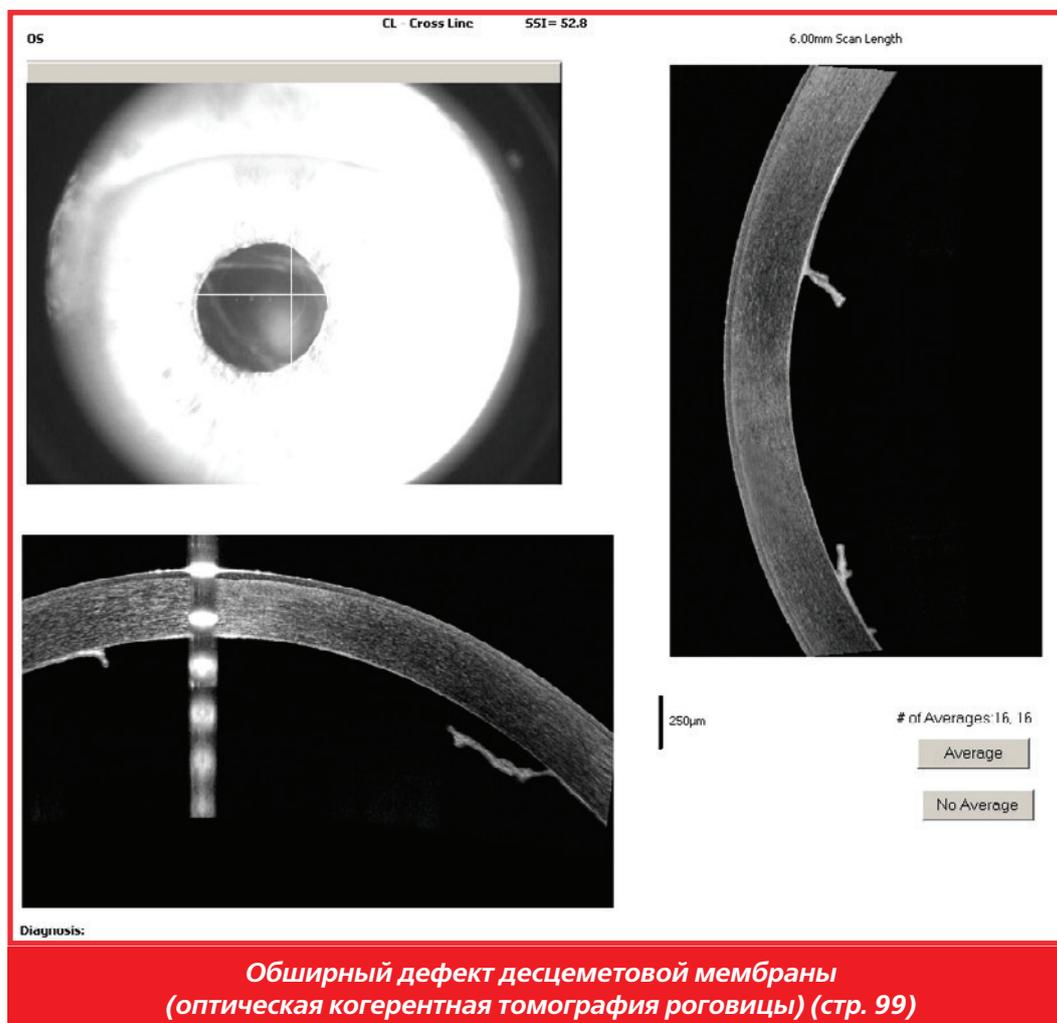


ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

ISSN 1816-5095

OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA

Том 12, номер 1 (март), 2015 год



Отражение Вашего успеха в глазах пациента



Луцентис – современный стандарт терапии патологии сетчатки¹⁻⁵

- Влажная форма ВМД*
- Диабетический макулярный отек
- Окклюзия вен сетчатки
- Миопическая хориоидальная неоваскуляризация

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ Луцентис/Lucentis®

Лекарственная форма: Ранибизумаб, раствор для внутривитреального введения, 10 мг/мл. Показания: Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации у взрослых (ВМД). Лечение снижения остроты зрения, связанного с диабетическим отеком макулы (ДМО) и влажной формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Лечение снижения остроты зрения, вызванного отеком макулы вследствие окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей (ОСВ). Лечение снижения остроты зрения, вызванного хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), обусловленной патологической миготью (ПМ). Способ применения и дозы: Рекомендуемая доза – 0,5 мл (0,25 мг). Составительное одноэтапное препарата Луцентис следует использовать для проведения только одной интравитреальной инъекции. Между введениями двух доз препарата следует соблюдать интервал не менее 1 месяца. ВМД, ДМО, ОСВ: Во время лечения препаратом Луцентис осуществляется ежемесячный контроль остроты зрения. Инъекции ранибизумаба выполняются ежемесячно и продолжают до достижения максимальной стабильной остроты зрения, определяемой на трех последовательных ежемесячных визитах на фоне введения ранибизумаба. Лечение препаратом Луцентис возобновляется в случае выявления при мониторинге снижения остроты зрения, связанной с ВМД, ДМО или макулярным отеком вследствие ОСВ и продолжается до достижения стабильной остроты зрения также на трех последовательных ежемесячных визитах. В клинических исследованиях терапия ранибизумабом сочеталась с применением лазерной коагуляции при ДМО или ОСВ. При назначении обоих методов терапии в течение одного дня, ранибизумаб следует вводить спустя как минимум 30 минут после ЛК. Ранибизумаб можно также применять у пациентов с предшествующим использованием ЛК, ХНВ, обусловленной ПМ. Лечение препаратом Луцентис начинается с однократной инъекции. При выявлении признаков активности заболевания, определенных при периодическом контроле состояния, рекомендуется возобновить лечение препаратом Луцентис. Периодичность контроля устанавливает лечащий врач. Вводить ранибизумаб (в асептических условиях) должен только опытный врач, владеющий навыками интравитреальных инъекций. Перед введением препарата необходимо провести соответствующую дезинфекцию кожи века и области вокруг глаза, анестезию конъюнктивы и терапию антибактериальными препаратами широкого спектра. Противопоказания: Повышенная чувствительность к ранибизумабу или любому другому компоненту препарата. Подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периферической локализации. Интраокулярное воспаление. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории больных не изучалась). Беременность и период лактации. Предосторожности: Процедура введения лекарственного средства в стекловидное тело может вызвать такие осложнения, как эндотелит, интраокулярное воспаление, ретинальная отслойка сетчатки, разрывы сетчатки и катаракта вследствие интраокулярной травмы. Инъекции ранибизумаба следует всегда проводить в асептических условиях. В течение 1 недели после инъекции необходимо наблюдать за больным с целью выявления возможного местного инфекционного процесса и проведения своевременной терапии возможных осложнений и их коррекции. У пациентов после введения препарата Луцентис отмечалось временное (в течение 60 мин после инъекции) повышение ВД. Иногда, на фоне введения ранибизумаба отмечались случаи стойкого повышения ВД, в связи с чем необходим контроль ВД, перерывы диска зрительного нерва и их коррекция в случае необходимости. При инъекции в стекловидное тело ингибиторов ангиогенных факторов роста (VEGF-и) возможно развитие артериальных тромбозов/ишемических осложнений. При наличии у пациентов факторов риска развития тромбозов/ишемических осложнений, таких как инсульт, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, препарат следует назначать только в случае, если польза от терапии превышает возможный риск. Инъекции ранибизумаба должны проводиться при отсутствии повышения риска возникновения системных нежелательных явлений при двусторонней терапии. Ранибизумаб, как все таргетные препараты, обладает иммуногенными свойствами. Применение ранибизумаба у пациентов с системными инфекционными заболеваниями в активной фазе или с сопутствующими заболеваниями глаз (отслоением или перфорацией сетчатки) не изучалось. Опыт применения ранибизумаба у пациентов с ОСВ в анамнезе и у пациентов с ишемической окклюзией центральной вены сетчатки (ЦВС) или ветвей ЦВС ограничен. У пациентов с ОСВ, у которых имеются клинические проявления необратимой ишемической потери зрительной функции, применение препарата не рекомендуется. При лечении ранибизумабом женщин детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции. Интервал между окончанием лечения препаратом Луцентис и зачатием должен быть не менее 3 месяцев. При применении ранибизумаба возможно развитие временных нарушений зрения, отрицательно влияющих на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. При возникновении таких симптомов, пациентам не следует управлять автомобилем или работать с механизмами до снижения выраженности временных зрительных нарушений. Взаимодействие: Взаимодействие ранибизумаба с другими лекарственными препаратами не изучалось. Побочное действие: Частота развития нежелательных явлений оценивалась следующим образом: «очень часто» (≥1/10), «часто» (≥1/100 – <1/10), «не часто» (≥1/1000 – <1/100), «редко» (≥1/10000 – <1/1000), «очень редко» (<1/10000). Очень часто – интраокулярное воспаление, воспаление стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, ретинальные кровоизлияния, зрительные нарушения, боль в глазу, помутнение в стекловидном теле, повышение ВД, конъюнктивальное кровоизлияние, раздражение глаза, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, блефарит, синдром «сухого» глаза, покраснение глаза, чувство зуда в глазу, насморк/ринит, головная боль и дискомфорт. Часто – дегенеративные изменения сетчатки, поражение сетчатки, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, снижение остроты зрения, кровоизлияние в стекловидное тело, поражение стекловидного тела, увеит, ирит, иридоциклит, катаракта, субкапсулярная катаракта, помутнение задней капсулы хрусталика, точечный кератит, эрозия роговицы, клещанная опалесценция в передней камере глаза, нечеткость зрения, кровоизлияние в месте инъекции, интравитреальное кровоизлияние, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, отделяемое из глаз, фотопсия, светобоязнь, чувство дискомфорта в глазах, отек век, болезненность век, гиперемия конъюнктивы, инсулит, грипп, инфекция мочеполовых путей*, анемия, тревога, тошнота, кашель, аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница, эритема). Не часто – слепота, эндотелит, пилонид, гифема, кератопатия, спайки радужки, отложения в роговице, отек роговицы, стрия роговицы, боль и раздражение в месте инъекции, аптическое ощущение в глазу, раздражение век. Серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой введения препарата, включают эндотелит, ретинальную отслойку сетчатки, разрыв сетчатки и катаракту вследствие интраокулярной травмы. * – наблюдается только у пациентов с ДМО. Средний объем препарата для внутривитреального введения с содержанием ранибизумаба 10 мг/мл, по 0,25 мл во флаконе, 1 флакон в комплекте с иглой, обильной фильтром, для извлечения содержимого из флакона, шприцем, иглой для инъекций и инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке. Применение для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также полную инструкцию по применению.

Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма Штайн АГ, Швейцария

1. Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 г. № 1520/п. Москва, зарегистрирован в Минздраве РФ 25.03.2013 г., рег. № 27866. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации.
2. Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 г. № 1278/п. Москва, зарегистрирован в Минздраве РФ 25.03.2013 г., рег. № 27874. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при возрастной макулярной дегенерации.
3. Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 г. № 1279/п. Москва, зарегистрирован в Минздраве РФ 25.03.2013 г., рег. № 27875. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при диабетической ретинопатии.
4. Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 г. № 1492/п. Москва, зарегистрирован в Минздраве РФ 19.03.2013 г., рег. № 27776. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке.
5. Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 г. № 1491/п. Москва, зарегистрирован в Минздраве РФ 19.03.2013 г., рег. № 27780. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при тромбозе вен сетчатки.

* Возрастная макулярная дегенерация

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

ООО «Новartis Фарма»,
125315, Москва, Ленинградский проспект, 72/3
Телефон: +7 (495) 967-1270, Факс: +7 (495) 967-1268
<http://www.novartis.ru>


ЛУЦЕНТИС
РАНИБИЗУМАБ
Улучшает зрение. Возвращает надежду.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический журнал

Том 12, номер 1 (март), 2015 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)



Б.Э. Малюгин, профессор (Россия)
B. E. Maljughin, MD (Russia)



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



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



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



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



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



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



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



И. Соломатин, профессор (Латвия)
I. Solomatin, MD (Latvia)



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



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



Н.Н. Пивоваров, ДМ, (Россия, Италия)
N.N. Pivovarov, MD (Russia, Italy)



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



Хайро Хоюос, ДМ, (Испания)
Jairo E. Hoyos, MD (Spain)



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

М. М. Бикбов, В. К. Суркова, К. Х. Оганисян Кератоконус как проявление соединительнотканых дисплазий	4
С. Ю. Петров, Н. Н. Подгорная, В. С. Решикова, С. В. Вострухин, Т. М. Агаджанян Исследование биомеханических свойств различных структур глаза: настоящее и перспективы	8
Цзинь Дань Морфо-функциональные критерии в оценке эффективности нейропротекторной терапии при глаукомной оптической нейропатии	16
Т. А. Аванесова Регматогенная отслойка сетчатки: современное состояние проблемы	24
К. А. Мирзабекова Метод лазеркоагуляции в лечении окклюзий вен сетчатки	33

II. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н. А. Гасанова Профиль пациентов с глаукомой детского возраста в Азербайджане	39
Б. Ангелов, К. Петрова Оптическая когерентная томография и её роль в диагностике глазной гипертензии, препериметрической и периметрической глаукомы	46
Е. А. Ивачёв Эффективность модифицированной непроникающей глубокой склерэктомии в лечении первичной открытоугольной глаукомы	57
Д. Ю. Майчук, М. М. Шокирова, Т. А. Симонова, З. Г. Малышева Корреляция формирования демодекозных поражений кожи лица и век и некоторые подходы к их комплексному лечению	63
М. А. Ковалевская, Н. В. Ведринцева Окислительный стресс в прогнозировании результатов факоэмульсификации катаракты	69

III. ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

Е. Ю. Маркова, Е. Г. Полунина, В. В. Куренков, М. Л. Гадаева Перспективы применения селективных блокаторов серотониновых 5-НТ2-рецепторов в офтальмологии	76
М. Б. Готтих, И. В. Воробьева, В. Н. Ташлицкий Роль антоцианидиновых пигментов в клинической офтальмологии: определение их профиля в лекарственных препаратах и пищевых добавках, содержащих экстракт черники	83

IV. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Л. К. Мошегова, С. А. Кочергин, А. С. Кочергин Лечение травм глаза у пациентов реанимационных отделений	91
С. В. Труфанов, С. А. Маложен, Е. А. Пивин Восстановление структурной и функциональной целостности эндотелиального слоя роговицы человека после обширного дефекта десцеметовой мембраны (клинический случай)	96
Е. Ю. Маркова, М. А. Ерашов Глазные проявления при узловатой эритеме у детей (клинический случай)	101

VI. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	106
-----------------------------	------------

CONTENTS

I. REVIEWS

M. M. Bikbov, V. K. Surkova, K. Kh. Oganisyan Keratoconus as a manifestation of connective tissue dysplasia	4
S. Yu. Petrov, N. N. Podgornaya, V. S. Reshchikova, S. V. Vostrukhin, T. M. Agadzhanyan Ocular biomechanics study: current state and perspectives	8
Tszin Dan Morphological functional criteria of neuroprotective therapy efficacy in glaucomatous optic neuropathy	16
T. A. Avanesova Rhegmatogenous retinal detachment: current opinion	24
K. A. Mirzabekova Laser photocoagulation for retinal vein occlusion	33

II. CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCHES

N. A. Gasanova Pediatric glaucoma profile in Azerbaijan	39
B. Angelov, K. Petrova Optical coherence tomography and its role in the diagnosis of ocular hypertension, preperimetric and perimetric glaucoma	46
E. A. Ivachev The efficacy of modified non-penetrating deep sclerectomy in open-angle glaucoma treatment	57
D. Yu. Maychuk, M. M. Shokirova, T. A. Simonova, Z. G. Malysheva The correlation between facial and eyelid demodicosis. Complex therapeutic approaches	63
M. A. Kovalevskaya, N. V. Vedrintseva Oxidative stress as a predictor of cataract surgery outcomes	69

III. OPHTHALMOPHARMACOLOGY

E. Yu. Markova, E. G. Polunina, V. V. Kurenkov, M. L. Gadaeva Selective serotonin inhibitors and their perspectives in ophthalmology	76
M. B. Gottikh, I. V. Vorob'eva, V. N. Tashlitskiy Anthocyanidin pigments in clinical ophthalmology. Analysis of their profile in eye supplements and food additives containing bilberry extract	83

IV. CASE REPORTS

L. K. Moshetova, S. A. Kochergin, A. S. Kochergin Eye injury treatment in intensive care unit patients	91
S. V. Trufanov, S. A. Malozhen, E. A. Pivin Restoring anatomical and functional integrity of human corneal endothelium after large Descemet's membrane tear (clinical case)	96
E. Yu. Markova, M. A. Erashov Ocular manifestations of erythema nodosum in children (clinical case)	101

VI. GENERAL INFORMATION	106
--------------------------------	------------

УДК: 617.713-007.64

Кератоконус как проявление соединительнотканых дисплазий



М. М. Бикбов



В. К. Суркова



К. Х. Оганисян

Государственное бюджетное учреждение «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 4–7

Частое сочетание кератоконуса и системных дисплазий соединительной ткани указывает на возможную этиопатогенетическую общность этих заболеваний. Системные дисплазии соединительной ткани характеризуются снижением содержания отдельных типов коллагена, нарушением их соотношения, изменениями темпов синтеза и сборки коллагена, синтезом незрелого коллагена, нарушением структуры коллагеновых волокон, дефектом синтеза коллагена III типа, дефицитом пептидаз и нарушением соотношения коллагена и проколлагена в сторону увеличения последнего. Последнее объясняет нарастание доли незрелого коллагена в тканях и органах и, как следствие, системную врожденную неполноценность соединительной ткани. Все это ведет к изменению биомеханических свойств органов и тканей, основу которых составляют коллагеновые волокна. Строма роговицы представлена в основном коллагеновыми волокнами, погруженными в гликопротеиновый матрикс, поэтому количественные и качественные изменения, происходящие при дисплазиях соединительной ткани, изменяют биомеханические свойства роговицы. Изменение ориентации коллагеновых фибрилл, которое ведет к их реорганизации, также влияет на форму и прозрачность роговицы. При кератоконусе обнаружено уменьшение общего количества коллагена, коллагена I и III типа, повышение уровня XV и снижение уровня IV типа коллагена с изменением соотношения между ними в строме роговицы, а также аллельные различия в генах COL4A3 и COL4A4, кодирующих синтез двух из шести α -цепей молекулы коллагена IV типа. Кроме того, обнаружены нуклеотидные полиморфизмы в строении генов LOX, программирующих синтез лизилоксидазы и лизилоксидазоподобных ферментов, отвечающих за поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена, что усиливает механическую прочность фибрилл. Дефицит активности генов LOX также выявляется у пациентов с определенными формами дисплазий соединительной ткани, обуславливая системные нарушения ее биомеханических свойств. Дальнейшие исследования в области этиологии этих заболеваний дадут возможность своевременно выявлять и проводить патогенетически ориентированную терапию генетических нарушений, связанных с аномалией тканевых структур.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: кератоконус, дисплазия соединительной ткани.

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

ENGLISH

Keratoconus as a manifestation of connective tissue dysplasia

M. M. Bikbov, V. K. Surkova, K. Kh. Oganisyan

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

SUMMARY

Common association of keratoconus and connective tissue dysplasia indicates that these disorders possibly share etiology and pathogenesis. Connective tissue dysplasia is characterized by the decrease in certain types of collagen, abnormalities of their proportion, alteration of collagen synthesis and assembly, immature collagen synthesis, abnormalities of collagen fiber structure, defects of type III collagen synthesis, peptidase deficiency, and increase in pro-collagen as compared with collagen. The latter accounts for immature collagen level increase in tissues and organs and systemic

congenital laxity of connective tissue. This results in the abnormalities of biomechanical properties of organs and tissues which are composed of collagen fibers. Corneal stroma consists of collagen fibers and glycoprotein matrix. Hence, quantitative and qualitative changes in connective tissue dysplasia affect corneal biomechanics. Abnormalities of collagen fibril orientation result in their reorganization thus influencing corneal shape and transparency. In keratoconus, decreased total collagen and type I, type III, and type IV collagen, increased type XV collagen, and abnormalities of their proportion in corneal stroma as well as allele differences in COL4A3 and COL4A4 genes encoding 2 of 6 α -chains of type IV collagen were demonstrated. Nucleotide polymorphisms in LOX genes encoding lysyl oxidase and lysyl oxidase-like enzymes which are responsible for cross-linking of collagen polypeptide chains (and, therefore, mechanical strength of fibrils) were revealed as well. LOX gene deficiency that accounts for systemic biomechanical abnormalities was also recognized in certain connective tissue dysplasia. Further studies will provide early diagnosis and pathogenetically target therapy of genetic disorders associated with tissue abnormalities.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: keratoconus, connective tissue dysplasia.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 4–7

Кератоконус — невоспалительное заболевание роговицы, сопровождающееся ее прогрессирующим истончением и возникновением неправильного астигматизма. Распространенность кератоконуса, по данным разных авторов, составляет от 1 на 500 до 1 на 2000 в общей популяции [1]. Заболевание встречается во всех этнических группах и одинаково распространено среди мужчин и женщин. Манифестируя в пубертатном периоде, заболевание прогрессирует до третьей-четвертой декады жизни, после чего, как правило, наблюдается стабилизация процесса. Кератоконус является основной причиной пересадки роговицы в развитых странах. Этиология заболевания остается неизвестной, однако большое значение придается генетическим факторам, причастность которых доказывают семейные случаи заболевания, высокая конкордантность у монозиготных близнецов и частое сочетание с наследственными заболеваниями [1-6].

