniye na bronkhial'nyuyu astmu.* [Allergology] 2001 (Appendix) *Allergologiya* 2001 (Prilozhenie); 3: 43-56. (in Russ.)
13. Maichuk of Yu, Kurenkov V.V., Kashnikova O.A. [In book. Topical issues of inflammatory diseases of eyes]. *V kn. Aktual'nye voprosy vospalitel'nykh zabolevanii glaz.* M. 2001; 232-234. (in Russ.)
14. Maichuk Yu.F. Maichuk Yu.F. [Allergic conjunctivitis]. *Allergicheskie kon'yunktivityi Russian medical journal* 2002; 3 (1): 6-9. (in Russ.)
15. Lopatin A.S. [Rinit: the management for doctors]. *Rinit: rukovodstvo dlya vrachei.* M.: Litterra 2010. (in Russ.)
16. Lopatin A.S., Gushchin I.S., Yemelyanov A.V. [Clinical references on diagnostics and treatment of an allergic rhinitis]. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu allergicheskogo rinita* [Consilium medicum]. Consilium medicum. 2001. Pril. 2001. Enc.: 33-44. (in Russ.)
17. Lopatin A.S. [Vasoconstrictive preparations: action mechanism, clinical application and side effects]. *Sosudosuzhivayushchie preparaty: mekhanizm deistviya, klinicheskoe primeneniye i pobochnye efekty.* [Russian rhinology] *Rossiiskaya rinologiya* 2007; 1: 43-49. (in Russ.)
18. Maichuk Yu.F. [Modern therapy of a conjunctivitis at children]. *Sovremennaya terapiya kon'yunktivitov u detei.* [Consilium medicum. Pediatrics]. *Consilium medicum. Peditriya.* 2007; 2: 80-87. (in Russ.)
19. [Allergology and immunology. National management]. *Allergologiya i immunologiya. Natsional'noe rukovodstvo* M.: GEOTAR-media, 2009. (in Russ.)
20. Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. [Clinical rhinology. The management for doctors]. *Klinicheskaya rinologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. 2 – e izd.* M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2nd prod. M. [Medical news agency] 2006; 183, 190, 202-205. (in Russ.)

Визин Алерджи

современный способ борьбы
с аллергическим

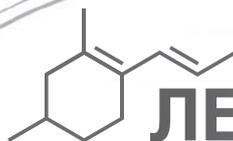
КОНЪЮНКТИВИТОМ

4 аргумента в пользу применения:

1. Подавляет симптомы аллергического ринита и конъюнктивита до **12 часов**²
2. Начинает действовать через **5 минут**²
3. Полное отсутствие **седативного эффекта**²
4. Возможно **длительное применение**, в отличие от деконгестантов³



Регистрационное удостоверение П N014198/01 от 22.07.2011



Антигистаминный препарат
последнего поколения

ЛЕВОКАБАСТИН

уникальное¹ действующее вещество

1. На российском рынке. 2. Инструкция по медицинскому применению препаратов Тизин Алерджи, Визин Алерджи. 3. 3 месяца. Effect of topical levocabastine on allergic and non-allergic perennial rhinitis. A double-blind study, levocabastinevs. placebo, followed by an open, prospective, single-blind study on beclomethasone. van de Heyning PH1, van Haesendonck J, Creten W, Rombaut N. Author information: 1Dept. of ENT, University of Antwerp, Belgium.

ВИЗИН® Алерджи. Левокабастина гидрохлорид, 0,05%. ООО «Джонсон & Джонсон», г. Москва, ул. Крылатская д.17, стр. 2, тел.: 8 (495) 726 5555. Показания: аллергический конъюнктивит; Дозировка: по 1 капле в каждый глаз два раза в день; Некоторые противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, ношение контактных линз, возраст до 12 лет. Дата выпуска рекламы 3 июня 2014 г.



ИНФО 18+



Фейсбук
http://www.facebook.com/
GlaucomaNews



Твиттер
http://twitter.com/EyeNews_ru



В ЭТОМ НОМЕРЕ

- Новости и бизнес-новости
- Книжные новинки
- Новости «Научного авангарда»
- Современный междисциплинарный подход к терапии глаукомы
- Как офтальмолог поликлиники может помочь пациенту жить с глаукомой?
- Офтальмологическая карта России - Красноярский край
- Эксперимент
- «Цифры» - специальный проект «Новостей глаукомы»
- Глаукома на Лазурном берегу?
- Проблемы исследования уровня ВГД у новорожденных
- Когда «начинается» и когда «заканчивается» глаукома?
- Конференции: что произошло этим летом?
- Двухгодичный опыт использования препарата Танфорт при вторичной неоваскулярной глаукоме и сахарном диабете
- «Секреты» ARVO

Сладок свет и приятно для глаз видеть солнце...