Кератоконус часто встречается у пациентов с синдромами Марфана и Элерса-Данлоса, незавершенным остеогенезом [1, 2, 7]. Эти заболевания характеризуются определенным типом наследования и имеют четкую клиническую картину. Они часто обусловлены мутациями генов, контролирующих синтез определенных типов коллагена [7, 8]. Наряду с ними выделяют многочисленную группу недифференцированных дисплазий соединительной ткани. Они представляют собой генетически гетерогенные патологии, обусловленные изменениями в геноме вследствие мультифакторных воздействий на плод внутриутробно, в том числе заболеваниями матери, профессиональными вредностями, неблагоприятной экологической обстановкой и проживанием в особых эндемических зонах [5, 9].

Снижение содержания отдельных типов коллагена, а также нарушение их соотношения, которое имеет место при дисплазии соединительной ткани, ведет к изменению биомеханических свойств органов и тка-

ней, основу которых составляют коллагеновые волокна [10]. Строма роговицы представлена в основном коллагеновыми волокнами, погруженными в гликопротеиновый матрикс. Следовательно, количественные и качественные изменения, происходящие при дисплазиях соединительной ткани, должны оказывать влияние и на ее биомеханические свойства. В роговице пациентов с кератоконусом уменьшено общее количество коллагена, коллагена I и III типов [11]. Изменение ориентации коллагеновых фибрилл, которое ведет к их реорганизации, также изменяет форму и прозрачность роговицы [12,13]. Вполне логичным представляется вопрос: не является ли кератоконус лишь локальным проявлением дисплазии соединительной ткани? Чтобы ответить на него, остановимся на исследованиях, посвященных этиологии этих заболеваний.

На модели роговицы мышей было показано, что повреждение гена, кодирующего $\alpha 1$ (COL8A1) и $\alpha 2$ цепи (COL8A2) VIII типа коллагена, ведет к структурным изменениям, схожим с клиническими проявлениями кератоконуса [14]. Кератоконус не ассоциирован с мутацией гена, кодирующего VIII тип коллагена [15], однако имеются сообщения о взаимосвязи между мутацией COL8A2 и дистрофиями роговицы [16-18]. Результаты иммуногистохимического исследования Maatta и соавт. [18] показали, что различная экспрессия нескольких других типов коллагена играет важную роль в развитии заболевания. Это XII, XIII, XVIII, XV типы коллагена, но на сегодняшний день не доказана взаимосвязь между мутацией кодирующих их структуру генов и кератоконусом [18, 19]. Повышение уровня XV и снижение уровня IV типа коллагена в роговице пациентов с кератэктазией, продемонстрированные Bochert и соавт. и Stachs соавт., доказывают их роль в патогенезе заболевания [20, 21]. В базальных клетках роговицы происходит экспрессия XIII, XV и XVIII типов коллагена, которая может играть роль

в адгезии эпителиальных клеток друг к другу и подлежащей базальной мембране [18, 21]. IV тип коллагена в роговице представлен в базальной мембране и является ее основным структурным компонентом. Mariyama и соавт. картировали COL4A3 и COL4A4 гены, расположенные на участке хромосомы 2q35-q37 [22]. Первый из них охватывает 250 kb и состоит из 51 экзона; COL4A4 ген короче (113 kb) и состоит из 48 экзонов [19, 20]. COL4A3 и COL4A4 кодируют две из шести α -цепей, формирующих трехмерную молекулу коллагена IV типа [22-26]. Они экспрессируются в роговице и причастны к развитию синдромов системного капиллярита (синдрома Гудпасчера) и наследственного нефрита (синдрома Альпорта). Эти заболевания нередко сочетаются с глазной патологией, однако корреляционной связи с сопутствующей офтальмологической патологией в настоящее время не выявлено [24-30]. Перечисленные выше гены играют ключевую роль в патогенезе полиморфной дистрофии роговицы и имеют различную экспрессию при кератоконусе [28, 31]. По данным Stachs и соавт., ген, кодирующий синтез коллагена IV типа, является главным геном-кандидатом развития кератоконуса [21]. Согласно последним исследованиям, проведенным Vukhovskaia и соавт., ряд одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена LOX ассоциированы с риском развития кератоконуса [31]. Подобные результаты были получены и в когорте из 112 пациентов со спорадическими случаями кератэктазии [32]. Stabic-Silih и соавт. выявили восемь полиморфизмов гена COL4A3 и шесть полиморфизмов гена COL4A4. Аллельные различия D326Y в гене COL4A3 и M1237V, F1644F в гене COL4A4 достоверно отличались у пациентов с кератоконусом и в контрольной группе [33].

Среди основных этиопатогенетических факторов дисплазий соединительной ткани выделяют изменения темпов синтеза и сборки коллагена и эластина, синтез незрелого коллагена, нарушение структу-

ры коллагеновых и эластиновых волокон вследствие их недостаточной поперечной сшивки [10, 34]. Молекулярно-генетические исследования дисплазий соединительной ткани активно ведутся уже более двух десятилетий. В последнее время генетически охарактеризованы отдельные подтипы синдрома Элерса-Данлоса, найдены гены, ответственные за развитие синдрома Марфана и несовершенного остеогенеза, отмечена тенденция наследования по материнской линии, продолжается поиск биохимических маркеров недифференцированных дисплазий соединительной ткани [35-37]. Установлено, что в основе развития некоторых вариантов заболевания лежит системная врожденная неполноценность соединительной ткани ввиду генетически обусловленного дефекта синтеза коллагена III типа. При этом дефицит пептидаз нарушает соотношение коллагена и проколлагена в сторону увеличения последнего и приводит к нарастанию доли незрелого коллагена в тканях и органах [38]. Полипептидные цепи коллагена самособираются в коллагеновые фибриллы, которые впоследствии объединяются в коллагеновые волокна. Лизилоксидаза (ген LOX) и лизилоксидазоподобные ферменты (гены LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4) осуществляют поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена, усиливая механическую прочность фибрилл. Дефицит активности генов LOX обнаруживался у пациентов с некоторыми формами дисплазий соединительной ткани, в частности, с синдромом Элерса-Данлоса [39].

Таким образом, определяется общность этиопатогенеза кератоконуса и дисплазий соединительной ткани. Перспектива диагностики и лечения этих заболеваний заключается в своевременном выявлении и проведении патогенетически ориентированной терапии генетических нарушений, связанных с аномалией тканевых структур.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Surv. Ophthalmol.* 1998; 4: 297-319.
- Romero-Jimenez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S. Keratoconus: a review. *Cont. Lens Anterior Eye.* 2010; 4: 157-166.
- Grigorjan A.V., Toropygin S.G., Chashina E.S. [The etiology and pathogenesis of cornea ectasia. A review]. *Etiologija i patogenez razlichnyh form jektazij rogovicy [Cataract & Refractive Surgery]. Kataraktalnaja i refrakcionaja khirurgija.* 2012; 12: 11-14. (in Russ.).
- Kasparova E.A. [Current conception of etiology and pathogenesis of keratoconus]. *Sovremennye predstavlenija ob etiologii i patogenezе keratokonusa [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftalmologii.* 2002; 3: 50-53. (in Russ.).
- Kadurina T.N. [Cardiovascular disorders in children with various hereditary connective tissue diseases]. *Porazheniya serdechno-sosudistoy sistemy u detej s razlichnymi variantami nasledstvennykh boleznij soedinitel'noy tkani. [Annals of Aritmology]. Vestnik aritmologii.* 2000; 18: 87. (in Russ.).
- Dementev D.D. [Cornea pathology. Diagnosis and treatment. Theory and clinical practice.] *Patologija rogovicy. Diagnostika i lechenie. Teoria i praktika.* Moscow: Premium Vizhn; 2013. (in Russ.).
- Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med.J. Aust.* 1975; 1: 571-573.
- Zemcovskij E.V. [Cardiac connective tissue dysplasia]. *Soedinitel'notkannaja displazia serdca.* St. Petersburg: TOO «Politeks-Nord-Vest»; 2000. (in Russ.).
- Kadurina T.N. [Hereditary diseases of collagen. Clinic, diagnostics, treatment, prophylactic medical examination]. *Nasledstvennyye kollagenopatii. Klinika, diagnostika, lechenie, dispanserizacija.* St. Petersburg: Nevskiy dialect; 2000. (in Russ.).
- Shilyaev R.R., Shal'nova S. N. [Connective tissue dysplasia and its relation with internal organ pathology in children and adults]. *Displasia soedinitel'noj tkani i ejo svjaz s patologiej vnutrennikh organov u detej i vzroslykh [Current Pediatrics]. Voprosy sovremennoj pediatrii.* 2003; 5: 61-67. (in Russ.).
- Blochberger T. C., Vergnes J.P., Hempel J., Hassell J.R. cDNA to chick lumican (corneal keratan sulfate proteoglycan) reveals homology to the small interstitial proteoglycan gene family and expression in muscle and intestine. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 347-352.
- Abalain J.H., Dossou H., Colin J., Floch H.H. Levels of collagen degradation products (telopeptides) in the tear film of patients with keratoconus. *Cornea.* 2000; 19: 474-476.
- Kenney M.C., Nesburn A.B., Burgeson R.E. Abnormalities of the extracellular matrix in keratoconus corneas. *Cornea.* 1997; 16: 345-351.
- Hopfer U., Fukai N., Hopfer H., Wolf G., Joyce N., Li E., Olsen B.R. Targeted disruption of Col8a1 and Col8a2 genes in mice leads to anterior segment abnormalities in the eye. *FASEB J.* 2005; 19: 1232-1244.

15. Aldave A.J., Bourla N., Yellore V.S., Rayner S.A., Khan M.A., Salem A.K., Sonmez B. Keratoconus is not associated with mutations in COL8A1 and COL8A2. *Cornea*. 2007; 26: 963-965.
16. Biswas S., Munier F.L., Yardley J. Missense mutations in COL8A2, the gene encoding the alpha2 chain of type VIII collagen, cause two forms of corneal endothelial dystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10: 2415-2423.
17. Gottsch J.D., Sundin O.H., Liu S.H. Jun A.S., Broman K.W., Stark W.J., Vito E.C., Narang A.K., Thompson J.M., Magovern M. Inheritance of a novel COL8A2 mutation defines a distinct early-onset subtype of Fuchs corneal dystrophy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 1934-1939.
18. Maatta M., Heljasvaara R., Sormunen R. Differential expression of collagen types XVIII/endostatin and XV in normal, keratoconus, and scarred human corneas. *Cornea*. 2006; 25: 341-349.
19. Maatta M., Vaisanen T., Vaisanen M.R., Pihlajaniemi T., Tervo T. Altered expression of type XIII collagen in keratoconus and scarred human cornea: Increased expression in scarred cornea is associated with myofibroblast transformation. *Cornea*. 2006; 25: 448-453.
20. Bochert A., Berlau J., Koczan D. Gene expression in keratoconus. Initial results using DNA microarrays. *Ophthalmologie*. 2003; 100: 545-549.
21. Stachs O., Bochert A., Gerber T. The extracellular matrix structure in keratoconus. *Ophthalmologie*. 2004; 101: 384-389.
22. Mariyama M., Zheng K., Yang-Feng T.L. Colocalization of the genes for the alpha-3 (IV) and alpha-4 (IV) chains of type IV collagen to chromosome 2 bands q35-q37. *Genomics*. 1992; 13: 809-813.
23. Momota R., Sugimoto M., Oohashi T., Kigasawa K., Yoshioka H., Ninomiya Y. Two genes, COL4A3 and COL4A4 coding for the human alpha-3 (IV) and alpha-4 (IV) collagen chains are arranged head-to-head on chromosome 2q36. *FEBS Lett.* 1998; 424: 11-16.
24. Boye E., Mollet G., Forestier L. Determination of the genomic structure of the COL4A4 gene and of novel mutations causing autosomal recessive Alport syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63: 1329-1331.
25. Turner N., Mason P.J., Brown R. Molecular cloning of the human Goodpasture antigen demonstrates it to be the alpha-3 chain of type IV collagen. *J. Clin. Invest.* 1992; 89: 592-601.
26. Hudson B.G., Reeders S.T., Tryggvason K. Type IV collagen: structure, gene organization, and role in human diseases. Molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes and diffuse leiomyomatosis. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 26033-26036.
27. Mochizuki T., Lemmink H.H., Mariyama M. Identification of mutations in the alpha-3 (IV) and alpha-4 (IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat. Genet.* 1994; 8: 77-81.
28. Jun A.S., Liu S.H., Koo E.H. Microarray analysis of gene expression in human donor corneas. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 1629-1634.
29. Krafchak C.M., Pawar H., Moroi S.E. Mutations in TCF8 cause posterior polymorphous corneal dystrophy and ectopic expression of COL4A3 by corneal endothelial cells. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77: 694-708.
30. Heidet L., Arrondel C., Forestier L. Structure of the human type IV collagen gene COL4A3 and mutations in autosomal Alport syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 97-106.
31. Bykhovskaya Y., Li X., Epifantseva I. Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene in associated with keratoconus in family-based and case-control studies. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53: 4152-4157.
32. Hasanian-Langroudi F., Saravani R., Validad M.H. Association of Lysyl oxidase (LOX) polymorphism with the risk of keratoconus in an Iranian population. *Ophthalmic. Genet.* 2014 (ahead of print): 1-6.
33. Stabuc-Silih M., Ravnik-Glavac M., Glavac D. Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Mol. Vis.* 2009; 15: 2848-2860.
34. Trisvetova E.L., Bova A.A., Feshchenko S.P. [Congenital dysplasia of connective tissue: clinical and molecular diagnostics]. *Vrozhdennye displazii soedinitel'noj tkani: klinicheskaja i molekularnaja diagnostika [Medical News]. Medicinskie novosti.* 2000; 5: 23-29. (in Russ.).
35. Meek K.M., Tuft S.J., Huang Y. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 1948-1956.
36. Cheah K.S. Collagen genes and inherited connective tissue disease. *Biochem. J.* 1985; 229 (2): 2525-2532.
37. Disse S., Abergel E., Berrebi A., Houot A.M., Le Heuzey J.Y., Diebold B., Guize L., Carpentier A., Corvol P., Jeunemaitre X. Mapping of the first locus autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65 (5): 1242-1251.
38. Handler C.E., Child A., Light W.D. Mitral valve prolapse, aortic compliance, and skin collagen in joint hypermobility syndrome. *Br. Heart J.* 1985; 54 (5): 501-508.
39. Hamalainen E.R., Jones T.A., Sheer D. Molecular cloning of human lysyl oxidase and assignment of the gene to chromosome 5q23.3-31.2. *Ophthalmic Genet.* 2014; 11 (3): 508-516.

Исследование биомеханических свойств различных структур глаза: настоящее и перспективы



С. Ю. Петров



В. С. Рецинова



С. В. Вострухин



Т. М. Агаджанян

Н. Н. Подгорная

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11А, 119021, Москва, Россия

Кафедра глазных болезней государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, ул. Россолимо, д. 11А, 119021, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 8–14

Несмотря на то, что из-за небольшого размера глазного яблока проведение биомеханических исследований несколько затруднительно, в последние годы было накоплено немало данных по биомеханике глаза. Изучение свойств склеры и решетчатой пластинки помогло понять механизмы развития миопии и открытоугольной глаукомы, радужки и трабекулярной сети – патогенез закрытоугольной глаукомы, стекловидного тела – возникновение отслойки сетчатки и особенности доставки лекарственных средств, роговицы – патогенез кератоконуса, капсулы хрусталика – механизм развития катаракты. В обзоре дается описание современного состояния исследований биомеханических свойств отделов глаза (роговицы, склеры, хрусталика и решетчатой пластинки). Приведены результаты зарубежных и отечественных исследований экспериментального и клинического характера. Продемонстрировано влияние изменений биомеханических свойств глаза на этиологию ряда офтальмологических заболеваний. Показано важное значение изучения биомеханики глаза для разработки новых методов диагностики, терапевтического и хирургического лечения. Приведены результаты изучения влияния биомеханических свойств роговицы на этиологию и патогенез развития кератоконуса и их вклад в механизм эффекта кераторефракционной хирургии, описано влияние роговицы на точность тонометрических измерений. Отдельным направлением биомеханических исследований является изучение свойств склеры, их взаимодействие с офтальмотонусом и связь с прогрессирующей миопией. Важной анатомо-физиологической структурой признан аккомодационный аппарат глаза, включающий цилиарное тело и хрусталик. Именно исследовательские работы последних лет позволяют получить ответы на вопросы возрастного снижения аккомодации, связанного с инволюционными процессами в хрусталике. Изучение одного из определяющих факторов развития глаукомной оптической нейропатии – поведения структур диска зрительного нерва в зависимости от колебаний внутриглазного давления – также имеет прямое отношение к биомеханике глаза и находит отражение в серии биомеханических исследований.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: биомеханика глаза, роговица, склера, хрусталик, решетчатая пластинка, ригидность, гистерезис, внутриглазное давление, глаукома.

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

ENGLISH

Ocular biomechanics study: current state and perspectives

S. Yu. Petrov, N. N. Podgornaya, V. S. Reshchikova, S. V. Vostrukhin, T. M. Agadzhanyan

Research Institute of Eye Diseases, 11A, Rossolimo Str. Moscow, 119021, Russia;

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 11A, Rossolimo Str. Moscow, 119021, Russia

SUMMARY

Despite the fact that the eye represents a challenge for biomechanical research due to its size, over the last two decades, much data on ocular biomechanics were accumulated. Scleral and lamina cribrosa biomechanics contribute to our understanding of myopia and open-angle glaucoma; iris and trabecular meshwork biomechanics to that of angle-closure glaucoma; vitreous biomechanics to that of retinal detachment and ocular drug delivery; corneal biomechanics to that of keratoconus; and lens capsule biomechanics to that of cataract. This paper offers a general overview of recent advances in corneal, scleral, crystalline lens, and lamina cribrosa biomechanics and summarizes the results of experimental and clinical studies. Ocular biomechanics abnormalities affect etiology of many eye diseases. Ocular biomechanics plays an important role in the development of novel diagnostic methods, therapeutic and surgical procedures. Corneal biomechanics impacts etiology and pathogenesis of keratoconus as well as tonometry accuracy and explains corneal refractive surgery effect. Scleral biomechanics is associated with IOP and progressive myopia. Accommodative apparatus (ciliary body and crystalline lens) is an important anatomic physiological structure. Recent studies uncovered the causes of age-related loss of accommodation as a result of lens involution. Optic nerve head abnormalities due to IOP fluctuations are the key factor of glaucomatous neuropathy. They are directly associated with ocular biomechanics as well.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: ocular biomechanics, cornea, sclera, lens, lamina cribrosa, stiffness, hysteresis, intraocular pressure, glaucoma.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 8–14

Биомеханика изучает происхождение и приложение сил, действующих внутри и вне живого организма, на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровне, а также в организме в целом. Она существенно расширяет знания о физиологии и патофизиологии человека, позволяя не только понимать и прогнозировать изменения, ремоделирование и недостаточность органов и тканей, но и разрабатывать принципиально иные новые индивидуальные подходы к ведению больных, постановке диагноза, формулированию прогноза и лечению патологических состояний, обусловленных нарушением биомеханики. В офтальмологии достижения биомеханики до сих пор находили ограниченное применение. Глаз традиционно считают оптической, а не биомеханической системой. Однако несмотря на то, что из-за небольшого размера глазного яблока проведение биомеханических исследований затруднительно, за последние годы накоплено немало данных по биомеханике глаза. Изучение свойств склеры и решетчатой пластинки помогло понять механизмы развития миопии и открытоугольной глаукомы, радужки и трабекулярной сети — патогенез закрытоугольной глаукомы, стекловидного тела — возникновение отслойки сетчатки и особенности доставки лекарственных средств, роговицы — патогенез кератоконуса, капсулы хрусталика — механизм развития катаракты. И хотя возможности проведения фундаментальных исследований в этом направлении ограничены, многие из этих аспектов в конечном итоге могут найти применение в практической офтальмологии.

БИОМЕХАНИКА РОГОВИЦЫ

Для большинства офтальмологов понятие биомеханических свойств глаза ассоциируется в первую оче-

редь с роговицей. Во многом это оправдано, поскольку именно роговица является уникальным примером взаимосвязи между структурой и исполняемыми функциями. Малейшие изменения пространственной геометрии роговицы, определяемой ее анатомией, механическими свойствами и биологическими процессами, незамедлительно отражаются на особенностях восприятия визуальной информации. Поддержание механической целостности предполагает стабильность кривизны роговицы и ее устойчивость к гидратации и различным нагрузкам [1].

Строма и боуменова мембрана обеспечивают прочность роговицы за счет коллагеновых волокон. Считается, что матрикс стромы по весу состоит из воды примерно на 78% [2].

Толщу роговицы пронизывают сотни коллагеновых фибрилл. Их разрывы в периферических отделах обуславливают осевое уплощение, чем объясняются рефракционный эффект астигматической кератотомии и гиперметропический сдвиг после фотоабляции [3].

Преимущественно концентрическое расположение коллагеновых фибрилл на периферии роговицы сохраняет пропорции лимбальной зоны, а при их рассечении роговица уплощается в центре, что можно наблюдать после радиальной кератотомии [4-7].

Передняя часть стромы содержит больше коллагена и поперечно ориентированных волокон [8], что обеспечивает логарифмическое нарастание эластичности роговицы от задней стромы к передней [8].

Результаты исследований у пациентов с кератоконусом свидетельствуют о том, что нарушение привычной ориентации коллагеновых волокон, фрагментация боуменовой мембраны и отсутствие в ней характерных поперечных коллагеновых сшивок могут стать причи-

ной снижения эластичности роговицы и сдвига слоев роговицы относительно друг друга [9].

Исследования биомеханических свойств роговицы развиваются по трем основным направлениям: экспериментальные исследования, математическое моделирование и прижизненное изучение. Задачей экспериментальных исследований является изучение отдельной биологической ткани вне ее естественного окружения, например, выявление изменений в роговице или склере на основании изучения свойств отдельных фрагментов этих тканей. Научно-практическая значимость таких исследований ограничена из-за структурно-функционального единства фиброзной оболочки глаза, а также влияния содержимого глазного яблока и придаточного аппарата на ее биомеханические свойства [10, 11].

В настоящее время единственным доступным устройством для оценки свойств роговицы является анализатор реакций глаза (ORA, Reichert, США). В основе принципа его работы лежит методика модифицированной пневмотонометрии, посредством которой определяется динамика деформации роговицы и восстановления ее формы под действием динамической воздушной волны. Ключевым параметром является корнеальный гистерезис (КГ), т.е. разница между двумя показателями аппланационного давления, регистрируемого в момент уплощения роговицы и ее возвращения в исходное положение с восстановлением прежней формы. Эта величина отражает вязкое затухание колебаний в роговице и прочих структурах [12, 13].

Данные двунаправленной пневмоаппланации роговицы характеризуют биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза в целом [14-17]. При этом на результаты влияют свойства роговицы, что связано с непосредственным воздействием на нее в процессе исследования.

При кератоконусе значение КГ и другого связанного с ним параметра — фактора резистентности роговицы (ФРР) — уменьшается, что свидетельствует о нарушении вязкого затухания колебаний в случае кератэктазии. Амплитуда их снижения коррелирует со стадией кератоконуса, однако чувствительность и специфичность КГ и ФРР недостаточны для того, чтобы дифференцировать норму от начального или скрытого кератоконуса [18].

На основе анализа биомеханических свойств роговицы предложен метод динамической пневмоимпрессии, который по результатам противодействия роговицы струе воздуха в начале и конце процесса вдавливания (импрессии) позволяет выделить локальные напряжения роговицы, характеризующие исключительно ее биомеханические свойства и выраженные как коэффициент упругости [13].

Офтальмотонус является значимым фактором, оказывающим влияние на вязко-эластические свойства

ва фиброзной оболочки. Исходя из этого, исследование ее биомеханических свойств должно проводиться с учетом внутриглазного давления (ВГД). Наибольшее влияние повышение ВГД оказывает на КГ и ФРР, тогда как коэффициент упругости и эластоподъем в меньшей степени зависят от уровня ВГД [19]. И наоборот, выявлено, что практически все тонометрические показатели зависят от упругих свойств роговицы [11, 20, 21].

Сниженная жесткость фиброзной оболочки глаза может приводить к недооценке истинного уровня ВГД и гипердиагностике нормотензивной глаукомы. При использовании в качестве диагностического критерия значения роговично-компенсированного ВГД у 72,9% пациентов с ранее выявленной нормотензивной глаукомой была диагностирована первичная открытоугольная глаукома [22, 23].

Потенциально в клиническую практику могут быть внедрены новейшие экспериментальные методики трехмерной оценки свойств роговицы, в частности, ультразвуковая визуализация сдвига слоев роговицы относительно друг друга, оптическая когерентная эластография роговицы и микроскопия с рассеиванием света Бриллюэна [24].

Основным препятствием корректному математическому моделированию является анизотропность роговицы. Этот фактор отчасти затрудняет прогнозирование эффекта рефракционных операций [25-28].

Тенденцией последних лет можно считать построение моделей специфической геометрии роговицы, изучаемой с помощью различной визуализирующей аппаратуры. Примером данного подхода является компьютерный анализ результатов кроссликинга роговичного коллагена при морфологически разной геометрии кератоконуса [29, 30].

БИОМЕХАНИКА СКЛЕРЫ

Склера составляет вместе с роговицей единую структуру — фиброзную оболочку глаза. Прижизненные биомеханические исследования не могут выделить отдельные свойства роговицы или склеры. Именно фиброзная оболочка участвует в формировании ВГД, а ее свойства определяют погрешность при тонометрических исследованиях [31].

Стресс, создаваемый повышением офтальмотонуса при глаукоме, считается одним из ведущих факторов повреждения структур диска зрительного нерва (ДЗН). Есть данные в пользу того, что глаукоматозное повреждение ДЗН обусловлено изменениями соединительной ткани склеры. По данным Quigley и соавт., больше всего аксонов ганглионарных клеток гибнет именно в зоне максимальной выраженности физической деформации [32].

Считается, что пациенты с аксиальной миопией более подвержены риску глаукомы, что связано с изменением механических свойств фиброзной оболочки

глаза, в частности, с истончением склеры [33]. В условиях *in vivo* и *in vitro* доказано, что при глаукоме ригидность склеры повышается [34, 35].

Склера реагирует на изменение ВГД по-разному, что может оказывать как отрицательное, так и положительное влияние на выживание ганглионарных клеток сетчатки. В опытах на мышах, крысах и обезьянах с моделированием повышенного ВГД были получены данные, релевантные для глаукомы человека [36].

Астроциты ДЗН мышей по своей структуре напоминают коллагеновую решетчатую пластинку приматов, а склера мышей имеет такую же молекулярную структуру, как склера человека [37]. Внеклеточный матрикс содержит преимущественно коллаген I типа. Коллагеновые пластинки переплетаются, формируя структуру, похожую на баскетбольную корзину. В перипапиллярной области коллагеновые и эластические волокна располагаются концентрически, окружая ДЗН [38]. При глаукоме происходит выраженное растяжение перипапиллярной склеры с углублением и расширением экскавации ДЗН. Впрочем, неизвестно, больше или меньше восприимчивы структуры глаза человека к глаукоматозному повреждению, если исходно склера более ригидна. Считается, что меньшая восприимчивость к глаукоматозному повреждению ассоциирована с исходно большей ригидностью склеры, стабильностью толщины фибриллярного компонента склеры и устойчивостью к деформации при повышении ВГД. Необходимы дальнейшие исследования для доказательства возможностей защиты ганглионарных клеток с помощью данных методов.

Более крутой подъем кривой, выражающей зависимость напряжения от деформации, имеет место при кросслинкинге роговичного коллагена, который выполняется по поводу кератоконуса. Не исключено, что уменьшение растяжимости перипапиллярной склеры в результате кросслинкинга сможет увеличить трансламинарный градиент давления, сделав глаз более восприимчивым к глаукоматозному повреждению. Важно также, чтобы кросслиндинг был дозированным, что предполагает либо разработку метода для определения дозирования лечения, либо проведение лечения несколькими короткими процедурами. Необходимы способы оценки механических свойств склеры *in vivo*, возможно, посредством технологий визуализации с индукцией колебаний ВГД [39].

Если снижение ригидности склеры дает положительный результат, то в качестве агентов, «мишенью» для которых служат коллагеновые и неколлагеновые элементы, могут быть рассмотрены известные ферменты — коллагеназа, эластаза, хондроитиназа или гиалуронидаза, возможность чего продемонстрировал Migrienne [40]. Еще одной перспективной методикой считается модуляция ответа фибробластов склеры на повышение ВГД. Имеющаяся при синдроме Марфана му-

тация фибриллина-1 обуславливает активацию трансформирующего фактора роста (ТФР) β , что приводит к расслоению стенки аорты, подвывиху хрусталика и миопии высокой степени. Показано, что при глаукоме в трабекулярной сети и ДЗН усиливается экспрессия данного фактора. Его антагонист, лозартан, замедляет прогрессирующее расширение аорты, а следовательно, терапия, направленная на подавление экспрессии ТФР- β (например, лозартан) может положительно модулировать ответ склеры на повышенное ВГД [41].

БИОМЕХАНИКА ХРУСТАЛИКА

Главной функцией хрусталика считается процесс аккомодации, т.е. фокусировки световых лучей, исходящих от объекта, что позволяет сформировать на сетчатке высококонтрастное изображение. Аккомодация представляет собой биомеханический процесс с участием цилиарной мышцы, соединяющейся с капсулой хрусталика посредством цинновых связок. При расслаблении цилиарной мышцы хрусталик уплощается, фокусное расстояние увеличивается, при ее сокращении хрусталик приобретает округлую форму, а фокусное расстояние уменьшается. С возрастом аккомодационная способность снижается, и к 50 годам пациенты предъявляют характерные пресбиопические жалобы. Долгое время считалось, что по мере старения способность цилиарной мышцы к сокращению снижается. Однако согласно экспериментальным данным, функция цилиарной мышцы может сохраняться даже при существенном снижении объема аккомодации [42].

Доказано, что с возрастом хрусталик увеличивается в размере, что отражается на изменении его оптических и механических свойств [43-45]. Согласно общепринятому мнению, возрастное увеличение плотности хрусталика служит первичной причиной пресбиопии, поскольку вещество хрусталика теряет эластичность, что ограничивает аккомодационный потенциал. Это было продемонстрировано в ходе исследований на извлеченном хрусталике человека и животных с применением различных методик — «spinning cup», механического растяжения, напряжения-деформации и акустической радиационной силы в пузырьковой среде [46].

В настоящее время механические свойства хрусталика считаются весьма переменными. Так, Рау оценивал возрастное уплотнение хрусталика посредством теста на вдавление и обнаружил, что кортикальные слои несколько мягче ядра [47]. По результатам реометрии сдвига на замороженных хрусталиках было подтверждено возрастное повышение пространственного модуля хрусталика, однако оказалось, что у молодых лиц плотность ядра меньше, чем плотность кортикальных масс [48].

Таким образом, вопрос изменения плотности хрусталика с возрастом, а также зависимости объема ак-

комодации от пространственного модуля хрусталика остается открытым.

Считается, что в настоящее время не существует неинвазивных клинических методов определения эластичности хрусталика *in vivo* с доказанной эффективностью. С помощью магнитно-резонансной и оптической когерентной томографии (ОКТ) можно проанализировать изменения хрусталика в процессе аккомодации, однако они не позволяют оценить его биомеханические свойства. Эластография и ультразвук характеризуются малым пространственным разрешением и чувствительностью [49-51].

Современные способы коррекции пресбиопии пока не позволяют восстанавливать способность к активному изменению диоптрической силы глаза. Понимание биомеханики хрусталика должно помочь в разработке современных стратегий лечения [52-54]. Возможно, в будущем в практику войдут методы лекарственного разрыва химических связей, образование которых приводит к уплотнению хрусталика, лазерного размягчения хрусталика, замены вещества хрусталика на биосовместимый полимерный материал.

БИОМЕХАНИКА РЕШЕТЧАТОЙ ПЛАСТИНКИ

Считается, что механизмы повреждения ДЗН и решетчатой пластинки изучены недостаточно. ДЗН зачастую рассматривается как «слабое место» заднего полюса глаза, что объясняется преимущественно разреженностью соединительной ткани в этой зоне по сравнению со склерой. Решетчатая пластинка обеспечивает структурную поддержку аксонов ганглиозных клеток. Не исключено, что недостаточная поддержка самой решетчатой пластинки становится триггером тех изменений, которые провоцируют повреждение их аксонов. Исследования методом моделирования свидетельствуют о том, что биомеханические свойства решетчатой пластинки и склеры тесно связаны. Они образуют единую систему, в которой чувствительность решетчатой пластинки к повышению ВГД зависит от комплексных взаимодействий анатомических и механических характеристик [55].

Гистоморфологические исследования позволяют путем гистоморфометрии оценить изменения, вызванные резким подъемом ВГД (смещение слоев решетчатой пластинки) [56], выявить нарушения в структуре решетчатой пластинки, характерные для глаукомы (утолщение решетчатой пластинки на ранней стадии заболевания и ее истончение на поздних стадиях), и идентифицировать лиц с повышенным риском развития глаукомы (истончение решетчатой пластинки при миопии [57]).

Благодаря появлению ОКТ в последние годы был достигнут существенный прогресс в изучении структуры и биомеханики решетчатой пластинки. Этот метод обеспечивает визуализацию глубоких слоев ДЗН,

включая саму решетчатую пластинку [58]. Технология и методы ОКТ претерпели ряд усовершенствований, благодаря которым стала возможной морфометрия решетчатой пластинки. Адаптивная оптика, системы с перестраиваемой длиной волны, увеличение длины волны и технологии увеличения глубины изображения и компенсации изображения [59] — все это помогает подробно охарактеризовать решетчатую пластинку. В последние годы удалось добиться немалых успехов в визуализации и изучении микроструктуры решетчатой пластинки в условиях *in vivo* посредством ОКТ, сканирующей лазерной офтальмоскопии или комбинации этих методов [60].

Внедрение указанных методик для оценки структуры и биомеханики решетчатой пластинки является весьма многообещающим в плане возможности получить специфические данные, которые затем могут быть экстраполированы на клиническую практику и использованы для изучения механизмов развития глаукомной оптической нейропатии. Экспериментальные методики и модели, в свою очередь, призваны определить, насколько сильны или слабы у конкретного индивидуума задний полюс глаза и решетчатая пластинка, а также что произойдет с этими структурами на фоне ряда вмешательств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Быстрый прогресс биомеханических исследований ускоряет внедрение их результатов в клиническую практику. Так, сложно представить популяризацию кераторефракционной хирургии и процедуры кросслинкинга без многочисленных фундаментальных исследований. Изучение возможностей внедрения данных по биомеханике глаза в практическую офтальмологию, будь то рефракционная хирургия, лечение глаукомы, устранение блока угла передней камеры, хирургия катаракты или коррекция пресбиопии, сделают более тесным взаимодействие клиники с фундаментальными исследованиями и биомедицинской инженерией. Именно взаимодействие между этими разными, но связанными между собой дисциплинами позволит закрыть брешь между фундаментальными знаниями по биомеханике глаза и их практическим применением. Наиболее сложная задача исследований по биомеханике глаза состоит в количественной оценке биомеханических свойств тканей глаза индивидуума в условиях *in vivo*. Благодаря совершенствованию технологий визуализации и цифровой обработки изображений это становится реальностью.

Одна из ключевых задач состоит в том, чтобы на основании теоретических и практических данных по биомеханике разработать алгоритмы лечения различных офтальмологических заболеваний. Скорее всего, впервые это станет реальностью в рефракционной хирургии и хирургии роговицы. Если говорить

о кроссликинге роговичного коллагена по поводу кератоконуса, то он и является тем методом лечения, который напрямую влияет на биомеханические свойства роговицы, тормозя прогрессирование патологического процесса. Учитывая то, сколько кераторефракционных операций проводится в наши дни и какова их стоимость, можно предполагать, что достижения, связанные с биомеханикой, приживутся в офтальмологии очень быстро, если будет показано, что они улучшают исходы вмешательств или снижают риск осложнений. То же самое справедливо в отношении пресбиопии и миопии, особенно высокой степени. Их большая распространенность может стимулировать внедрение результатов исследований по биомеханике в практику. В случае открытоугольной глаукомы все несколько

сложнее. В обзоре представлены экспериментальные данные, которые подтверждают справедливость гипотезы о значимости биомеханических свойств склеры для развития глаукомы. Перед тем, как всерьез попытаться внедрить соответствующую стратегию в клиническую офтальмологию, нужно научиться оценивать биомеханические характеристики склеры и решетчатой пластинки в клинических условиях.

Таким образом, биомеханика глаза имеет важное значение для многих отраслей офтальмологии. Хочется надеяться, что растущий интерес к этой относительно новой сфере исследований будет стимулировать ученых и клиницистов к объединению усилий для дальнейшего развития этой дисциплины и в конечном итоге улучшения качества жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Rom M.E., Keller W.B., Meyer C.J., Meisler D.M., Chern K.C., Lowder C.Y., Sestic M. Relationship between corneal edema and topography. *CLAO J.* 1995; 21 (3): 191-194.
- Baum J.P., Maurice D.M., McCarey B.E. The active and passive transport of water across the corneal endothelium. *Exp. Eye Res.* 1984; 39 (3): 335-342.
- Dupps W.J. Jr., Roberts C. Effect of acute biomechanical changes on corneal curvature after photokeratectomy. *J. Refract. Surg.* 2001; 17 (6): 658-669.
- Avetisov S.E., Egorova G.B., Fedorov A.A., Bobrovskikh N.V. [Confocal microscopy of the cornea. Report 1. Normal morphological pattern]. *Konfokal'naya mikroskopiya rogovitsy. Soobshchenie 1. Osobennosti normal'noy morfologicheskoy kartiny. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik Oftal'mologii.* 2008; 124 (3): 3-5. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Egorova G.B., Fedorov A.A., Bobrovskikh N.V. [Confocal microscopy of the cornea. Report 2. Morphological changes in keratoconus]. *Konfokal'naya mikroskopiya rogovitsy. Soobshchenie 2. Morfologicheskie izmeneniya pri keratokonuse. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii.* 2008; 124 (3): 6-9. (in Russ.).
- Avetisov S.E. [Current aspects of refractive abnormalities correction]. *Sovremennyye aspekty korektsii refraktsionnykh narusheniy. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii.* 2004; 120 (1): 19-22. (in Russ.).
- Meek K.M., Newton R.H. Organization of collagen fibrils in the corneal stroma in relation to mechanical properties and surgical practice. *J. Refract. Surg.* 1999; 15 (6): 695-699.
- Winkler M., Shoa G., Xie Y., Petsche S.J., Pinsky P.M., Juhasz T., Brown D.J., Jester J.V. Three-dimensional distribution of transverse collagen fibers in the anterior human corneal stroma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (12): 7293-7301.
- Dawson D.G., Randleman J.B., Grossniklaus H.E., O'Brien T.P., Dubovy S.R., Schmack I., Stulting R.D., Edelhauser H.F. Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology. *Ophthalmology.* 2008; 115 (12): 2181-2191.
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [Corneal biomechanics: clinical importance, evaluation, systemization of study approaches]. *Biomekhanicheskie svoystva rogovitsy: klinicheskoe znachenie, metody issledovaniya, vozmozhnosti sistematizatsii podkhodov k izucheniyu. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii.* 2010; 126 (6): 3-7. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [The study of corneal biomechanics effect on intraocular pressure measurements]. *Issledovanie vliyaniya biomekhanicheskikh svoystv rogovitsy na pokazateli tonometrii. [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2009; 29 (4): 30-33. (in Russ.).
- Bikbov M.M., Surkova V.K. [Corneal collagen crosslinking in keratoconus treatment. A review]. *Metod perekrestnogo svyazyvaniya kollagena rogovitsy pri keratokonuse. Obzor literatury. [Ophthalmology]. Oftal'mologiya.* 2014; 11 (3): 13-18. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Novikov I.A., Bubnova I.A., Antonov A.A., Sipliviy V.I. Determination of corneal elasticity coefficient using the ORA database. *J. Refract. Surg.* 2010; 26 (7): 520-524.
- Erichev V.P., Eryomina M.V., Yakoubova L.V., Arefyeva U.A. [Ocular Response Analyzer in cornea viscoelasticity evaluation in normal eyes]. *Analizator biomekhanicheskikh svoystv glaza v otsenke vyazko-elasticheskikh svoystv rogovitsy v zdorovykh glazakh. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2007; (1): 11-15 (in Russ.).
- Eryomina M.V., Erichev V.P., Yakoubova L.V. [The effect of central corneal thickness on intraocular pressure in normal and glaucomatous eyes]. *Vliyanie tsentral'noy tolshchiny rogovitsy na uroven' vnutriglaznogo davleniya v norme i pri glaukome. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2006; (4): 78-83 (in Russ.).
- Arutunyan L.L., Erichev V.P., Filippova O.M., Akopyan A.I. [Cornea viscoelastic properties in primary open-angle glaucoma]. *Vyazkoelasticheskie svoystva rogovitsy pri pervichnoy otkrytougol'noy glaukome. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2007; (1): 62-65. (in Russ.).
- Akopyan A.I., Erichev V.P., Iomdina E. N. [Value of fibrous capsule biomechanical properties in interpreting of glaucoma, myopia and their combination development]. *Tsennost' biomekhanicheskikh parametrov glaza v traktovke razvitiya glaukomy, miopii i sochetannoy patologii. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2008; (1): 9-14. (in Russ.).
- Kirwan C., O'Malley D., O'Keefe M. Corneal hysteresis and corneal resistance factor in keratoectasia: findings using the Reichert ocular response analyzer. *Ophthalmologica.* 2008; 222 (5): 334-337.
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [Experimental research of cornea mechanical properties in normotensive and primary open-angle glaucoma patients]. *Issledovanie biomekhanicheskikh svoystv rogovitsy u patsientov s normotenzivnoy i pervichnoy otkrytougol'noy glaukomoy. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii.* 2001; 3: 83. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Petrov S.Yu., Bubnova I.A., Antonov A.A., Avetisov K.S. [Central corneal thickness effect on tonometry results (a review)]. *Vliyanie tsentral'noy tolshchiny rogovitsy na rezul'taty tonometrii (obzor literatury). [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii.* 2008; 124 (5): 1-7. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Petrov S.Yu., Bubnova I.A., Avetisov K.S. [Possible effect of corneal thickness on IOP level]. *Vozmozhnoe vliyanie tolshchiny rogovitsy na pokazatel' vnutriglaznogo davleniya. [Current Diagnostic and Treatment Methods of Corneal and Scleral Disorders]. Sovremennyye metody diagnostiki i lecheniya zabolevaniy rogovitsy i sklery.* 2007: 240-242. (In Russ.).
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [Age-related changes of ocular fibrous tunic biomechanical properties]. *Vozrastnye izmeneniya biomekhanicheskikh svoystv fibroznoy obolochki glaza. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2013; 3: 10-15. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Petrov S.Yu., Antonov A.A. [Corneal resistance factor in tonometry result interpreting]. *Znachenie faktora rezistentnosti rogovitsy v traktovke rezul'tatov tonometrii. [Glaucoma]. Glaukoma.* 2012; 1: 12-15. (in Russ.).
- Scarcelli G., Kling S., Quijano E., Pineda R., Marcos S., Yun S.H. Brillouin microscopy of collagen crosslinking: noncontact depth-dependent analysis of corneal elastic modulus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (2): 1418-1425.
- Avetisov S.E., Voronin G.V. [Experimental research of corneal mechanical properties after excimer laser photoablation]. *Eksperimental'noe issledovanie biomekhanicheskikh kharakteristik rogovitsy posle eksimerlazernoy fotoablyatsii. [Clinical Ophthalmology]. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2001; 3: 83. (In Russ.).