Тема номера: Диспансеризация

XX экспертный совет. Тот случай, когда все только начинается!

Юбилейное, XX заседание Экспертного совета (ЭС) по проблемам глаукомы Российского глаукомного общества (РГО) состоялось 16-17 мая 2014 г. в г. Кемер (Турция). В работе ЭС приняли участие ведущие глаукоматологи России, обсудившие в рамках широкой дискуссии актуальные и нерешенные проблемы данной патологии. По традиции,



программа форума была насыщенной и включила около 10 лекций по вопросам диагностики, медикаментозного и хирургического лечения заболевания. Первая половина заседания была посвящена обсуждению очередного издания «Национального руководства по глаукоме для практикующих врачей». В результате оживленной дискуссии члены Экспертного совета внесли ряд ценных изменений и дополнений в руководство, которое должно увидеть свет в конце 2014 г. Нет сомнения, что в офтальмологических кругах оно станет бестселлером, как и предыдущие издания.

Достижениями РГО в 2013-2014 гг. поделился с коллегами во вступительном слове его президент, проф. Е.А. Егоров. Наиболее значимыми были проведение крупных научных конгрессов с международным участием, издание монографий, отражающих объединенную

→ на стр. 5

Пульс Общества

С 26 по 30 мая 2014 года в Санкт-Петербурге состоялся юбилейный XX международный офтальмологический конгресс «Белые ночи», ставший также X Конгрессом Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов».

В работе конгресса приняли участие 2114 офтальмологов, приехавших на конгресс из более чем 200 городов Российской Федерации и 26 стран ближнего и дальнего зарубежья. При открытии было зачитано приветственное письмо министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой, приветственное письмо губернатора Санкт-Петербурга Г.С. Полтавченко, приветственное письмо Председателя Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации В.И. Матвиенко. На заседании присутствовали заместитель председателя Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга Т. Н. Засухина, ректор СПбГМУ им. И.П. Павлова академик РАН, проф. С.Ф. Багненко. В работе конгресса (в чтении лекций, проведении семинаров и мастер-классов) приняли участие ведущие отечественные специалисты-офтальмологи, в том числе главный офтальмолог Министерства здравоохранения Российской Федерации директор МНИИ им Гельмгольца проф. В.В. Нероев, заведующая курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии РМАПО, академик РАН, проф. А. Ф. Бровкина и многие другие. Участие во всех мероприятиях конгресса было бесплатным для офтальмологов.

→ на стр. 2

**Этический аспект
лечебного процесса См. стр. 40**

**Памятные офтальмологические
даты 2014 года См. стр. 43**

Приложение

www.eyenews.ru
eyeNEWS
ВСЕ НОВОСТИ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Стр. 16-18

**ПОЛНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА
Российского глаукомного общества 2014 года.
Первая пятница декабря! См. стр. 19-34**

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей для публикации просим руководствоваться принятыми в нашем журнале правилами.

Все поступившие в редакцию рукописи подлежат рецензированию, редактированию и могут быть сокращены по согласованию с авторами. Представленные материалы должны содержать оригинальные, ранее не опубликованные в других изданиях данные.

Комплект материалов должен содержать: 1. Направление на публикацию с визой научного руководителя соответствующего подразделения или учреждения, заверенной печатью; 2. Бумажный экземпляр статьи, подписанный всеми авторами с указанием фамилии, имени и отчества; 3. Электронный вариант рукописи с прилагающимся иллюстративным материалом и фото авторов в формате JPG, EPS или TIFF.

Рукопись, подписанная авторами, и направление на публикацию должны быть отправлены почтой или доставлены лично по адресу редакции: 121609 Москва, Рублевское шоссе, 48/1. На электронный адрес журнала visus-novus@mail.ru необходимо отправлять электронную версию материала.

Требования к оформлению статьи: Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman через 1,5 интервала, размер шрифта – 12 пт., поле слева – 25 мм. Электронную версию статьи необходимо представлять в виде компьютерного файла в формате RTF.