26. Avetisov S.E., Mamikonyan V.R. [Keratofractive surgery]. *Keratofraktsionnaya khirurgiya*. Moscow, Poligran, 1993. (in Russ.).
27. Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Zavalishin N.N., Nenyukov A.K. [Experimental study of corneal and adjacent scleral mechanical properties]. Eksperimental'noe issledovanie mekhanicheskikh kharakteristik rogovitsy i priliegayushchikh uchastkov sklery. [Ophthalmological Journal]. *Oftal'mologicheskij zhurnal*. 1988; 4: 233-237. (in Russ.).
28. Avetisov S.E. [Current approaches to refractive abnormalities correction]. Sovremennye podkhody k korraktsii refraktsionnykh narusheniy. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2006; 122 (1): 3-8. (in Russ.).
29. Roy A.S., Dupps W.J. Jr. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen cross-linking. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (12): 9174-9187.
30. Avetisov S.E., Budzinskaya M.V., Likhvantseva V.G. [Photodynamic therapy: perspectives of its use in ophthalmology]. Fotodinamicheskaya terapiya: perspektivy primeneniya v oftal'mologii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2005; 121 (5): 3-6. (in Russ.).
31. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [Normal values of biomechanical parameters of fibrous tunic of the eye]. K voprosu o normal'nykh znacheniyakh biomekhanicheskikh parametrov fibroznoy obolochki glaza. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2012; 11 (3): 5-11. (in Russ.).
32. Quigley H.A., Addicks E.M. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch. Ophthalmol.* 1981; 99 (1): 137-143.
33. Boland M.V., Quigley H.A. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J. Glaucoma*. 2007; 16 (4): 406-418.
34. Coudrillier B., Tian J., Alexander S., Myers K.M., Quigley H.A., Nguyen T.D. Biomechanics of the human posterior sclera: age- and glaucoma-related changes measured using inflation testing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (4): 1714-1728.
35. Ebnetter A., Wagels B., Zinkernagel M.S. Non-invasive biometric assessment of ocular rigidity in glaucoma patients and controls. *Eye (Lond)*. 2009; 23 (3): 606-611.
36. Wong A.A., Brown R.E. A neurobehavioral analysis of the prevention of visual impairment in the DBA/2J mouse model of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (9): 5956-5966.
37. Zhou J., Rappaport E.F., Tobias J.W., Young T.L. Differential gene expression in mouse sclera during ocular development. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47 (5): 1794-1802.
38. Yan D., McPheeters S., Johnson G., Utzinger U., Vande Geest J.P. Microstructural differences in the human posterior sclera as a function of age and race. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (2): 821-829.
39. Tang J., Liu J. Ultrasonic measurement of scleral cross-sectional strains during elevations of intraocular pressure: method validation and initial results in posterior porcine sclera. *J. Biomech. Eng.* 2012; 134 (9): 091007.
40. Murienne B.J., Nguyen C.T. D., eds. Proteoglycan contribution to the mechanical behavior of the porcine posterior sclera. ASME 2012 Summer Bioengineering Conference; 2012: American Society of Mechanical Engineers.
41. Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M., Cohn R.D., Loeys B.L., Cooper T.K., Myers L., Klein E.C., Liu G., Calvi C., Podowski M., Neptune E.R., Halushka M.K., Bedja D., Gabrielson K., Rifkin D.B., Carta L., Ramirez F., Huso D.L., Dietz H.C. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*. 2006; 312 (5770): 117-121.
42. Ostrin L.A., Glasser A. Edinger-Westphal and pharmacologically stimulated accommodative refractive changes and lens and ciliary process movements in rhesus monkeys. *Exp. Eye Res.* 2007; 84 (2): 302-313.
43. Belaidi A., Pierscionek B.K. Modeling internal stress distributions in the human lens: can opponent theories coexist? *J. Vis.* 2007; 7 (11): 1-12.
44. Avetisov S.E., Kazarian E.E., Mamikonyan V.R., Sheludchenko V.M., Litvak I.I., Volachev K.A., Feygin A.A. [Complex evaluation of accommodative asthenopia in the use of video monitors of various design]. Rezultaty kompleksnoy otsenki akkomodativnoy astenopii pri rabote s videomonitorami razlichnoy konstruktssii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2004; 120 (3): 38-40. (in Russ.).
45. Avetisov S.E., Lipatov D.V. [Functional outcomes of aphakia correction with various methods]. Funktsional'nye rezultaty razlichnykh metodov korraktsii afakii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2000; 116 (4): 12-15. (in Russ.).
46. Erpelding T.N., Hollman K.W., O'Donnell M. Mapping age-related elasticity changes in porcine lenses using bubble-based acoustic radiation force. *Exp. Eye Res.* 2007; 84 (2): 332-341.
47. Pau H., Kranz J. The increasing sclerosis of the human lens with age and its relevance to accommodation and presbyopia. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1991; 229 (3): 294-296.
48. Hollman K.W., O'Donnell M., Erpelding T.N. Mapping elasticity in human lenses using bubble-based acoustic radiation force. *Exp. Eye Res.* 2007; 85 (6): 890-893.
49. Greenleaf J.F., Fatemi M., Insana M. Selected methods for imaging elastic properties of biological tissues. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2003; 5: 57-78.
50. Avetisov S.E., Kharlap S.I., Markosian A.G., Safonova T.N., Likhvantseva V.G., Nasnikova I.I. [Ultrasound dimensional clinical analysis of normal lacrimal gland orbital part]. Ul'trazvukovoy prostranstvennyy klinicheskij analiz orbital'noy chasti slезnoy zhelezy v norme. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2006; 122 (6): 14-16. (in Russ.).
51. Avetisov S.E., Kharlap S.I. [Ultrasound dimensional analysis of eye and orbit]. Ul'trazvukovoy prostranstvennyy analiz sostoyaniya glaza i orbity. [Russian Ophthalmological Journal]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal*. 2008; 1 (1): 10-16. (in Russ.).
52. Avetisov S.E., Lipatov D.V., Fedorov A.A. [Morphological abnormalities in lens zonules and capsule weakness]. Morfologicheskie izmeneniya pri nesostoyatel'nosti svyazochno-kapsulyarnogo apparata khristalika. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2002; 118 (4): 22-23. (in Russ.).
53. Avetisov S.E., Polunin G.S., Sheremet N.L., Makarov I.A., Fedorov A.A., Karpova O.Ye., Muranov K.O., Dizhevskaya A.K., Soustov L.V., Chelnokov E.V., Bityurin N.M., Sapogova N.V., Nemov V.V., Boldyrev A.A., Ostrovskiy M.A. [Chaperon-like anti-cataract antiaggregant agents of lens crystallins searching. Report 4. Study of di- and tetrapeptides mixture effect on the «prolonged» rat model of UV-induced cataract]. Poisk shaperonopodobnykh antikataraktal'nykh preparatov-antiagregantov kristallinov khristalika glaza. Soobshchenie 4. Izuichenie vozdeystviya smesi diitetrapeptidov na «prolongirovanny» modeli uf-indutsirovannoy katarakty u krys. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2008; 124 (2): 12-6. (in Russ.).
54. Avetisov S.E., Polunin G.S., Sheremet N.L., Muranov K.O., Makarov I.A., Fedorov A.A., Karpova O.E., Ostrovskiy M.A. [Chaperon-like anti-cataract antiaggregant agents of lens crystallins searching. Report 3. Dynamic follow-up of cataractogenesis on the prolonged rat model of UV-induced cataract]. Poisk shaperonopodobnykh antikataraktal'nykh preparatov-antiagregantov kristallinov khristalika glaza. Soobshchenie 3. Vozmozhnosti dinamicheskogo nablyudeniya za protsessami kataraktogeneza na «prolongirovanny» modeli UF-indutsirovannoy katarakty u krys. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2008; 124 (2): 8-12. (in Russ.).
55. Roberts M.D., Liang Y., Sigal I.A., Grimm J., Reynaud J., Bellezza A., Burgoyne C.F., Downs J.C. Correlation between local stress and strain and lamina cribrosa connective tissue volume fraction in normal monkey eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (1): 295-307.
56. Yan D.B., Coloma F.M., Metheerairut A., Trope G.E., Heathcote J.G., Ethier C.R. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *Br. J. Ophthalmol.* 1994; 78 (8): 643-648.
57. Jonas J.B., Berenshtein E., Holbach L. Lamina cribrosa thickness and spatial relationships between intraocular space and cerebrospinal fluid space in highly myopic eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45 (8): 2660-2665.
58. Sigal I.A., Wang B., Strouthidis N.G., Akagi T., Girard M.J. Recent advances in OCT imaging of the lamina cribrosa. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (2): 34-39.
59. Foin N., Mari J.M., Nijjer S., Sen S., Petraco R., Ghione M., Di Mario C., Davies J.E., Girard M.J. Intracoronary imaging using attenuation-compensated optical coherence tomography allows better visualization of coronary artery diseases. *Cardiovasc. Med.* 2013; 14 (3): 139-143.
60. Sredar N., Ivers K.M., Queener H.M., Zouridakis G., Porter J. 3 D modeling to characterize lamina cribrosa surface and pore geometries using in vivo images from normal and glaucomatous eyes. *Biomed. Opt. Express*. 2013; 4 (7): 1153-1165.

 **СИГНИЦЕФ®**
левофлоксацин 0,5%

**ТОЧНО
В ЦЕЛЬ**



РУДСР-009882/09

КУРС ЛЕЧЕНИЯ 5 ДНЕЙ

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

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников


SENTISS

Морфо-функциональные критерии в оценке эффективности нейропротекторной терапии при глаукомной оптической нейропатии

Цзинь Дань

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11 А, 119021, Россия, Москва,

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 16–23

Данная статья обосновывает применение электрофизиологических методов исследования для выявления ранних глаукомных изменений, глаз с риском прогрессирования и объективных улучшений на фоне нейропротекторного лечения. Описаны основные патогенетические этапы глаукомного процесса, патогенез и многофакторность глаукомной оптической нейропатии (ГОН). Рассмотрены главные пусковые факторы ГОН – механический и сосудистый. Освещены принципы нейропротекторной терапии и группы нейропротекторных препаратов, действие прямых и непрямых нейропротекторов. Дано обоснование измерения уровня роговично-компенсированного ВГД для подбора нейропротекторной терапии и контроля ее эффективности. Подробно рассказано об основных средствах нейропротекторной терапии глаукомы (агонисты NMDA-рецепторов, антиоксиданты, пептиды и блокаторы кальциевых каналов). Приведено описание структурных и функциональных повреждений при глаукоме и методов их выявления. Более подробно рассказано о дефектах полей зрения при глаукоме и их частотности, а также о наиболее информативных и специфичных исследованиях для их выявления. Дана сравнительная характеристика конфокальной лазерной офтальмоскопии, оптической когерентной томографии и сканирующей лазерной поляриметрии как ведущих методик, позволяющих исследовать диск зрительного нерва и слой нервных волокон сетчатки с целью диагностики и мониторинга глаукомы, подозрения на данное заболевание и офтальмогипертензии. Отдельно упомянуты психофизические методы исследования и описываются три наиболее чувствительных и специфичных для ГОН электрофизиологических метода исследования: паттерн-электроретинография, мультифокальная электроретинография и мультифокальные зрительные вызванные потенциалы.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: глаукома, электрофизиологические методы исследования, нейропротекторная терапия, конфокальная лазерная офтальмоскопия, оптическая когерентная томография, сканирующая лазерная поляриметрия, паттерн-электроретинография, мультифокальная электроретинография, мультифокальные зрительные вызванные потенциалы.

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

ENGLISH

Morphological functional criteria of neuroprotective therapy efficacy in glaucomatous optic neuropathy

Tszin Dan

Scientific Research Institute of Eye Diseases, 11 A, Rossolimo Str. Moscow, Russia, 119021

SUMMARY

Electrophysiological tests may be used to detect early glaucomatous changes and glaucoma progression risk and to monitor treatment efficacy. Most important pathogenic aspects of glaucomatous process, pathogenesis and multifactorial nature of glaucomatous optic neuropathy are described. Major triggers of glaucomatous optic neuropathy are mechanical and vascular. Principles of neuroprotective therapy, neuroprotective drugs, and mechanisms of action of direct and indirect neuroprotective agents are presented. IOPcc is a basis for neuroprotective therapy selection and its efficacy monitoring. Amongst neuroprotective drugs, NMDA agonists, antioxidants, peptides, and calcium channel blockers are of special importance. Structural damage and functional deficiency (e.g., visual field loss) in glaucoma and the most informative and accurate methods of their detection are characterized. Confocal laser microscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry are compared. These techniques are used to study optic nerve head and retinal nerve fiber layer. They are proposed as diagnostic and monitoring tools for glaucoma, glaucoma suspicion, and ocular

hypertension. The most sensitive and specific electrophysiological tests for glaucomatous optic neuropathy are pattern electroretinography, multifocal electroretinography, and multifocal visually evoked potentials.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: glaucoma, electrophysiological studies, neuroprotection, confocal laser microscopy, optic coherence tomography, scanning laser polarimetry, pattern electroretinogram, multifocal electroretinogram, multifocal visual evoked potentials.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 16–23

Под глаукомной оптической нейропатией (ГОН) подразумевают нарушения в глубоких слоях сетчатки, где расположены ганглиозные клетки и их аксоны, составляющие зрительный нерв, которые приводят к специфическим функциональным нарушениям [1, 2].

Считается, что патогенетические этапы глаукомного процесса включают в себя [3, 4]:

- нарушение оттока водянистой влаги из передней камеры глаза;
- превышение толерантного уровня внутриглазного давления (ВГД);
- ухудшение микроциркуляции в тканях глаза и развитие гипоксии и ишемии тканей диска зрительного нерва (ДЗН);
- ущемление волокон зрительного нерва в деформированной решетчатой пластинке склеры;
- апоптоз ганглиозных клеток сетчатки, в том числе из-за нарушения аксоплазматического тока в нервных волокнах;
- развитие ГОН с повреждением зрительного нерва и сетчатки.

Периодическое или постоянное повышение офтальмотонуса — один из основных факторов развития ГОН и основная «мишень» в лечении глаукомы. Однако в последнее время ВГД отводится роль лишь одного из факторов риска развития глаукомы.

Многие авторы указывают на полиэтиологичность данного заболевания [5, 6]. В настоящее время доказано, что глаукома развивается в результате сочетанного действия различных факторов риска [2, 7-15]. Среди них есть как индивидуально обусловленные и неконтролируемые (возраст, наследственность, малая толщина роговицы в центральной зоне и др.), так и те, на которые можно воздействовать (низкое глазное перфузионное давление, применение препаратов агонистов альфа-адренорецепторов и блокаторов кальциевых каналов и др.).

Главными пусковыми факторами ГОН служат механический и сосудистый. Реализация действия этих факторов осуществляется через метаболические процессы, которым в настоящее время отводится ключевая роль в патогенезе ГОН. Повреждение клеток запускает каскад метаболических реакций, что, в свою очередь, приводит к усугублению повреждения и прогрессированию процесса [2].

Механическим фактором служит деформация решетчатой пластинки склеры с ущемлением в ее отверстиях пучков нервных волокон, питающих их сосудов и нейроглии. Это может происходить как при повышении ВГД, так и на фоне нормального офтальмотонуса, что подтверждается биомеханической концепцией профессора В.В. Волкова. Деформация решетчатой пластинки склеры при нормальном офтальмотонусе развивается на фоне сниженного ликворного и тканевого давления в ретробульбарном отделе зрительного нерва, в результате чего градиент давления увеличивается, и пластинка прогибается [16].

Повреждение аксонов ганглиозных клеток и питающих их сосудов приводит к выбросу активных веществ, потенцирующих развитие процесса, — глутамата, трансформирующего фактора роста (ТФР) β , эндотелина-1, продуктов перекисного окисления липидов, оксида азота, фактора некроза опухолей (ФНО) α и т. д. [17, 18].

Нарушение регуляции кровообращения в результате ущемления нервных волокон и сосудов и гипоксии ДЗН приводит к его диффузному или очаговому повреждению. Кроме того, с возрастом отмечается снижение кровотока в сосудах ДЗН, ослабевают деятельность сердца, уменьшается пульсовое давление, появляются атеросклеротические изменения в артериальных сосудах, в том числе и в сосудах глаза. Это приводит к уменьшению кровотока в микроциркуляторном русле глазного яблока. К сосудистым факторам риска глаукомы относят возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертония, прием гипотензивных препаратов с возможными моментами ночной гипотонии, микроциркуляторные нарушения при сахарном диабете и гипертиреозе [19-21].

Нарушения микроциркуляции приводят к ишемии и реперфузии, усилению генерации свободных радикалов, активации металлопротеаз. Свободные радикалы кислорода и его активные формы, такие как супероксид-анион, гидроксильный радикал и оксид азота (NO), оказывают цитотоксическое действие на сетчатку и зрительный нерв.

Среди причин гибели ганглиозных клеток сетчатки выделяют несколько основных факторов [4, 22]:

- дефицит нейротрофинов вследствие блокады ретроградного аксонального транспорта;

- глутаматная токсичность;
- свободнорадикальное повреждение;
- нейротоксичность, обусловленная оксидом азота;
- апоптоз.

ПРИНЦИПЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ

Рассматривая глаукому как многофакторное заболевание, нельзя недооценивать роль методов лечения, направленных на восстановление нарушенного метаболизма зрительного нерва и сетчатки, которые приобретают первостепенное значение при стойкой нормализации офтальмотонуса.

Под нейропротекцией при глаукоме подразумевают защиту нейронов сетчатки и нервных волокон зрительного нерва от повреждающего действия патогенетических агентов. Лечение ГОН должно включать коррекцию метаболизма, устранение или уменьшение гипоксии глаза, использование цито- и нейропротекторов для сохранения клеток как в переднем отрезке глаза, так и в сетчатке, а также лечение сопутствующих заболеваний, которые оказывают неблагоприятное влияние на течение глаукомного процесса (сахарный диабет, гипотиреоз, сердечно-сосудистые заболевания, миопия) [1, 2, 22].

Существуют препараты с прямым и опосредованным нейропротекторным действием. Прямые нейропротекторы подразделяются на первичные и вторичные. К первичным нейропротекторам относят препараты, действие которых направлено на прерывание самых ранних процессов глутамат-кальциевого каскада (блокаторы кальциевых и глутаматных каналов — глицин, коринфар). Вторичные нейропротекторы также обладают прямым нейропротекторным действием, однако их действие направлено на прерывание отсроченных механизмов гибели нейронов. К препаратам этой группы относятся антиоксиданты, блокаторы NO-синтазы, нейропептиды, пептидные биорегуляторы, ноотропы [23].

В офтальмологии не прямое нейропротекторное действие проявляется в эффективном снижении повышенного ВГД — основного фактора риска при глаукоме. С этим сопряжены две проблемы, связанные с тонометрией: погрешность из-за биомеханических особенностей фиброзной оболочки глаза и необходимость определения толерантного уровня офтальмотонуса по причине индивидуальной устойчивости зрительного нерва и волокон сетчатки [16, 24-27].

Относительно точное определение истинного ВГД возможно только методом прямой (манометрической) тонометрии с катетеризацией передней камеры глаза, которая из-за инвазивности не применяется в клинической практике. Прочие методы регистрируют показатель тонометрии, или тонометрическое ВГД.

Биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза в большей степени влияют на погрешность оп-

ределения ВГД при тонометрии. Современные прижизненные методы исследования биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза основаны на оценке изменения ее формы в ответ на какое-либо механическое воздействие, которое может осуществляться путем аппланации или импрессии роговицы. Для простоты понимания фиброзную оболочку, легко поддающуюся деформации, можно назвать «мягкой», а более устойчивую к изменению формы — «жесткой». При измерении ВГД у пациента с мягкой фиброзной оболочкой показатель тонометрии ниже истинного офтальмотонуса. При жесткой фиброзной оболочке результаты измерения традиционными способами оказываются завышенными [28].

Современные исследования по тонометрии направлены на создание способов быстрого, точного и не зависящего от биомеханических свойств глаза определения истинного офтальмотонуса. В настоящее время существует два метода, в которых используются различные подходы: двунаправленная аппланация роговицы (прибор Ocular Response Analyzer/ORА и тонометр Reichert 7 CR) и эластотонметрия тонометром Маклакова грузами массой 5, 10 и 15 г. Эти методы позволяют определять ВГД с учетом биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза [29, 30].

Поэтому для проведения нейропротекторного лечения и контроля его эффективности необходимо контролировать именно уровень роговично-компенсированного ВГД. Кроме того, в ряде работ предложены коэффициенты, характеризующие напряжение фиброзной оболочки глаза и состояние биомеханической компенсации офтальмотонуса. Авторы указывают на корреляцию этих коэффициентов с морфо-функциональными изменениями при глаукоме [31]. Данный подход может быть использован для определения толерантного уровня ВГД.

Основными средствами нейропротекторной терапии глаукомы, применяемыми при нормализации ВГД, являются [32]:

- агонисты NMDA-рецепторов;
- антиоксиданты;
- пептидные препараты;
- блокаторы кальциевых каналов.

Кроме того, дополнительным нейропротекторным действием обладают гипотензивные препараты местного действия, применяемые при глаукоме [32, 33].

Антагонисты NMDA-рецепторов (мемантин, бис-7-такрин, флупиртин, рилузол, декстрометорфан) оказывают модулирующее действие на глутаматергическую систему, подавляют активацию NMDA-рецепторов или снижают высвобождение глутамата и препятствуют развитию феномена эксайтотоксичности.

К группе антиоксидантов относятся препараты различной химической структуры, влияющие на различные процессы в тканях глаза.

Супероксиддисмутаза — фермент антиоксидантной системы, который катализирует захват супероксидного анион-радикала с образованием кислорода и перекиси водорода. Он оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие и тормозит развитие процессов дегенерации в трабекулярной ткани и волокнах зрительного нерва.

Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) непосредственно защищает нейроны сетчатки и волокна зрительного нерва за счет блокирования прямых факторов повреждения клеток, вызывающих увеличение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и свободных радикалов, ионов кальция и ацидоз. Механизм действия мексидола опосредован антиоксидантным и мембранотропным эффектами, способностью уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [34].

Пентагидроксипентилнафтохинон (гистохром) стабилизирует клеточные мембраны за счет взаимодействия с активными формами кислорода и свободными радикалами, проявляет свойства хелатора металлов переменной валентности, снижает уровень продуктов перекисного окисления липидов.

Эмоксипин (3-окси-6-метил-2-этил-пиридина гидрохлорид) является ингибитором гидроксильных радикалов, первичных и вторичных радикалов пептидов и ингибитором кальций-независимой фосфодиэстеразы. Препарат благоприятно влияет на энергетический обмен в тканях, тормозит гликолитические процессы и уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Коэнзим Q10 (CoQ10) является важным компонентом митохондриальной электронно-транспортной цепи, потенцирующим выработку энергии на преодоление последствий избытка глутамата, ингибирует некоторые факторы транскрипции, отвечающие за развитие воспалительных и аутоиммунных заболеваний, и ингибирует механизм открытия митохондриальных пор, участвующий в реализации гибели клетки.

Витамин E (α-токоферол) является основным источником жирорастворимых антиоксидантов в клетках и обладает вазорегуляторной активностью.

Перспективным может оказаться использование мелатонина, имеющего антиоксидантные свойства и снижающего степень глутамат-опосредованной эксайтотоксичности.

Природный антиоксидант Гинкго Билоба обладает способностью повышать устойчивость ганглиозных клеток сетчатки в экспериментальных условиях, причем этот эффект носит дозозависимый характер. Точный механизм действия препарата не изучен.

Пептидные препараты влияют на регуляцию физиологических реакций организма.

Ретиналамин уменьшает деструктивные изменения в пигментном эпителии сетчатки при различных формах дегенерации, регулирует внутриклеточный белковый синтез в клетках сетчатки и пигментного эпителия, модулирует активность клеточных элементов сетчатки, улучшает эффективность функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов при развитии патологических процессов. Препарат влияет на метаболизм и предотвращает окислительный стресс и эксайтотоксичность, в конечном итоге предупреждая гибель клетки (апоптоз) [35, 36].

Кортексин обладает тропным действием в отношении коры головного мозга. Он регулирует процессы метаболизма нейромедиаторов и перекисного окисления липидов в коре головного мозга, зрительном нерве и нейронах сетчатки, оказывает нейропротекторное и ноотропное действие, воздействует на волокна зрительного нерва и запускает механизмы саморегуляции в нейронах сетчатки, способствует восстановлению биоэлектрической активности головного мозга, повышает активность ферментов антиоксидантной защиты [37].

Семакс характеризуется ноотропными свойствами, повышая пластичность и выживаемость нейронов сетчатки, что нормализует их функции даже в условиях гипоксии. Кроме того, препарат уменьшает интенсивность местного воспаления и отека ткани сетчатки и волокон зрительного нерва [38, 39].

Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил) обеспечивают нейропротекцию за счет улучшения кровообращения в ганглионарном слое сетчатки, а также нормализуют метаболизм глутамата, восстанавливая гомеостаз в ДЗН [40]. Однако основным терапевтическим эффектом данных препаратов является расширение периферических (в основном артериальных) сосудов и снижение артериального давления, что может приводить к уменьшению перфузии зрительного нерва и сетчатки, усугубляя течение ГОН.

МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Повреждения при глаукоме могут быть разделены на две группы: структурные и функциональные. Структурные аномалии проявляются повреждением зрительного нерва и волокон сетчатки, выявляемыми при офтальмоскопии и томографии сетчатки. Функциональные аномалии могут быть определены с помощью различных психофизических исследований. Наиболее часто применяемым методом является периметрия. Стоит сразу отметить, что результаты функциональных исследований находятся в тесной корреляции со структурными изменениями.

Изменения полей зрения при глаукоме могут быть многообразны, однако принято выделять основные симптомы, на которые обращают внимание при диагностике заболевания и последующем наблюдении. Та-

кими периметрическими симптомами являются генерализованная депрессия, скотомы, назальная ступенька, расширение слепого пятна. Локализация наиболее чувствительных участков (фокальных дефектов) при глаукоме обусловлена поражением отдельных пучков нервных волокон на глазном дне. Поражение одного или нескольких таких пучков приводит к появлению скотом в поле зрения. При глаукоме наиболее уязвимы дуговые волокна, идущие к зрительному нерву от парацентральных отделов сетчатки. Поэтому среди скотом особо стоит отметить парацентральные скотомы и дугообразную скотому в зоне примерно 10-20° от точки фиксации (зоне Бьеррума).

По данным J. Flammer, частота выявления дефектов поля зрения при глаукоме может быть представлена следующим образом [41]:

- диффузное снижение чувствительности — 55%;
- верхняя дугообразная скотома — 45%;
- верхняя назальная ступенька — 22%;
- нижняя дугообразная скотома — 12%;
- нижняя назальная ступенька (выступ) — 12%;
- периферические сужения — 7%;
- расширение слепого пятна — 5%;
- секторальный височный дефект — 4%.

Доказано, что первые клинически определяемые изменения поля зрения у больных с глаукомой наблюдаются при потере около 20% нервных волокон ДЗН.

«Золотым стандартом» компьютерной автоматизированной периметрии во всем мире считаются исследования на анализаторе поля зрения Humphrey. Наиболее информативными и специфичными при глаукоме являются:

- тест 30-2, включающий исследование 76 точек центрального поля зрения, расположенных в пределах 30° от точки фиксации с шагом в 4°;
- тест по Армали: предъявление 102 стимулов в зоне 24° от точки фиксации и в узком носовом секторе поля зрения к периферии до 60° (иногда зону проверки ограничивают только центральным полем и к носу до 35°);
- тест для выявления назальной ступеньки по основным 12 точками, окружающим назальный горизонтальный меридиан в зоне от 30° до 50°, и 2 контрольных точкам в темпоральной области.

Для оценки прогрессирования дефектов поля зрения используется ряд критериев, позволяющих проанализировать динамику глаукомного процесса и дать оценку прогрессирования ГОН [42]. Использование данных показателей перспективно для оценки эффективности нейропротекторной терапии.

Исследования ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки в настоящее время широко используются в диагностике и мониторинге пациентов с глаукомой, подозрением на данное заболевание и офтальмогипертензией. Эти методики позволяют выявить потерю во-

лкон зрительного нерва, документировать состояние ДЗН и сравнивать его в динамике. Для исследования используются три основных метода: конфокальная лазерная офтальмоскопия оптическая когерентная томография и сканирующая лазерная поляриметрия. Чувствительность и информативность данных методов различна, но ни один из них не может рассматриваться в качестве единственного для диагностики глаукомы.

Конфокальная лазерная офтальмоскопия, реализованная в приборах Heidelberg Retina Tomograph (Heidelberg Engineering, Германия), использует отражение пучка диодного лазера с длиной волны 670 нм для исследования ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Зона исследования захватывает 15° с разрешением 384×384 пикселей. Границы диска ДЗН задаются оператором, что зачастую определяет качество исследования. В результате анализируются 22 параметра ДЗН и перипапиллярной сетчатки. Наиболее важные из них касаются объемных значений невральное ободка и экскавации ДЗН. Далее по значимости следуют площади нейроретинального пояса и экскавации. Учитывается также форма экскавации, средняя толщина слоя нервных волокон перипапиллярной сетчатки. Метод отличается высокой чувствительностью (62-87%) и специфичностью (80-96%) при глаукоме [43]. Динамическое сравнение проводится автоматически с помощью программного обеспечения, что позволяет выявлять минимальные изменения при прогрессировании нейропатии.

Метод сканирующей лазерной поляриметрии (прибор GDx-VCC, Carl Zeiss Meditec, Германия) используется для определения толщины слоя нервных волокон. При взаимодействии поляризованного лазерного луча (длина волны 820 нм) со структурированной определенной поверхностью, например, слоем аксонов, возникает эффект двойного лучепреломления. Возникают лучи, оси поляризации которых располагаются перпендикулярно друг другу. Скорость прохождения этих двух световых лучей неодинакова, свет проходит через одну плоскость поляризации медленнее, чем через другую (эффект замедления). Программное обеспечение позволяет вычислить толщину слоя нервных волокон по величине замедления и построить графическое изображение, характеризующее исследуемый объект.

Прибор дает возможность сравнивать полученные результаты с аналогичными параметрами в здоровой популяции, что существенно повышает специфичность метода [44, 45]. Однако вариабельность толщины слоя нервных волокон сетчатки в здоровой популяции велика, поскольку в норме количество аксонов составляет от 700 тыс. до 1,5 миллионов [46]. Поэтому наряду с толщиной слоя нервных волокон учитывается их распределение по секторам, что позволяет выявлять ран-

нее поражение аксонов в специфической для глаукомы локализации. Недавние исследования показали высокую корреляцию результатов сканирующей лазерной поляриметрии с данными стандартной автоматической периметрии [47] и когерентной томографии.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет получать послойное изображение структур сетчатки в виде среза с высоким разрешением (до 10 мкм) [48]. Данный метод использует низко-когерентный луч, позволяющий получить двухмерное изображение сетчатки. По сути, метод является аналогом ультразвукового В-сканирования с той лишь разницей, что вместо ультразвука используется световой луч с длиной волны 840 нм. Луч, посылаемый в глаз, отражается от сетчатки, причем степень этого отражения зависит от плотности и толщины ткани, а также от расстояния, на котором находится отражающая структура от источника света. Использование второго — рефлектирующего — луча обеспечивает высокую разрешающую способность данного метода, который сравнивают с прижизненным гистологическим исследованием сетчатки. ОКТ дает представление о толщине слоя нервных волокон сетчатки и глубине экскавации ДЗН по секторам [49]. В ряде исследований продемонстрирована высокая корреляция результатов, полученных при обследовании больных глаукомой методом ОКТ, с данными компьютерной периметрии и конфокальной офтальмоскопии [50-52].

Результаты сканирования представлены такими параметрами, как площадь ДЗН и нейроретинального пояска, объем экскавации, различные соотношения (отношение площади экскавации к площади ДЗН) и т.д. Подобно другим методам, рассмотренным выше, в ОКТ осуществляется сравнение результатов, полученных у конкретного больного, с аналогичными параметрами в здоровой популяции для диагностики и в динамике для мониторинга ГОН.

Психофизические методы исследования позволяют избирательно и объективно оценить функции различных каналов зрительной системы (яркостных, цветовых, контрастных и т.д.), нарушение которых и определяет симптом, в той или иной степени специфичный для глаукомы и проявляющийся на разных стадиях патологического процесса [53]. Электрофизиологические методы исследования дают возможность объективно и с большой точностью оценить функциональное состояние различных отделов зрительного анализатора [54]. Наиболее чувствительными и специфичными для ГОН являются три метода: паттерн-электроретинография (ПЭРГ), мультифокальная электроретинография (МЭРГ) и мультифокальные зрительные вызванные потенциалы (МЗВП).

ПЭРГ, вызываемая структурированным стимулом в виде полосчатого или шахматного поля при временном его изменении, отражает функцию контрастной

чувствительности. Она создается в основном за счет ганглиозных клеток и отражает биоэлектрическую активность внутренних слоев сетчатки. При низкой частоте стимула (1-3 Гц) регистрируется преходящая, транзиторная (transient) ПЭРГ, при более высоких пространственных частотах записывается ПЭРГ устойчивого состояния (steady-state), отражающая суммарную, результирующую активность только нейрональных элементов сетчатки (ганглиозного слоя), не опосредованную глией. При обследовании пациентов с патологией зрительного нерва установлено, что отрицательная часть сигнала ПЭРГ приходит от ганглиозных клеток, а положительная — от амакриновых, биполярных и других клеток внутренних слоев сетчатки. Доказано, что изменения, выявляемые при данном исследовании, коррелируют с потерей ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме. Однако эта методика в большей степени подходит для выявления ранних диффузных повреждений ганглиозных клеток, чем их локальных поражений. При глаукоме снижена амплитуда сигнала ПЭРГ. Кроме того, снижение амплитуды было зарегистрировано у некоторых пациентов с офтальмогипертензией и у пациентов с глаукомоподобными изменениями зрительного нерва (препериметрическая глаукома). В одном из ретроспективных исследований максимальная амплитуда была снижена в 87% случаев подтвержденной открытоугольной глаукомы и в 57% случаев офтальмогипертензии. Изменения, выявляемые с помощью ПЭРГ, количественно коррелировали с площадью нейроретинального пояска (по данным ретинотомографии) и светочувствительностью сетчатки (по данным пороговой периметрии). В ходе проспективного исследования на 150 глаукомных глазах Байер и Эрп показали, что сочетание ПЭРГ и коротковолновой периметрии в 88% случаев позволяет прогнозировать прогрессирование ГОН. В ряде клинических исследований методика использовалась для контроля эффективности лечения глаукомы. Изменения ПЭРГ на фоне терапии в сравнении с контрольной группой позволяют говорить о большей чувствительности данного метода, чем статической периметрии, для выявления небольших положительных изменений.

Суттр и Хар выявили возможность определения дисфункции ганглиозных клеток сетчатки, подтвержденной морфологическими исследованиями, с помощью мультифокальной ЭРГ. Продemonстрировано четкое различие результатов мультифокальной ЭРГ между нормальными и глаукомными глазами, причем результаты данной методики коррелировали с толщиной слоя нервных волокон сетчатки. Также доказана эффективность мультифокальной ЭРГ и мультифокальных зрительных вызванных потенциалов в качестве методов мониторинга состояния ганглиозных клеток сетчатки и зрительного нерва на фоне нейропротекторного лечения.

Исследование зрительных вызванных потенциалов базируется на принципе электроэнцефалографии. Проводится считывание слабых электрических сигналов от зрительной коры с помощью кожных электродов, накладываемых на затылочную область. Как и ЭРГ, вызванные потенциалы позволяют определить поражение различных структур зрительного анализатора — от сетчатки до зрительной коры. При нарушениях в сетчатке или нарушениях проведения сигнала от зрительного нерва к коре амплитуда сигнала будет снижена. При нарушении функции зрительного нерва (как при демиелинизирующих заболеваниях) возникает задержка сигнала и увеличивается латентность. Стимуляция различных частей поля зрения с помощью мультифокальных псевдослучайных альтернирующих паттернов продемонстрировала потерю сигнала в зонах скотом, обнаруженных при периметрии. Выявлена прямая взаимосвязь между степенью изменения мультифокальных потенциалов и глубиной и распространенностью периметрических дефектов, которая, в свою очередь, коррелировала с предполагаемой потерей ганглиозных клеток сетчатки. По данным Грэхэма

и соавт., на глазах с глаукомой изменение амплитуды и латентности МЗВП в центральном поле зрения (25°) соответствовали дефектам в поле зрения. Также имела место асимметрия амплитуды и латентности в глазах с ранним асимметричным глаукомным дефектом. Клистернер и Грэхэм показали, что МЗВП могут быть использованы у пациентов с глаукомой и подозрением на данное заболевание. Другие исследования также подтвердили, что чувствительность МЗВП для выявления ранних глаукомных изменений выше, чем у стандартной пороговой периметрии. Так, чувствительность МЗВП при глаукоме составляет 97,5%, а при ранней глаукоме — до 95% (чувствительность компьютерной периметрии не превышает 92%). Специфичность метода также была выше в сравнении с периметрией.