Требования к структуре статьи

Первая страница включает название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, где выполнена работа, почтовый адрес и e-mail как на русском, так и на английском языке. Фамилии авторов следует транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names) с помощью автоматической системы транслитерации (<http://www.translit.ru>), при указании организации необходимо указывать официально принятый английский вариант наименования.

Контактная информация: электронный адрес и адресат, который будет опубликован в журнале.

Последняя страница – должны быть представлены дополнительные сведения о каждом авторе для обработки в Российском индексе научного цитирования: Ф.И.О. каждого автора полностью на русском языке и в транслитерации, должности, ученые степени, e-mail, полный почтовый адрес организации для контактов с авторами; координаты одного из авторов для связи с редакцией (e-mail, номер мобильного телефона).

Аннотация (Резюме) обязательно должна быть представлена на русском и английском языке. Аннотация призвана выполнять функцию независимого от статьи источника информации. Качество аннотации на английском языке напрямую связано с зарубежны-

ми индексами цитирования. Для англоязычного (англоговорящего пользователя реферат на английском языке является единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Аннотации должны быть: 1. Информативными (не содержать общих слов); 2. Содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований); 3) структурированными (следовать логике описания результатов в статье, то есть отражать все разделы статьи – цель, материал и методы, результаты, обсуждение, заключение или выводы); 4) компактными (объем 200-300 слов). Кроме того, сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте аннотации; следует избегать лишних вводных фраз, лишних вводных слов, общих формулировок, сокращений и условных обозначений. Для изложения текста следует использовать активный, а не пассивный залог («исследование показало...», а не «в исследовании было показано...»), избегать сложных синтаксических конструкций (особенно в англоязычном варианте). **Аннотации на английском языке должны быть написаны качественным английским языком, не должны быть калькой русскоязычной аннотации с дословным переводом, при этом следует использовать англоязычную специальную терминологию;** для изучения принятой терминологии авторам предлагается использовать реферативные базы данных с получением основного перечня ключевых слов с выделением из них наиболее употребляемых по теме. Аннотация должна заканчиваться перечнем ключевых слов, которые призваны отражать основное содержание статьи, по возможности, не повторять термины заглавия, для ключевых слов следует использовать термины, которые позволят облегчить и расширить возможности нахождения статьи средствами информационно-поисковой системы.

Текст статьи – не должен быть перегружен аббревиатурами, большим количеством таблиц. Таблицы допускается размещать непосредственно в тексте статьи. Подписи к рисункам должны содержаться на отдельном листе, иметь заголовки и расшифровку сокращений.

Список литературы или библиографические списки – от правильного представления источников информации зависит правильный учет при оценке публикационных показателей авторов и организаций, в том числе в зарубежных базах данных. Следует цитировать в оригинальных статьях не менее 20 источников, в обзорах – до 60. В список литературы в обязательном порядке должны быть включены источники, опубликованные в течение последних 5 лет, не следует в качестве источников информации указывать на тезисы.

Источники информации в списке литературы необходимо представлять **в порядке их цитирования**

(в тексте статьи они обозначаются цифрами, заключенными в квадратные скобки). Авторы источника информации следует указывать в полном составе. В соответствии с требованиями международных систем цитирования, библиографические списки должны быть представлены в двух вариантах. **Первый блок** – на языке оригинала (включающий русскоязычные источники кириллицей, англоязычные – латиницей) и **второй блок** – англоязычный, в котором дублируются все источники информации первого блока, при этом англоязычные – без изменений, то есть как в первом блоке, а русскоязычные – как в транслитерации так и в переводе на английский язык. При этом **фамилии авторов** во всех источниках информации второго блока и **источник информации** (журнал, книга, сборник) **транслитерируются**, причем **источник информации** с обязательным выделением **курсивом**. Названия статей и книг, а также источник информации должны быть также представлены в виде перевода на англ. яз., заключенного в квадратные скобки. Во всех случаях во втором блоке после цифровых выходных данных источника информации следует проставлять в круглых скобках **In Russ.** Для транслитерации рекомендуется использовать автоматическую систему (<http://www.translit.ru>).

Примеры для 1 и 2 блока библиографических списков для русско-язычных источников:

Первый блок

Комаровских Е.Н., Ткаченко Т.П., Карамчакова Л.А. Этнические аспекты глаукомы у монголоидов. Глаукома. 2005; 3: 7-11.

Нестеров А.П. Первичная глаукома. М.: Медицина; 1975

Второй блок

Komarovskikh E.N., Tkachenko T.P., Karamchakova L.A. [Ethnic aspects of glaucoma in Mongoloids]. *Jetnicheskie aspekty glaukomy u mongoloidov. Glaukoma* [Glaucome], 2005;3:7-11 (in Russ.).