Таким образом, применение электрофизиологических методов перспективно для выявления ранних глаукомных изменений, выявления глаз с риском прогрессирования и в качестве объективного метода выявления улучшений на фоне нейропротекторного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Kuryshva N.I. [Glaucomatous optic neuropathy]. *Glaukonnaja opticheskaja nejropatija*. Moscow, MEDpress-inform; 2006. (in Russ.).
- Nesterov A.P. [Glaucoma]. *Glaukoma*. Moscow, MIA, 2008. (in Russ.).
- Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroev V.V., Takhchidi Kh.P. [Ophthalmology: National guidelines]. *Oftalmologija: Nacional'noe rukovodstvo*. Moscow, GEOTAR-Media, 2008. (in Russ.).
- Schacknow P.N., Samples J.R. *The glaucoma book: a practical, evidence-based approach to patient care*. New York, Springer; 2010.
- Fedorov S.N., Ivashina A.I., Mihaylova G.D. [Pathogenesis and treatment of glaucoma]. *Voprosy patogeneza i lechenija glaukomy*. Moscow, 1981. (in Russ.).
- Nesterov A.P., Cherkasova I.N. [The role of risk factors in open-angle glaucoma diagnostics]. Rol' faktorov riska pri diagnostike otkrytougol'noj glaukomy. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 1987; 103 (5): 18-20. (in Russ.).
- Boland M.V., Quigley H.A. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. *J. Glaucoma*. 2007; 16 (4): 406-418.
- Coleman A.L., Miglior S. Risk factors for glaucoma onset and progression. *Surv. Ophthalmol*. 2008; 53 (1): 3-10.
- De Moraes C.G., Juthani V.J., Liebmann J.M., Teng C.C., Tello C, Susanna R.Jr., Ritch R. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch. Ophthalmol*. 2011; 129 (5): 562-568.
- Ekstrom C. Risk factors for incident open-angle glaucoma: a population-based 20-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2012; 90 (4): 316-321.
- Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A., Honkanen R., Nemesure B., Group BES. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008; 115 (1): 85-93.
- Topouzis F., Wilson M.R., Harris A., Founti P., Yu F., Anastasopoulos E., Pappas T., Koskosas A., Salonikiou A., Coleman A.L. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki Eye Study. *Am.J. Ophthalmol*. 2011; 152 (2): 219-228.
- Yanagi M., Kawasaki R., Wang J.J., Wong T.Y., Crowston J., Kiuchi Y. Vascular risk factors in glaucoma: a review. *Clin. Ex. Ophthalmol*. 2011; 39 (3): 252-258.
- Volkov V.V. [Open angle glaucoma]. *Otkrytougol'naja glaukoma*. Moscow, MIA, 2008. (in Russ.).
- Shmyreva V.F. [Risk factors and target pressure in glaucomatous optic neuropathy]. Faktory riska i celevoe vnutriglaznoe davlenie pri glaukonnnoj opticheskoy nejropatii. [Glaucoma: reality and perspective: collection of scientific papers] *Glaukoma: real'nost' i perspektivy: sb. nauch. statei*. Moscow, 2008. (in Russ.).
- Volkov V.V. [Glaucoma with pseudo-normal intraocular pressure]. *Glaukoma pri psevdonormal'nom davlenii*. Moscow, Medicine, 2001. (in Russ.).
- Nucci C., Tartaglione R., Rombola L., Morrone L.A., Fazzi E., Bagetta G. Neurochemical evidence to implicate elevated glutamate in the mechanisms of high intraocular pressure (IOP) – induced retinal ganglion cell death in rat. *Neurotoxicology*. 2005; 26 (5): 935-941.
- Sharma S.C. Cell death in glaucoma. *Arch.Soc. Esp. Oftalmol*. 2000; 75 (3): 141-2.
- Krasnov M.M. [Intraocular blood flow]. O vnutriglaznom krovoobrashhenii pri glaukome. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 1997; 113 (5): 5-7. (in Russ.).
- Kugoeva E.E., Podgornaja N.N., Sherstneva L.V. [Eye hemodynamics and somatic status research in patients with primary open angle glaucoma]. Izuchenie gemodinamiki glaza i obshhesomaticheskogo statusa bol'nyh s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii* 2000; 116 (4): 26-27. (in Russ.).
- Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Stratonnikov A.A., Savel'eva T. A., Shevchik S.A., Ryabova A.A. [The research of metabolism of the anterior eye segment according to hemoglobin oxygenation levels in the venous bed in patients with primary open angle glaucoma]. Issledovanie metabolizma tkanej perednego otrezka glaza po urovnju oksigenacii gemoglobina v venoznom rusle pri pervichnoj otkrytougol'noj glaukome. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2008; 3: 3-10. (in Russ.).
- Egorov E.A., Egorov A.E., Brezhnev A.Yu. [Modern aspects of glaucoma neuroprotective treatment]. *Sovremennye aspekty nejroprotektornoj terapii glaukomy*. Moscow, April, 2014. (in Russ.).
- Shields M.B., Tombran-Tink J., Barnstable C.J. *Mechanisms of the glaucomas: disease processes and therapeutic modalities*. Totowa, NJ: Humana Press: Springer distributor; 2008.
- Avetisov S.E., Bubnova I.A., Petrov S.Yu., Antonov A.A. [The role of corneal resistance factor, defined by means of bidirectional pneumoapplanation, in tonometry assessment]. Znachenie faktora rezistentnosti rogovicy, opredeljaemogo metodom dvunapravlennoj pnevmoapplanacii, v traktovke rezul'tatov tonometrii. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2012 (1): 12-15. (in Russ.).
- Akopyan A.I., Elichev V.P., Iomdina E.N. [The role of biomechanical properties of the eye in the assessment of the progression of glaucoma, myopia and combined pathology]. Cennost' biomehanicheskikh parametrov glaza v traktovke razvitiya glaukomy, miopii i sochetannoj patologii. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2008; 1: 9-14. (in Russ.).
- Vodovozov A.M., Boriskina M.G. [True target pressure in patients with glaucoma,

- ocular hypertension and normal-pressure glaucoma]. Istinnoe tolerantnoe vnutriglaznoe davlenie pri glaukome, glaznoj gipertenzii i glaukome s nizkim davleniem. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 1989; 105 (1): 5-7. (in Russ.).
27. Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A., Mazurova Yu.V., Ryzhkova E.G., Antonov A.A., Tatevosyan A.A. [New screening method of defining target pressure]. Novyj skringingovyj metod opredelenija tolerant-nogo vnutriglaznogo davlenija. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2007; 5: 3-7. (in Russ.).
 28. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Petrov S.Yu., Antonov A.A., Reshnikova V.S. [Specific of the biomechanics properties of the fibrous layer of the eye in patients with primary open-angle glaucoma]. Osobennosti biomehanicheskikh svoystv fibroznoj obolochki glaza pri pervichnoj otkrytougol'noj glaukome. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2012; 4: 7-11. (in Russ.).
 29. Erichev V.P., Eremina M.V., Yakubova L.V., Aref'eva Yu.A. [The analyzer of biomechanics properties of the eye in the assessment of viscoelastic properties of the cornea in healthy eyes]. Analizator biomehanicheskikh svoystv glaza v ocenke vjazko-jelasticheskikh svoystv rogovicy v zdorovykh glazah. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2007; 1: 11-15. (in Russ.).
 30. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [Once more on the diagnostic capability of elastotonometry] Eshhe raz o diagnosticheskikh vozmozhnostjakh jela-totonometrii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii* 2008; 5: 19-22. (in Russ.).
 31. Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. [The study of the effect of the corneal biomechanical properties on the intraocular pressure measurement]. Issle-dovanie vliyaniya biomehanicheskikh svoystv rogovicy na pokazateli tonometrii. [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoi akademii medicinskih nauk*. 2009; 29 (4): 30-33. (in Russ.).
 32. Kozlova I.V., Akopyan A.I., Reshnikova V.S. [Administration of Betoftan 0,5% in patients with primary open-angle glaucoma] Primenenie preparata betoftan 0,5% u bol'nykh pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2011; 2: 17-20. (in Russ.).
 33. Kozlova I.V., Akopjan A.I., Reshnikova V.S. [The use of new fixed form of Dorzopt plus in treatment of patients with primary open-angle glaucoma]. Opyt primeneniya novoj fiksirovannoj formy dorzopt pljus v lechenii pacientov s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2012; 2: 50-54. (in Russ.).
 34. Egorov A.E., Obruch B.V., Kasimov E.M. [The use of Mexidol in patients with optic neuropathies]. Primenenie Meksidola u bol'nykh s opticheskimi nejropatijami. [Clinical Ophthalmology]. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2002; 3 (2): 28-31. (in Russ.).
 35. Alekseev V.N., Morozova N.V. [The use of Retinalamin in patients with primary open-angle glaucoma]. Primenenie Retinalamina u bol'nykh s pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2013; 1: 49-52. (in Russ.).
 36. Kamenskih T.G. [Clinical research of parabolbar and subtenon Retinalamin in patients with open-angle glaucoma]. Klinicheskoe issledovanie dejstvija preparata «Retinalamin» u bol'nykh otkrytougol'noj glaukomoj pri parabol'barom i subtenonovom vvedenii. [Clinical Ophthalmology]. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2006; 7 (4): 142-143. (in Russ.).
 37. Erichev V.P., Shamshinova A.M., Lovpache D.N. [Comparative assessment of peptide bioregulators neuroprotective action in patients with various stages of primary open-angle glaucoma]. Sravnitel'naja ocenka nejroprotektornogo dejstvija peptidnykh bioregulyatorov u pacientov s razlichnymi stadijami pervichnoj otkrytougol'noj glaukomy. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2005; 1: 18-24. (in Russ.).
 38. Alekseev I.B., Lomakina O.E., Shinalieva O.N., Alekseeva G.N. [The efficacy of 0,1% Semax as neuroprotective therapy in patients with glaucoma]. Effektivnost' ispol'zovaniya preparata Semaks 0,1% v kachestve nejroprotektornoj terapii u glaukomnykh bol'nykh. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2012; 1: 48-52. (in Russ.).
 39. Kuryshva N.I., Shpak A.A., Iopleva E.E. [Semax in treatment of glaucomatous optic neuropathy in patients with normal range IOP]. «Semaks» v lechenii glaukomatoznoj opticheskoy nejropatii u bol'nykh s normalizovannym oftal'motonusom. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2001; 117 (4): 5-8. (in Russ.).
 40. Efimova M.N., Yakubova L.B. [The effect of calcium channel blockers systemic administration on the field of vision of patients with primary open-angle glaucoma]. Neposredstvennye rezul'taty vliyaniya sistemnogo priema antagonistov kal'cija na polja zrenija bol'nykh pervichnoj otkrytougol'noj glaukomoj s normalizovannym davleniem. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 1994; 82-84. (in Russ.).
 41. Kaiser H.J., Flammer J., Stumpf D. [Significance of the peripheral visual field for diagnosis of glaucoma]. *Klin. Monatsbl. Augenheil.* 1992; 200 (1): 17-20.
 42. Kuroedov A.V., Golubev S.Yu., Shafranov G.V. [The study of morphometric criteria of optic nerve head in the light of modern laser diagnostic methods]. Issle-dovanie morfometricheskikh kriteriev diska zritel'nogo nerva v svete vozmozhnostey sovremennoy lazernoj diagnosticheskoy tekhniki. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2005; 2: 7-18. (in Russ.).
 43. Erichev V.P., Akopyan A.I. [Several correlations between retina tomography parameters]. Nekotorye korrelyacionnye vzaimootnosheniya parametrov retinotomograficheskogo issledovaniya. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2006; 2: 24-28. (in Russ.).
 44. Toth M., Kothly P., Hollo G. Accuracy of scanning laser polarimetry, scanning laser tomography, and their combination in a glaucoma screening trial. *J. Glaucoma*. 2008; 17 (8): 639-646.
 45. Cox T.A. Laser polarimetry in the detection of glaucoma. *Ophthalmology*. 2002; 109 (2): 216-217.
 46. Jonas J.B., Fernandez M.C., Naumann G.O. Glaucomatous optic nerve atrophy in small discs with low cup-to-disc ratios. *Ophthalmology*. 1990; 97 (9): 1211-1215.
 47. Bowd C., Zangwill L.M., Berry C.C., Blumenthal E.Z., Vasile C., Sanchez-Galeana C., Bosworth C.F., Sample P.A., Weinreb R.N. Detecting early glaucoma by assessment of retinal nerve fiber layer thickness and visual function. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42 (9): 1993-2003.
 48. Hougaard J.L., Heijl A., Bengtsson B. Glaucoma detection by Stratus OCT. *J. Glaucoma*. 2007; 16 (3): 302-6.
 49. Shpak A.A., Ogorodnikova S.N. [High resolution three-dimensional optic coherence tomography]. Trehmernaja opticheskaja kogerentnaja tomografija vysokogo razresheniya. [Ophthalmosurgery]. *Oftal'mokhirurgiya*. 2007 (3): 61-65. (in Russ.).
 50. Wheat J.L., Rangaswamy N.V., Harwerth R.S. Correlating RNFL thickness by OCT with perimetric sensitivity in glaucoma patients. *J. Glaucoma*. 2012; 21 (2): 95-101.
 51. Silva F.R., Vidotti V.G., Cremasco F., Dias M., Gomi E.S., Costa V.P. Sensitivity and specificity of machine learning classifiers for glaucoma diagnosis using Spectral Domain OCT and standard automated perimetry. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2013; 76 (3): 170-174.
 52. Cvenkel B., Kontestabile A.S. Correlation between nerve fibre layer thickness measured with spectral domain OCT and visual field in patients with different stages of glaucoma. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011; 249 (4): 575-584.
 53. Shamshinova A.M., Volkov V.V. [Functional diagnostic techniques in ophthalmology]. *Funkcional'nye metody issledovaniya v oftal'mologii*. Moscow, Medicine, 1998. (in Russ.).
 54. Egorova I.V., Shamshinova A.M., Erichev V.P. [Functional studies in glaucoma diagnostics]. Funkcional'nye metody issledovaniya v diagnostike glaukomy. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2001; 117 (6): 38-39. (in Russ.).

Регматогенная отслойка сетчатки: современное состояние проблемы



Т. А. Аванесова

Городская клиническая больница № 15 им. О. М. Филатова, ул. Вешняковская, д. 23, Москва, 111539, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 24–32

Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) – тяжелое заболевание органа зрения, в отсутствие лечения ведущее к слепоте и слабослышанию. Она также является значимой социально-экономической проблемой, поскольку 84% больных с РОС – люди трудоспособного возраста. В обзоре приведены классификации РОС (в том числе применяемая в настоящее время классификация Р. Махемера), обсуждаются факторы риска РОС и ее патогенез в контексте сил, поддерживающих контакт нейрорепителлия и пигментного эпителия (гидростатическое, онкотическое давление и активный транспорт), и сил, способствующих разобщению данных слоев (тракция со стороны стекловидного тела, гравитационные силы и движения глаз). Рассмотрены роль пролиферативной витреоретинопатии в развитии и рецидивах РОС, а также влияние вовлеченности в процесс макулярной области на исход заболевания. Из современных диагностических процедур рассмотрены оптическая когерентная томография, которая позволяет изучать анатомические особенности и выявлять параметры, достоверно влияющие на максимальную скорректированную остроту зрения после операции (дефекты линии сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов (IS/OS), целостность наружной (ELM) и внутренней пограничных мембран (ILM), толщина наружного зернистого слоя (ONLT) и др.), и недостаточно изученная сегодня при РОС флуоресцентная ангиография, вносящая вклад в понимание причин неблагоприятного функционального исхода при анатомически успешном оперативном лечении РОС. Из обширного арсенала методов лечения РОС (разновидности эписклерального пломбирования, баллонирование, пневморетинопексия, витрэктомия с применением различных тампонирующих агентов, криопексия и лазеркоагуляция) наблюдается рост популярности витрэктомии. Рассмотрены причины этого явления, основные преимущества витрэктомии и ее недостатки. Обсуждаются критерии для выбора вида оперативного лечения, приведены данные о частоте успеха различных видов лечения на факичных и артифакичных глазах. Проведено сравнение эффективности витрэктомии с газо-воздушной тампонадой или тампонадой силиконовым маслом. Рассмотрены преимущества бимануальной витрэктомии, обеспечивающей большую скорость работы хирурга в витреальной полости.

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

Ключевые слова: ОКТ, ФАГ, газо-воздушная тампонада, силиконовое масло, витрэктомия, бимануальная хирургия.

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

ENGLISH

Rhegmatogenous retinal detachment: current opinion

T. A. Avanesova

Filatov City Clinical Hospital #15, 23, Veshnyakovskaya Str. Moscow, Russia, 111539

SUMMARY

Rhegmatogenous retinal detachment (RRD) is a severe ocular disorder which requires prompt treatment to prevent low vision and blindness. It is also a significant socio-economic problem as 84% of RDD patients are able-bodied. RRD grading systems (including current Machemer grading system), risk factors, and pathogenesis are reviewed. The role of proliferative vitreoretinopathy in RDD pathogenesis and recurrence is described. Macula involvement determines RDD

outcome. Optical coherence tomography (OCT) provides the study of retina anatomy and the analysis of parameters that affect post-op best corrected visual acuity, i.e., defects of the junction between inner segments and outer segments (IS/OS), the integrity of external (ELM) and internal limiting membrane (ILM), outer nuclear layer thickness (ONLT) etc. Fluorescent angiography allows to understand the reasons for low vision in anatomically successful RDD surgery. Scleral buckling, balloon buckling, pneumatic retinopexy, vitrectomy, cryopexy, and laser coagulation are important tools in surgical armamentarium. In recent years, vitrectomy is growing in popularity for RDD treatment. Criteria for procedure selection and surgical success rate in phakic and pseudophakic eyes are discussed. The outcomes of vitrectomy with air/gas and silicone oil tamponade are compared. Bimanual vitrectomy benefits are discussed.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: OCT, FAG, gas tamponade, silicone oil, vitrectomy, bimanual surgery.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 24–32

Регматогенная отслойка сетчатки (РОС) является тяжелым заболеванием органа зрения, которое в отсутствие лечения приводит к слепоте и слабовидению. Она также представляет собой значимую социально-экономическую проблему, поскольку 84% больных с РОС — это люди трудоспособного возраста [1]. Важным вопросом остается не только длительный срок реабилитации больных, перенесших РОС, но и появление определенных требований к условиям труда, что зачастую сопряжено с необходимостью смены работы, особенно связанной с физической нагрузкой.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РОС

По данным систематического обзора эпидемиологических исследований в Medline, в период с января 1970 г. по январь 2009 г. отмечается географическая вариабельность РОС — от 6,3 до 17,9 на 100000 населения. У пациентов с РОС на 1 глазу в 100 раз выше риск развития РОС на втором [2].

Кроме того, показано, что частота РОС у мужчин выше, чем у женщин, а пик РОС наблюдался в возрасте 65–69 лет (28,55 человек на 100000 населения) и 20–29 лет (8,5 на 100000) [3].

Если рассматривать факторы риска отслойки сетчатки (ОС) в целом, то общепризнанными являются миопия, афакия, артифакция, травма [4]. Факторы риска РОС были обобщены Meuer и соавт. [5] как факторы, предрасполагающие к разрыву сетчатки: возраст, решетчатая дегенерация, афакия, сенильный ретиношизис, предшествующие разрывы сетчатки и синдром Марфана.

Остановимся подробнее на механизмах развития РОС.

ПАТОГЕНЕЗ РОС

РОС (от греч. rhexis — разрыв) связана с наличием разрывов сетчатки, через которые в субретинальное пространство проникает жидкость из стекловидного тела (СТ) и отслаивает сенсорный слой сетчатки от пигментного. Патогенез РОС хорошо изучен. Контакт нейроэпителия и пигментного эпителия поддерживается опреде-

ленными силами. При преобладании сил, способствующих разобщению данных слоев, возникает РОС [6].

За поддержание контакта указанных слоев отвечают гидростатическое и онкотическое давление и активный транспорт. Внутриглазное давление создает гидростатическое давление в витреальной полости, которое оказывается больше, чем в субретинальном пространстве глаза. Хориоидея также содержит больше растворенных веществ, чем СТ, и, таким образом, имеет более высокое онкотическое давление. Наконец, насосная функция пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) обеспечивает активный транспорт растворенных веществ и жидкости из субретинального пространства в сосудистую оболочку глаза. Эти три фактора позволяют поддерживать жидкостной баланс по направлению от СТ к сосудистой оболочке, что обеспечивает прилегание сетчатки.

Силы, способствующие возникновению РОС, включают тракцию со стороны СТ, гравитационные силы и движения глаз. Активная тракция на вершине клапанного разрыва ускоряет прохождение жидкости из СТ в субретинальное пространство. Гравитация способствует растеканию субретинальной жидкости (СРЖ). Движения глаз — наименее мощный из этих механизмов — играет определенную роль в ускорении РОС.

В настоящее время доказана роль пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) в развитии и рецидивах ОС. А на исход заболевания оказывает влияние вовлеченность в процесс макулярной области, что отражено в классификациях РОС.

КЛАССИФИКАЦИЯ РОС

Классификация РОС по ПВР

ПВР — это фиброваскулярная пролиферация с образованием патологических мембран на поверхности сетчатки, цилиарного тела и СТ. Этот процесс опосредован фибробластами, клетками пигментного эпителия и глиальными клетками сетчатки, фибрином крови, макрофагами и коллагеном. Он характеризуется определенной последовательностью: клеточная миграция,

пролиферация, контракция и синтез коллагена. Сокращение мембран вызывает тракцию сетчатки, что приводит к появлению разрывов и РОС. ПВР принадлежит важная роль и в рецидивах ОС: тракция ведет к разблокированию ранее заблокированных разрывов, образованию новых разрывов, появлению фиксированных складок, рубцовых изменений сетчатки и, в конечном итоге, к рецидиву ОС, а эпиретинальные мембраны в макулярной области снижают остроту зрения (ОЗ) даже при полном прилегании сетчатки [7].

ПВР встречается в 5-10% случаев РОС, при гигантских разрывах сетчатки — в 16-41% случаев, при проникающих ранениях — в 10-45% случаев. Именно ПВР ответственна за 75% случаев повторной РОС, оставаясь главным барьером ее успешного лечения [8].

Впервые классификация ПВР была предложена в 1983 г. Комитетом по терминологии Общества по сетчатке (Retina Society Terminology Committee) (стадии А-Д), однако в ней учитывались только изменения заднего отрезка глаза. В то же время ПВР не только захватывает заднюю гиалоидную мембрану, но и вызывает изменения передней гиалоидной мембраны, основания СТ и даже задних волокон цинновой связки [9]. Поэтому в настоящее время используют классификацию, в которой подчеркивается локализация пролиферативного процесса по отношению к экватору (передняя и задняя). Данная классификация предложена Macheson и соавт. в 1991 г. [10]:

Стадия А — стекловидное тело мутное, с мелкими пигментными скоплениями и их отложением на сетчатке, преимущественно в нижних отделах полости глаза, сетчатка подвижная.

Стадия В — сморщивание поверхности отслоенной сетчатки, уменьшение ее подвижности, ретинальные сосуды извитые, край разрыва сетчатки завернутый, стекловидное тело малоподвижное.

Стадия С (posterior) — формирование фокальных диффузных фиксированных складки сетчатки позади экватора, наличие субретинальных тяжей.

Стадия С (anterior) — формирование фиксированных складок сетчатки кпереди от экватора, смещение периферической сетчатки к цилиарному телу, плотные тяжи стекловидного тела.

Выраженность пролиферации определяется объемом патологии сетчатки и количеством часовых меридианов (1-12) даже при несмежных пролиферациях. Вид сокращения мембран делится на типы: 1 (локальный), 2 (диффузный), 3 (субретинальный), 4 (круговой), 5 (со смещением кпереди).

Классификация РОС по вовлеченности макулярной области

Помимо стадии ПВР, для прогнозирования исхода РОС важную роль играет вовлеченность в процесс макулярной области.

По данному критерию РОС можно условно разделить на *macula on* (процесс не затрагивает фовеа) и *macula off* (процесс распространяется на фовеа).

Для выявления факторов, влияющих на восстановление зрительных функций после РОС с вовлечением макулы, проведен ряд исследований.

Результаты проспективного исследования [11] с участием 45 пациентов с *macula off* и давностью РОС от 24 часов до 6 недель показали, что чем меньше времени прошло от момента возникновения отслойки до выполнения операции, тем выше была конечная максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ). После операции МКОЗ была выше при меньшей высоте отслойки сетчатки в макуле (что определялось посредством ультразвукографии), более молодом возрасте пациента и большей исходной МКОЗ.

Морфологические изменения в макулярной области при ОС с *macula off* объясняют неблагоприятный в сравнении с *macula on* функциональный результат после оперативного лечения.

Известно, что при отслоении нейроэпителия от пигментного эпителия развивается гипоксия и ишемия фоторецепторов, что приводит к быстрому изменению фовеолярной микроструктуры. Исследования *in vivo* показали, что ОС в макуле индуцирует апоптоз фоторецепторов [12]. При этом изменения в микроструктуре макулы у оперированных пациентов невозможно определить офтальмоскопически. Современным неинвазивным способом изучения морфологии макулы является оптическая когерентная томография (ОКТ).

В последние годы в медицине, в том числе и в офтальмологии, произошел существенный технический прогресс, благодаря чему качественно повысился уровень диагностического оборудования. ОКТ позволила не только изучать анатомические особенности, но и выявлять параметры, достоверно влияющие на МКОЗ после операции. Такое исследование, как флуоресцентная ангиография (ФАГ), может внести вклад в понимание причин неблагоприятного функционального исхода при анатомически успешном оперативном лечении РОС, что крайне важно для оптимизации лечения данной патологии.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ РОС

ОКТ при РОС

Сравнительно недавно внедренная в клиническую практику спектральная (от англ. spectral domain, SD) ОКТ с разрешением в 5 мкм позволяет делать снимки с высоким ускоренным разрешением при минимальных артефактах. Изменения фоторецепторов стали важнейшим прогностическим параметром постоперационной остроты зрения после успешной операции с анатомическим прилеганием РОС, что доказано в ряде исследований.

Так, для оценки изучения микроструктурных изменений макулы после анатомически успешной операции 53 глаза (51 пациент) с РОС с macula on (15 глаз) и macula off (38 глаз) обследовали с помощью ОКТ [13]. Оценивалась корреляция между МКОЗ после операции и микроструктурными изменениями в макуле. Дефекты линии сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов (IS/OS) выявлены только при РОС с macula off, в то время как другие находки наблюдались как при macula on, так и при macula off.

При macula off МКОЗ поле операции достоверно коррелировала с целостностью линии IS/OS и наружной пограничной мембраны (ELM) после операции ($r = 0,805$; $p < 0,001$). Дефекты линии IS/OS и ELM служат признаком того, что морфологические изменения в слое фоторецепторов распространяются от уровня соединения наружных и внутренних сегментов до тел фоторецепторов, тогда как разрушение линии IS/OS при наличии интактной ELM может свидетельствовать об изменениях только на уровне соединения сегментов фоторецепторов без распространения на их тела. Также выявлено, что при наличии дефектов IS/OS с сохранной ELM в конечном итоге достигается восстановление связи IS/OS. И наоборот, IS/OS соединение остается разрушенным в глазах с поврежденной ELM даже при анатомическом успехе операции [12].

В другой работе [14] было показано, что не только состояние ELM, IS/OS и наличие внутриретиальной жидкости коррелируют с МКОЗ и чувствительностью сетчатки после операции. Наиболее важными предикторами оказались целостность внутренней пограничной мембраны (ILM) и толщина наружного зернистого слоя (ONLT). Nagimura и соавт. выделили еще 3 предоперационных фактора, достоверно влияющих на МКОЗ при РОС: интратретинальная сепарация ($p = 0,001$), интратретинальная сепарация с ундулирующими наружными слоями сетчатки ($p = 0,001$) и высота отслойки сетчатки в макуле ($p < 0,001$) [15].

Таким образом, ОКТ позволяет получать уникальную информацию об анатомии сетчатки на микроскопическом уровне. Помимо высокой информативности, неинвазивность, бесконтактность, безопасность и безболезненность метода делают его крайне привлекательным в глазах как для врача, так и для пациента.

ФАГ при РОС

ФАГ представляет собой ценную и информативную методику для исследования сети сосудов сетчатки и хориоидеи с помощью их контрастирования флуоресцирующими веществами.

При РОС ФАГ применяется крайне редко, и мы встретили в литературе единичные работы.

Так, в одном из исследований ФАГ была выполнена у 11 пациентов с ОС и у 17 пациентов после различных успешных ретиальных операций. До операции была

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

Таблица 1. Выбор операции при отслойке сетчатки [19, с изменениями автора].

Операция	Относительные показания	Относительные противопоказания
Пломбирование	Сохраненный собственный хрусталик	Помутнения/гемофтальм
	Неосложненная ОС	Истончение склеры/склеромалиция
	Единичные разрывы	Выраженная тракция стекловидного тела
	Форма разрывов — дырчатые	Форма разрывов — клапанные
	Решетчатая дистрофия с разрывами	
Витрэктомия	Артифакция	Неосложненная ОС при сохранном собственном хрусталике
	Форма разрывов — клапанные	
	Помутнения/гемофтальм	Молодой возраст
	ПВР	
	Сопутствующая макулярная патология (эпиретинальный фиброз, макулярное отверстие)	
Ретинальный диализ		
Витрэктомия + Пломбирование	Выраженная ПВР	Неосложненная ОС при сохранном собственном хрусталике
	Тракции в нижних отделах	
	Неполное удаление тракций	Истончение склеры/склеромалиция
Пневморетинопексия (без витрэктомии)	Распространенность отслойки не более двух квадрантов в верхней половине	Множественные разрывы в разных квадрантах
		Нижние разрывы
	Единичные разрывы, расположенные в пределах одного квадранта, в верхней половине	Дистрофические изменения с тракционным компонентом в нижней половине
Демаркация (лазеркоагуляция или криопексия)	Незначительная субклиническая ОС	Быстро прогрессирующая ОС
	Бессимптомная ОС, симптомы хронического течения	
	Пациенты, не способные находиться в положении, необходимом для проведения оперативного лечения	Значительная тракция или ПВР
	Соматические противопоказания	

выявлена скрытая фоновая флуоресценция СРЖ в области отслойки, а также различные нарушения кровообращения в непосредственной близости от экваториальной дегенерации сетчатки, макулярных отверстий и периферических разрывов. Отсутствие экстравазального выхода флуоресцеина в СРЖ свидетельствует против участия сосудистой оболочки в формировании СРЖ [16]. В исследовании Нероева и соавт. доказана значимость ФАГ у пациентов с РОС после хирургического лечения для прогнозирования прогрессирования ПВР: активный экстравазальный выход красителя из собственных сосудов в области ДЗН через 7 дней после операции ассоциировался с развитием локальной или диффузной ПВР, а при прогрессировании диффузной ПВР эти нарушения приобретают стойкий характер [17]. Таким образом, роль ФАГ в диагностике РОС заслуживает внимания и требует дальнейшего изучения.

ЛЕЧЕНИЕ РОС

Если до 1929 г. ОС приводила к слепоте, то на современном этапе развития медицины у врачей есть обшир-

ный арсенал методов лечения РОС, который включает разновидности эписклерального пломбирования, баллонирование, пневморетинопексию, витрэктомия с применением различных тампонирующих агентов, криопексию и лазеркоагуляцию. На сегодняшний день наблюдается рост популярности витрэктомии, связанный с более низким числом интраоперационных осложнений [18].

Основными преимуществами витрэктомии являются улучшенная визуализация, удаление непосредственного патогенетического фактора развития РОС — стекловидного тела, возможность интраоперационного дренирования и визуализации сетчатки, что способствует нахождению разрывов, легкость применения лазера/криотерапии вне зависимости от местоположения разрыва, возможность работы в центральной области при сопутствующей макулярной патологии.

Существенным недостатком витрэктомии на факических глазах является развитие или прогрессирование осложненной катаракты. Предполагается наличие взаимосвязи между витрэктомией и развитием открытоугольной глаукомы. Существует также ряд доказательств, что неудачные исходы витрэктомии ассоци-

Table 1. Surgical decision in retinal detachment [19, with author's correction].

Procedure	Relative Indications	Relative Contradictions
Scleral buckling (SB)	Phakic patients	Media opacities/hemorrhage
	Uncomplicated retinal detachment (RD)	Scleral thinning/scleromalacia
	Single breaks	Severe vitreous traction
	Round breaks	Horseshoe tears
	Lattice dystrophy with breaks	
Vitrectomy (PPV)	Pseudophakia	Uncomplicated, phakic RD
	Horseshoe tears	
	Media opacities/hemorrhage	Young patients
	Proliferative vitreoretinopathy (PVR)	
	Concomitant macular diseases (epiretinal fibrosis, macular hole)	Single breaks
Retinal dialysis		
Vitrectomy + scleral buckle (PPV+SB)	Severe PVR	Uncomplicated, phakic RD
	Inferior traction	Scleral thinning/scleromalacia
	Incomplete removal of traction	
Pneumatic retinopexy (without PPV)	Localized (exceeding maximum two quadrants), superior RD	Multiple breaks in different quadrants
		Inferior breaks
	Localized (in one quadrant) superior breaks	Dystrophic inferior changes with traction
		Media opacities/hemorrhage
Demarcation (laser or cryo)	Small, shallow, subclinical RD	Rapidly progressive RD
	Asymptomatic RD, signs of chronicity	
	Sick patients unable to position or undergo surgery	Significant traction or PVR
	Somatic contraindications	

ированы с более тяжелой ПВР. Кроме того, стоимость материалов и оборудования, необходимых для проведения витрэктомии, значительно выше, чем для выполнения пневморетинопексии и пломбирования.

Выбор операции

Выбор вида оперативного лечения должен быть индивидуальным в каждом случае. Ahmad в своем обзоре обобщил данные нескольких исследований для формулировки критериев для выбора того или иного вида оперативного вмешательства (см. Табл. 1) [19].

При выборе операции, несомненно, играют роль данные о частоте ее успешного исхода. Например, при пневморетинопексии количество успешных исходов на 10% ниже по сравнению с пломбированием, а число пациентов, кому эта операция показана, невелико. Поэтому наиболее часто при РОС выполняются именно витрэктомия и/или пломбирование. Данные о частоте успеха при данных видах лечения на факичных и артрафакичных глазах представлены в таблицах 2 и 3 [19].

В работе Лавровой и Саксоновой [27] также сравнивалась эффективность применения постоянно-

го пломбирования склеры и временного (баллонного). Было доказано, что в отдаленном послеоперационном периоде баллонное пломбирование не сопровождается двоением, изменением рефракции, развитием вторичной глаукомы и ишемической нейропатии, экстррузией пломбы, в то время как частота рецидивов была несколько выше (10,8%), чем в группе пациентов, оперированных различными методами постоянного пломбирования склеры (9,2%).

Однако, как уже упоминалось ранее, наблюдается рост популярности витрэктомии. Анализ Medicare fee-for-service database, BESS (Part B Extract Summary System) с 2000 г. по 2010 г. показал, что частота выполнения операции пломбирования упала на две трети, в то время как частота витрэктомии удвоилась. Возможно, в этой тенденции играют роль не только высокий процент успеха при выполнении витрэктомии и более «универсальные» показания к проведению операции, но и постоянное совершенствование микрохирургических техник [28], возможность использования широкоугольной оптики, экономические соображения и недостаточное внимание при подготовке мо-

Таблица 2. Частота успеха операции при отслойке сетчатки: факические глаза [19].

	Пломбирование	Витрэктомия	Витрэктомия + пломбирование	Всего глаз
Ретроспективные				
Miki et al., 2001 [20]	100%	96%	—	225
Mansouri et al., 2010 (факические глаза) [21]	86%	78%	84%	168
TRI recurrent RD study group, 2008 [19]	86%	78%	84%	286
Проспективные				
Heimann et al., 2007 (факические глаза) [22]		63,6%	61,8%	

Table 2. Success rate of retinal detachment surgery: phakic eyes [19].

	SB	PPV	SB/PPV	Total eyes
Retrospective				
Miki et al., 2001 [20]	100%	96%	—	225
Mansouri et al., 2010 (phakic) [21]	86%	78%	84%	168
TRI recurrent RD study group, 2008 [19]	86%	78%	84%	286
Prospective				
Heimann et al., 2007 (phakic) [22]		63.6%	61.8%	

лодых кадров к выполнению других видов операций.

Сравнение эффективности витрэктомии с различными тампонирующими агентами

На наш взгляд, крайне важным, но недостаточно изученным вопросом является сравнительная эффективность витрэктомии с газо-воздушной тампонадой или тампонадой силиконовым маслом (СМ). На сегодняшний день проведены работы по сравнению эффективности витрэктомии с разными тампонирующими агентами, но без использования ОКТ.

Целью крупнейшего исследования Silicone Study стало сравнение эффективности тампонады СМ и газом длительного действия при лечении ОС, осложненной ПВР, а также оценка осложнений. В целом эффективность СМ была выше SF6 и сопоставима с СЗФ8. Однако на глазах с тяжелой передней ПВР функциональный прогноз был лучше при использовании СМ, а при наличии силиконовой ИОЛ и повреждения задней капсулы отмечено преимущество СЗФ8 [29].

К достоинствам СМ следует отнести улучшенную визуализацию глазного дна, меньшую необходимость в строгом позиционировании пациента в зависимости от локализации разрыва сетчатки и более высокую остроту зрения в раннем послеоперационном периоде. Однако в отличие от газовой тампонады, долговременная тампонада СМ приводит к помутнению хрусталика. По данным различных авторов, частота возникновения осложненной катаракты на фоне долгосрочной тампонады СМ колеблется в диапазоне 60-82% [1]. По-

этому однозначных данных о преимуществе СМ нет, и в настоящее время продолжается сравнительный анализ различных тампонирующих агентов.

По результатам обширного анализа данных Schwartz и соавт. говорят о предпочтительном использовании перфлуоропропанового газа или стандартного «легкого» СМ для большинства пациентов с ОС и ПВР, причем выбор конкретного агента должен быть индивидуален. Если говорить о видах СМ, то в данном обзоре не выявлено различий между стандартным и «тяжелым» СМ [30]. Исследование HSO у пациентов с нижней и задней ПВР С-А6 показало аналогичные результаты, а именно, сопоставимые анатомические и функциональные результаты при использовании обычного и «тяжелого» СМ [31]. Однако в литературе также описаны и побочные действия «тяжелого» силиконового масла, которые могут развиваться при длительной тампонаде и проявляются в виде помутнения роговицы, повышенной эмульгации, образования эпиретинальных мембран и звездчатых рубцов [32].

При использовании СМ возникает еще одна проблема — необходимость его удаления и связанные с этой процедурой риски, основными из которых являются:

- повторная ОС — от 3,46% до 25,3% [33];
- транзиторная гипотония — 39,3% [34];
- резкое снижение остроты зрения (патогенез данного феномена остается неясным) [35];
- возникновение кистозного макулярного отека (КМО) после удаления СМ — 19,6% [36].

Таким образом, несмотря на большой опыт выполнения большой опыт выполнения витрэктомии с газо-воздушной тампонадой и тампонадой СМ, остается ряд вопросов, требующих дальнейшего изучения. Широкая вариабельность функциональных результатов при анатомически успешной операции требует дополнительных исследований и изучения патогенеза данного феномена.

Место бимануальной техники витрэктомии в лечении РОС

На функциональный результат операции влияют не только рассмотренные выше предоперационные факторы и выбор тампонирующего агента, но и интра-

Таблица 3. Частота успеха операции при отслойке сетчатки: искусственные глаза [19].

	Пломбирование	Витрэктомия	Витрэктомия + Пломбирование	Всего глаз
Ретроспективные				
Mansouri et al., 2010 (искусственные глаза) [21]	80%	86,5%	80,3%	118
TRI recurrent RD study group, 2008 [19]	80%	87%	80%	286
Stangos et al., 2004 [23]		98%	92%	71
Sharma et al., 2005 [24]	76%	84%		50
Brazitikos et al., 2005 [25]	83%	94%		150
Weichel et al., 2006 [26]		93%	94%	152

операционные факторы, а именно, техника выполнения витрэктомии.

Так, с внедрением в хирургию осветителей, фиксирующихся как порт в склере для витрэктомии, возникла новая эра хирургического лечения — бимануальная витрэктомия [37]. Появилась возможность работы одновременно двумя инструментами — витрактором и пинцетом, пинцетом и ножницами и т.д. Кроме того, исчезла необходимость в ассистенте, т.к. свободной рукой хирург самостоятельно стал использовать склерокомпрессор для детального осмотра и работы на крайней периферии. Уровень внутриглазного давления во время введения тампонирующих веществ также стал более стабильным, так как свободной рукой хирург получил возможность аспирировать выдавливающуюся жидкость. Все это позволяет избежать ряда осложнений.

Для многих витреоретинальных операций используются осветители-шандельеры, которые имеют ряд преимуществ. В частности, они обеспечивают панорамное освещение, что необходимо для бимануальной хирургии. Кроме того, они хорошо сочетаются с широкоугольной оптикой [37,38]. Недавно разработанные более яркие ксеноновые источники света, например, Photon Light Source (Synergetics Inc.), позволяют использовать световоды меньшего калибра.

Используется также двойной источник света, который обладает явным преимуществом перед одиночным, хотя последний до сих пор имеет популярность среди хирургов, потому что его легко использовать при трансконъюнктивальной установке. Однако при таком освещении тень от инструмента проецируется на глазном дне и может отвлекать хирурга. Трудности введения 2 световых волокон решаются с помощью специальных инструментов (специальная игла с желобом, канюли и т.д.) [39].

Table 3. Success rate of retinal detachment surgery: pseudophakic eyes [19].

	SB	PPV	SB/PPV	Total eyes
Retrospective				
Mansouri et al., 2010 (pseudophakic eyes) [21]	80%	86,5%	80,3%	118
TRI recurrent RD study group, 2008 [19]	80%	87%	80%	286
Stangos et al., 2004 [23]		98%	92%	71
Sharma et al., 2005 [24]	76%	84%		50
Brazitikos et al., 2005 [25]	83%	94%		150
Weichel et al., 2006 [26]		93%	94%	152

Бимануальная хирургия укорачивает время проведения витреоретинальной операции.

Скорость работы хирурга в витреальной полости является одним из важных факторов, влияющих на послеоперационную остроту зрения. В работе Rotapo и соавт. отмечается, что чем быстрее проведена операция, тем меньше риск послеоперационного воспаления, которое играет важную роль в развитии послеоперационного КМО, являющегося главной причиной снижения остроты зрения [36].

Частота КМО после витрэктомии изучалась у пациентов с плавающими помутнениями в СТ (что следует считать наиболее правильным, поскольку у данной категории пациентов КМО после операции очевидно связан с оперативным вмешательством). Она составила 5,5% [40].