Nesterov A.P. [Primary glaucoma]. *Pervichnaja glaukoma*. Moscow, Medicina, 1975. (in Russ.).

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Статьи публикуются также в полнотекстовом варианте на сайте журнала

<http://www.ophtalmojournal.com>,

а при наличии перевода статьи авторами (или редакцией) на английский язык она может быть также размещена на сайте журнала.

Редакция журнала «Офтальмология»

Научно-практический журнал «Офтальмология» издается с 2004 года. ISSN 1816-5095. В журнале публикуются оригинальные научные статьи, обзоры по всем аспектам клинической и экспериментальной офтальмологии. Периодичность издания 4 номера в год. Тираж 1000 экземпляров.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

Журнал реферируется и вводится в базу данных ВИНТИ РАН.

Охраняется законом РФ № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 9 июля 1993 года. Воспроизведение всего издания или его части любым способом запрещается без письменного разрешения издателя. Нарушение закона будет преследоваться в судебном порядке.

Редакция журнала не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Адрес редакции: 121609 Москва, Рублевское шоссе, 48/1

Выпускающий редактор: к.м.н. Вазило Т.Н., тел. +7 (916) 5402914

Ответственный секретарь: к.м.н. Майчук О.А., тел. +7 (499) 7926191

Реклама и распространение: к.м.н. Полунина Елизавета Геннадьевна, генеральный директор издательской группы журнала «Офтальмология», тел. +7 (916) 6329974, e-mail: visus-novus@mail.ru

Подписка на журнал «Офтальмология»

Подписку на журнал «Офтальмология» можно оформить в любом отделении связи на территории России по каталогу агентства «Роспечать» (рубрика 10 – «Здравоохранение. Медицина»), а также по безналичному расчету или почтовым переводом по адресу редакции.

На территории России стоимость подписки на полугодие – 800 рублей.

Полнотекстовую электронную версию журнала можно получить в платном доступе на сайте www.elibrary.ru. Ссылки приведены в разделе «Архив номеров».

Подписка по странам СНГ и за рубежом: ООО «Информнаука», Россия, 125190, г. Москва, ул. Усиевича, 20.

Тел.: +7 (495) 7873873, (499) 1554342, факс +7 (499) 1525481,

e-mail: alfmov@viniti.ru, www.informnauka.com

Подписной индекс – 84205



ЕКАТЕРИНБУРГСКИЙ ЦЕНТР
МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»

25
лет

WETLAB

6–17 октября, 17–28 ноября 2014 г.
9–20 февраля, 9–20 марта 2015 г.

Заявки направляйте по адресу:

620149, г. Екатеринбург,
ул. Академика Бардина, 4а,
Екатеринбургский центр

МНТК «Микрохирургия глаза»

Телефоны: +7 (343) 231-00-34, 231-00-03

Факс +7 (343) 231-00-03

kurs@eyeclinic.ru

www.eyeclinic.ru

Стоимость обучения 25 300 руб.



Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» приглашает врачей-офтальмологов в суперсовременный операционный тренажерный зал энергетической хирургии WETLAB на курсы повышения квалификации «Современные аспекты хирургии катаракты. Факоэмульсификация» – 72 ч.

Обучение в WETLAB Центра «Микрохирургия глаза» – это уникальная возможность в кратчайшие сроки освоить современную технологию лечения катаракты через малый разрез, приобрести профессиональные навыки без тревоги за пациента. Теорию и практику преподают лучшие офтальмохирурги клиники.

Оснащение операционного тренажерного зала:

операционные микроскопы M 651 (Leica); факоэмульсификаторы Legacy 20 000, Infiniti, Laureate (Alcon), Millennium, Stellaris (Bausch&Lomb); система видеонаблюдения.

В качестве объекта хирургии используются глаза животных, установленные в муляж головы человека. Во время обучения курсанты знакомятся с современными технологиями диагностического обследования, особенностями послеоперационного ведения пациентов, посещают операционный блок Центра.



ЕКАТЕРИНБУРГСКИЙ ЦЕНТР
МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»

25
лет

ОФТАЛЬМОАНЕСТЕЗИОЛОГИЯ «ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАРИНГЕАЛЬНЫХ МАСОК» МАСТЕР-КЛАСС

21–24 октября 2014 г.
24–27 февраля 2015 г.

Заявки на участие отправляйте по адресу:

620149, г. Екатеринбург,
ул. Академика Бардина, 4а,
Екатеринбургский центр

МНТК «Микрохирургия глаза»

Тел.: +7 (343) 231-01-70, 231-00-03.

Факс +7 (343) 231-00-03

analgin@email.ru

www.eyeclinic.ru

Стоимость обучения 10 100 руб.



Обучение в тренажерном зале –

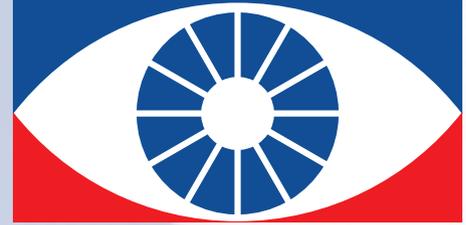
это уникальная возможность в кратчайшие сроки освоить современную технологию установки надгортанных воздуховодов: различные виды ларингеальных масок, I-GEL, ларингеальных трубок и возможность экспериментировать на манекене; освоить современное оборудование для обеспечения проходимости «трудных дыхательных путей»: систему визуализации голосовой щели CTRACH и ретромолярный интубационный эндоскоп STORZ. Во время обучения курсанты имеют возможность увидеть работу отделения анестезиологии в операционном блоке клиники при проведении офтальмохирургических операций в условиях большого потока пациентов.

В программе мастер-класса:

- История развития воздуховодов.
- Сравнительная характеристика современных видов искусственных дыхательных путей: ЛМ, I-GEL, Combitube, Laryngeal Tube, ЭТТ и др.
- Виды современного мониторинга.
- Особенности установки надгортанных воздуховодов у детей.
- Практические занятия на манекене, обучение пользованию ЛМ, LMA Flexible, LMA Supreme, LMA Ctrach, LMA Fastrach и интубационного ретромолярного эндоскопа STORZ BONFILS.

Обучение проводится ведущими специалистами Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза» и ГУ РНЦХ им. Б. В. Петровского РАМН (Москва).

Е А К О



Уважаемый коллега!

Приглашаем Вас принять участие в работе VII Евро-Азиатской конференции по офтальмохирургии, которая состоится в Екатеринбурге 27–29 апреля 2015 года

Тема конференции:

Дискуссионные вопросы современной офтальмохирургии

**VII
ЕВРО-АЗИАТСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ**

Основные направления:

- Рефракционная хирургия
- Хирургия катаракты
- Оптико-реконструктивная хирургия
- Хирургия глаукомы
- Витреоретинальная хирургия
- Лазерная хирургия
- Пластическая и реконструктивная хирургия орбиты и придаточного аппарата глаза
- Офтальмоанестезиология

**ДИСКУССИОННЫЕ
ВОПРОСЫ
СОВРЕМЕННОЙ
ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ**

В программе конференции –
Курсы по витреоретинальной хирургии

**27–29 апреля 2015 г.
ЕКАТЕРИНБУРГ**

В рамках конференции пройдет
специализированная
медицинская выставка

ОРГАНИЗАТОР

Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
Россия, 620149, г. Екатеринбург, ул. Академика Бардина, 4а
www.eyeclinic.ru

ОРГКОМИТЕТ

Телефон (343) 231-01-59
Заявки принимаются
по e-mail: eakonauka@gmail.com

ЗДОРОВЬЕ ВАШИХ ГЛАЗ!

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ ФИРН М



Per. № Р. №002902/01

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

- лечение герпетических поражений глаз, аденовирусных инфекций глаз
- лечение синдрома сухого глаза при различных патологиях
- лечение и профилактика осложнений после эксимерлазерной рефракционной хирургии
- профилактика герпетической инфекции при кератопластике

ИСКУССТВЕННАЯ СЛЕЗА®

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

- восполнение недостаточного слезоотделения
- снятие напряжения глаз, вызванного длительной работой за компьютером, вождением автомобиля
- устранение раздражения глаз, вызванного дымом, пылью, холодом, ветром, аллергией
- пролонгирование действия или устранение раздражающего действия других офтальмологических препаратов.
- облегчение состояния после пластических операций на веках



Per. № ЛСР-001608/09

ДИКЛОФЕНАК ЛОНГ®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

- лечение неинфекционных конъюнктивитов
- входящая в состав препарата гипромеллоза оказывает смазывающее и смягчающее действие на эпителий, уменьшает местнораздражающее действие диклофенака.

Per. № ЛС-000149



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firm.ru