Однако на сегодняшний день в литературе встречаются лишь единичные исследования по оценке эффективности и безопасности бимануальной хирургии при РОС [41]. Нами не обнаружено работ по сравнительному анализу эффективности и безопасности стандартной трехпортовой витрэктомии и бимануальной хирургии, различающихся по времени работы в витреальной полости, что является одним из важных прогностических факторов послеоперационного результата лечения РОС. Поэтому данная тема заслуживает дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Libman E.S., Shakhova E.V. [Blindness and disability due to ocular pathology in Russia]. Slepota i invalidnost' vsledstvie patologii organa zreniya v Rossii. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftalmologii*. 2006; (1): 35-37. (in Russ.).
2. Mitry D., Charteris D.G., Fleck B.W., Campbell H., Singh J. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *Br.J. Ophthalmol*. 2010; 94 (6): 678-684.
3. Park S.J., Choi N.K., Park K.H., Woo S.J. Five year nationwide incidence of rhegmatogenous retinal detachment requiring surgery in Korea. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80174.
4. Van de Put M.A., Hooymans J.M., Los L.I. Dutch Rhegmatogenous Retinal Detachment Study Group. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment in the Netherlands. *Ophthalmol*. 2013; 120 (3): 616-622.
5. Meyer C.H., Michels S., Rodrigues E.B., Hager A., Mennel S., Schmidt J.C., Helb H.M., Farah M.E. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal anti-vascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol*. 2011; 89 (1): 70-75.
6. Lin T., Mieler W.F. Management of primary rhegmatogenous RD. *Rev. Ophthalmol*. Online. Available at: http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/i/1226/c/23075/ (Accessed July 15, 2008).
7. Campochiaro P.A. The pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. In: Ryan S.J., ed. *Retina*, Elsevier Mosby; Philadelphia, PA; 2006: 2235-2240.
8. Ama S., Giuliani G.P. Proliferative vitreoretinopathy: current and emerging treatments. *Clin. Ophthalmol*. 2012; 6: 1325-1333.
9. Danilichev V.F. [Current ophthalmology: Guidelines]. *Sovremennaya oftalmologiya: rukovodstvo*. St. Petersburg, Piter, 2009. (in Russ.).
10. Machemer R., Aaberg T.M., Freeman H.M., Irvine A.R., Lean J.S., Michels R.M. An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Am.J. Ophthalmol*. 1991; 112 (2): 159-165.
11. Put M.A., Croonen D., Nolte I.M., Japing W.J., Hooymans J.M., Los L.I. Postoperative recovery of visual function after macula-off rhegmatogenous retinal detachment. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e99787.
12. Arroyo J.G., Yang L., Bula D., Chen D.F. Photoreceptor apoptosis in human retinal detachment. *Am.J. Ophthalmol*. 2005; 139: 605-610.
13. Wakabayashi T., Oshima Y., Fujimoto H., Murakami Y., Sakaguchi H., Kusaka S., Tano Y. Foveal microstructure and visual acuity after retinal detachment repair. Imaging analysis by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmol*. 2009; 116: 519-528.
14. Gharbiya M., Grandinetti F., Scavella V., Cecere M., Esposito M., Segnalini A., Gabrieli C.B. Correlation between spectral-domain optical coherence tomography findings and visual outcome after primary rhegmatogenous retinal detachment repair. *Retina*. 2012; 32: 43-53.
15. Hagimura N., Suto K., Iida T., Kishi S. Optical coherence tomography of the neurosensory retina in rhegmatogenous retinal detachment. *Am.J. Ophthalmol*. 2000; 129 (2): 186-190.
16. Karel I., Peleska M., Malecková D. Fluorescence angiography in retinal detachment. *Klin. Monbl. Augenheilkd*. 1978; 173 (4): 495-500.
17. Neroev V.V., Zajtseva O.V., Kuznetsova I.S. [Analysis of fluorescein angiography findings following rhegmatogenous retinal detachment surgery]. Analiz dannykh flyuorescentnoj angiografii u patsientov posle khirurgii regmatogennoj otsojki setchatki. [Cataract & Refractive Surgery]. *Kataraktal'naya i refrakcionnaya khirurgiya*. 2012; 12 (3): 35-39. (in Russ.).
18. Khudyakov A.Yu., Zhigulin A.V. [Vitrectomy in uncomplicated rhegmatogenous retinal detachment surgery]. K voprosu o primeneniі vitrehtomii v lechenii neoslozhnennoj regmatogennoj otsojki setchatki. [Modern Technology Of Vitreoretinal Pathology Treatment] *Sovremennye tekhnologii lecheniya vitreoretinal'noj patologii-2010*. (in Russ.). Available at: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?7348>
19. Ahmad B.U., Shah G., Blinder K. Trends & approaches to repairing detachment. *Rev. Ophthalmol*. Online. Available at: http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/retinal_insider/c/40108/ (Accessed May 4, 2013).
20. Miki D., Hida T., Shinoda K., Hirakata A. Comparison of scleral buckling and vitrectomy for retinal detachment resulting from flap tears in superior quadrants. *Jpn.J. Ophthalmol*. 2001; 45 (2): 187-191.
21. Mansouri A., Almony A., Shah G.K., Blinder K.J., Sharma S. Recurrent retinal detachment: Does initial treatment matter? *Br.J. Ophthalmol*. 2010; 94: 1344-1347.
22. Heimann H., Bartz-Schmidt K.U., Bornfeld N., Weiss C., Hilgers R.D., Foerster M.H. Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: a prospective randomized multicenter clinical study. *Ophthalmol*. 2007; 114: 2142-2154.
23. Stangos A.N., Petropoulos I.K., Brozou C.G., Kapetanios A.D., Whatham A., Pouranaras C.J. Pars-plana vitrectomy alone vs vitrectomy with scleral buckling for primary rhegmatogenous pseudophakic retinal detachment. *Am.J. Ophthalmol*. 2004; 138: 952-958.
24. Sharma Y.R., Karunanithi S., Azad R.V., Vohra R., Pal N., Singh D.V., Chandra P. Functional and anatomic outcome of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic retinal detachment. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2005; 83: 293-297.
25. Brazitikos P.D., Androudi S., Christen W.G., Stangos N.T. Primary pars plana vitrectomy versus scleral buckle surgery for the treatment of pseudophakic retinal detachment: a randomized clinical trial. *Retina*. 2005; 25: 957-964.
26. Weichel E.D., Martidis A., Fineman M.S., McNamara J. A., Park C.H., Vander J.F., Ho A.C., Brown G.C. Pars plana vitrectomy versus combined pars plana vitrectomy-scleral buckle for primary repair of pseudophakic retinal detachment. *Ophthalmol*. 2006; 113: 2033-2040.
27. Lavrova N.E. [Symptoms, treatment, and long-term outcomes of temporary balloon buckling in elderly and senile retinal detachment patients]. Osobennosti kliniki, lecheniya i otdalennye rezultaty vremennogo ballonnogo plombirovaniya sklery pri otsojke setchatki u bol'nykh pozhilogo i starieskogo vozrasta. [Clinical Gerontology]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005; 11 (10): 91-93. (in Russ.).
28. Bourla D.H., Bor E., Axer-Siegel R., Mimouni K., Weinberger D. Outcomes and complications of rhegmatogenous retinal detachment repair with selective sutureless 25-gauge pars plana vitrectomy. *Am.J. Ophthalmol*. 2010; 149 (4): 630-634.
29. Lean J.S., Boone D.C., Azen S.P., Lai M.Y., Linton K.L. P., McCuen B., Ryan S.J. Silicone Study Group: Vitrectomy with silicone oil or sulfur hexafluoride gas in eyes with severe proliferative vitreoretinopathy. Results of a randomized clinical trial (Silicone Study Report #1). *Arch Ophthalmol*. 1992; 110: 770-779.
30. Schwartz S.G., Flynn H.W. Jr., Lee W.H., Wang X. Tamponade in surgery for retinal detachment associated with proliferative vitreoretinopathy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; 2: CD006126.
31. Joussen A.M., Rizzo S., Kirchhof B., Schrage N., Li X., Lente C., Hilgers R.D. on behalf of the HSO –Study Group. Heavy silicone oil versus standard silicone oil in as vitreous tamponade in inferior PVR (HSO Study): interim analysis. *Acta Ophthalmol*. 2011; 89: 483-489.
32. Schatz B., El-Shabrawi Y., Haas A., Langmann G. Adverse side effects with perfluorohexyloctane as a long-term tamponade agent in complicated vitreoretinal surgery. *Retina*. 2004; 24 (4): 567-573.
33. Choudhary M.M., Choudhary M.M., Saeed M.U., Ali A. Removal of silicone oil: prognostic factors and incidence of retinal redetachment. *Retina*. 2012; 32 (10): 2034-2038.
34. Kim S.W., OH J., Yang K.S., Kim M.J., Rhim J.W., Huh K. Risk factors for the development of transient hypotony after silicone oil removal. *Retina*. 2010; 30: 1228-1236.
35. Newsom R.S., Johnston R., Sullivan P.M., Aylward G.B., Holder G.E., Gregor Z.J. Sudden visual loss after removal of silicone oil. *Retina*. 2004. 24: 871-877.
36. Romano V., Angi M., Scotti F., del Grosso R., Romano D., Semeraro F., Vinciguerra P., Costagliola C., Romano M.R. Inflammation and macular oedema after pars plana vitrectomy. *Med. Inflamm*. 2013, Article ID 971758, 8 pages. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/971758/>
37. Eckardt C. Twin lights: a new chandelier illumination for bimanual surgery. *Retina*. 2003; 23: 893-894.
38. Oshima Y., Awh C.C., Tano Y. Self-retaining 27-gauge transconjunctival chandelier endoillumination for panoramic viewing during vitreous surgery. *Am.J. Ophthalmol*. 2007; 143: 166-167.
39. Sakaguchi H., Oshima Y., Nishida K., Awh C.C. A 29/30-gauge dual-chandelier illumination system for panoramic viewing during microincision vitrectomy surgery. *Retina*. 2011; 31: 1231-1233.
40. Nie K.F., Crama N., Tilanus M.A., Klevering B.J., Boon C.J. Pars plana vitrectomy for disturbing primary vitreous floaters: clinical outcome and patient satisfaction. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2013; 251 (5): 1373-1382.
41. Gorshkov I.M., Zakharov V.D., Khodzhaev N.S., Yakushev P.V., Malyatsinskij I.A. [Bimanual endovitreol 27-29G surgery of rhegmatogenous retinal detachment]. Bimanual'naya tekhnika ehndovitreal'noj khirurgii 27-29G v lechenii regmatogennoj otsojki setchatki. [Ophthalmosurgery]. *Oftalmokhirurgiya*. 2012; 2: 6. (in Russ.).

Метод лазеркоагуляции в лечении окклюзий вен сетчатки



Н. А. Мирзабекова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11А, Москва, 119021, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 33–38

Окклюзия вен сетчатки занимает одно из лидирующих мест среди причин стойкого снижения зрения. Уровень распространенности тромбозов ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС) среди взрослого населения составляет 1,8%, тромбозов ЦВС – 0,2%. Принципиальное значение для определения тактики лечения и прогноза течения заболевания имеет выделение ишемического и неишемического типов тромбозов вен сетчатки. Несмотря на большое количество исследований и существующих современных методов лечения окклюзий ЦВС и ее ветвей, устойчивого мнения по поводу ведения больных с данной патологией нет. Определенный клинический успех достигнут при интравитреальном введении кортикостероидов (триамцинолона ацетонид, препараты, содержащие дексаметазон) и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактора роста/VEGF (бевацизумаб, ранибизумаб). Однако остается неясным, насколько оправдано использование анти-VEGF препаратов при ишемических окклюзиях вен сетчатки. Лазеркоагуляция остается единственным эффективным методом лечения при наличии неоваскуляризации на диске зрительного нерва и/или сетчатке. Также лазерное вмешательство остается актуальным в лечении макулярного отека. При этом могут использоваться как пороговые, так и субпороговые режимы коагуляции. Статистические различия между результатами лазеркоагуляции по типу «решетки», выполняемой при макулярном отеке на аргоновом лазере с длиной волны 514 нм, криптоновом лазере с длиной волны 647 нм и диодном лазере с длиной волны 810 нм, отсутствуют. В ряде случаев терапия может быть комбинированной и включать в себя, помимо лазерного вмешательства, лекарственное и/или хирургическое лечение. Медикаментозная терапия предполагает назначение антиагрегантных средств и препаратов из группы антиоксидантов, в частности, эмоксипина, который может использоваться как в острую фазу заболевания, так и при лечении посттромботической ретинопатии.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: тромбоз вен сетчатки, комбинированная терапия, лазерное лечение.

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

ENGLISH

Laser photocoagulation for retinal vein occlusion

N. A. Mirzabekova

Research Institute of Eye Diseases, 11A, Rossolimo Str. Moscow, 119021, Russia

SUMMARY

Retinal vein occlusion (RVO) is one of the leading causes of permanent vision loss. In adults, central retinal vein occlusion (CRVO) occurs in 1.8% while branch retinal vein occlusion (BRVO) occurs in 0.2%. Treatment strategy and disease prognosis are determined by RVO type (ischemic/non-ischemic). Despite numerous studies and many current CRVO and BRVO treatment approaches, the management of these patients is still being debated. Intravitreal injections of steroids (triamcinolone acetate, dexamethasone) and vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors (bevacizumab, ranibizumab) were shown to be fairly effective. However, it is unclear whether anti-VEGF agents are reasonable in ischemic RVOs. Laser photocoagulation remains the only effective treatment of optic nerve head and/or retinal neovascularization. Laser photocoagulation is also indicated for the treatment of macular edema. Both threshold and sub-threshold photocoagulation may be performed. Photocoagulation performed with argon (514 nm), krypton (647 nm), or diode

(810 nm) laser for macular edema provides similar results (no significant differences). The treatment may be complex and include medication therapy and/or surgery. Medication therapy includes anti-aggregant agents and antioxidants, i.e., emoxypine which may be used in acute RVO as well as in post-thrombotic retinopathy.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Key words: retinal vein occlusion, complex treatment, laser photocoagulation.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 33–38

Сосудистая патология глаза в настоящее время является одной из основных причин слабости зрения, слепоты и инвалидности по зрению [1, 2].

Тромбозы вен сетчатки составляют около 60% от всей острой сосудистой патологии органа зрения и стоят на втором месте после диабетической ретинопатии по тяжести поражения сетчатки и прогнозу [1, 3].

Окклюзия ретинальных вен диагностирована примерно у 16,4 млн. человек по всему миру, причем у 13,9 млн. имеет место тромбоз ветвей центральной вены сетчатки (ЦВС), а у 2,5 млн. — тромбоз самой ЦВС [3].

Кроме того, в настоящее время отмечается явная тенденция к «омоложению» заболевания. Так, в России в 2000 г. тромбозы вен сетчатки чаще наблюдались у лиц пожилого возраста (74% случаев), в возрасте до 40 лет это заболевание встречалось только в 1% случаев, а в возрасте 41-60 лет — в 25% случаев. В 2009 г. эти цифры составляли уже 59%, 2% и 39%, соответственно [1].

В настоящее время существует несколько классификаций тромбозов вен сетчатки, в основе которых лежат различные критерии [4, 5]. Классификация, представленная в таблице 1, является международной и на сегодняшний день используется офтальмологами чаще всего [6].

Выделение ишемического и неишемического вариантов тромбозов вен сетчатки имеет принципиальное значение для определения тактики лечения и прогноза течения заболевания. Около 75% окклюзий ЦВС относятся к неишемическому типу. Однако возможен переход неишемической окклюзии в ишемическую в течение первых 4 месяцев в 16% случаев и в течение последующих 3 лет в 34% случаев [7, 8].

В 20% случаев всех тромбозов ЦВС развивается неоваскуляризация радужной оболочки, что происходит обычно через полгода. Впрочем, имеются данные, что неоваскуляризация может возникать и через 3 недели после окклюзии и может быть обнаружена даже через 2 года от начала заболевания. Неоваскулярная глаукома возникает в 8% всех случаев окклюзий ЦВС (в 67-82% случаев при ишемическом варианте и только в 1% случаев при неишемическом варианте) [1, 8, 9].

При окклюзии ветвей ЦВС неоваскуляризация переднего отрезка глазного яблока наблюдается толь-

ко в 5-7% случаев, а заднего — в 26% случаев. Рубцы радужки и неоваскуляризация угла передней камеры развиваются значительно быстрее, чем на сетчатке и диске зрительного нерва (ДЗН). Об этом следует помнить в связи с тем, что последние могут появиться даже спустя год [1, 8, 10].

Неоваскуляризация любой локализации является абсолютным показанием для проведения панретинальной лазеркоагуляции сетчатки (ПЛК).

При наличии новообразованных сосудов на ДЗН и/или сетчатке воздействие осуществляется последовательно от центра к периферии сетчатки. При этом интактными остаются макулярная зона и область проекции папилломакулярного пучка. Кроме того, наносится лазеркоагуляция, следует отступить на расстояние 1 диаметра диска с носовой стороны ДЗН. Объем вмешательства составляет в среднем 1200-1800 коагулятов [11-13], но их количество может варьировать в зависимости от выраженности патологических изменений [14]. Параметры лазерного излучения подбираются таким образом, чтобы после лазерных аппликаций на глазном дне формировались очаги коагуляции 2-3 типа (по классификации L. Esperance) с расстоянием между лазерными ожогами в 1 диаметр коагулята.

Необходимо отметить, что эффективность ПЛК не зависит от источника лазерного излучения [15-17]. Для лечения может быть использовано излучение с длиной волны от 532 до 810 нм. При наличии обширных ретинальных кровоизлияний предпочтение следует отдавать длинноволновым источникам лазерного излучения (810 нм), т. к. в этом случае лазерная энергия не будет поглощаться кровью и минимизируется повреждение внутренних слоев сетчатки [16].

При наличии неоваскуляризации радужки и/или угла передней камеры коагуляцию начинают с периферических отделов сетчатки. ПЛК проводится в более короткие сроки (2-3 недели), поскольку новообразованные сосуды могут появляться очень быстро.

После завершения процедуры необходим ежемесячный осмотр. Как правило, регресс новообразованных сосудов происходит в течение первых 4 недель после лечения. Если неоваскуляризация прогрессирует, показана дополнительная лазеркоагуляция (ЛК) сетчатки.

При появлении ретинальной неоваскуляризации вследствие тромбоза ветвей ЦВС ЛК проводится в пре-

делах сектора поражения. Осмотр производится через 6-8 недель, и если не наступил регресс новообразованных сосудов, необходима дополнительная ЛК [1, 12, 13].

В некоторых случаях (особенно при ишемических тромбозах вен сетчатки) терапия может быть комбинированной и включать в себя как лекарственные препараты, так и ЛК сетчатки. Медикаментозная терапия предполагает назначение антиагрегантных средств и препаратов из группы антиоксидантов, в частности, эмоксипина, который может использоваться как в острую фазу заболевания, так и при лечении посттромботической ретинопатии [1, 4].

При наличии неоваскуляризации и офтальмогипертензии возможно сочетание интравитреального введения анти-VEGF препаратов с панретиальной ЛК сетчатки, что может приводить к более быстрому регрессу неоваскуляризации [10, 18].

Результаты исследования CVOS (от англ. Central Vein Occlusion Study) [11] свидетельствуют о том, что проведение профилактической панретиальной ЛК при ишемическом типе тромбоза ЦВС не показано, и она должна проводиться только при первых признаках неоваскуляризации радужки и/или угла передней камеры.

Однако в случае обширной ишемии сетчатки (10 и более диаметров диска) при невозможности ежемесячного осмотра целесообразно проведение панретиальной ЛК сетчатки с целью профилактики развития неоваскуляризации [8-10].

В последние годы появились работы, в которых авторы высказывают предположение о том, что фокальная коагуляция ишемических зон на периферии сетчатки при окклюзии ЦВС в отсутствие неоваскуляризации способствует стабилизации зрительных функций [19, 20]. Однако эти исследования являются пилотными и проведены в малых группах (10-12 пациентов), что подразумевает необходимость дальнейшего изучения проблемы.

Одной из главных причин значительного снижения зрения при любом типе венозной окклюзии является макулярный отек.

У 18-41% пациентов с тромбозом ветви ЦВС в течение первых 3 месяцев наблюдается полная резорбция макулярного отека [21], однако примерно в 15% случаев он сохраняется более года [21]. При неишемическом тромбозе ЦВС макулярный отек сохраняется бо-

Таблица 1. Классификация тромбозов вен сетчатки [6].

Тромбоз ветвей центральной вены сетчатки	Главной ветви: пораженная область составляет 5 диаметров диска и более
	Второго порядка: пораженная область составляет от 2 до 5 диаметров диска
	Третьего порядка: пораженная область составляет меньше 2 диаметров диска
Гемичесентральная венозная окклюзия	Неишемическая
	Ишемическая
Тромбоз центральной вены сетчатки	Неишемическая (неполная окклюзия)
	Ишемическая (полная окклюзия): пораженная (неперфузируемая) область составляет не менее 10 диаметров диска

Table 1. Classification of retinal vein occlusion [6].

Branch retinal vein occlusion	Grade 1: area of non-perfusion measures up to 5 disc diameters
	Grade 2: area of non-perfusion measures 2-5 disc diameters
	Grade 3: area of non-perfusion measures less than 2 disc diameters
Hemi-central retinal vein occlusion	Non-ischemic
	Ischemic
Retinal vein occlusion	Non-ischemic (partial) occlusion
	Ischemic (total) occlusion: area of non-perfusion measures not less than 10 disc diameters

лее 15 месяцев в 30% случаев, а при нарушении капиллярной перфузии — в 70% случаев [22].

При неишемическом типе окклюзии и остроте зрения 0,5 и более рекомендуется ежемесячное наблюдение в течение первых 3 месяцев. Если перфузия в макулярной зоне сохраняется и острота зрения улучшается, лечение не требуется. Затем осуществляется динамическое наблюдение (с проведением визометрии, офтальмоскопии, оптической когерентной томографии, флюоресцентной ангиоретинографии) каждые 3 месяца. Если через 3-6 месяцев макулярный отек сохраняется, а острота зрения остается на уровне 0,5 или ниже, то при сохранении перфузии в макулярной зоне на фоне окклюзии ветвей ЦВС стандартом лечения является ЛК сетчатки по типу «решетки» [1, 2, 8, 9]. Методика заключается в нанесении коагулятов в виде «решетки» в 2-3 ряда в макулярной зоне, отступая от края фовеолярной аваскулярной зоны и исключая область проекции папилломакулярного пучка. Параметры излучения подбираются индивидуально до получения очагов коагуляции 1-2 типа (по классификации L. Esperance).

В ходе клинических исследований показано, что положительный эффект коагуляции не зависит от используемого источника излучения [23-26]. Продемонстрировано, что статистические различия между результатами ЛК по типу «решетки», выполняемой при макулярном отеке на аргоновом лазере с длиной волны 514 нм, криптоновом лазере с длиной волны 647 нм и диодном лазере с длиной волны 810 нм, отсутствуют [23, 24].

Кроме того, в последние годы в литературе появились клинические данные о возможности применения при макулярном отеке вследствие тромбоза ветвей ЦВС лазерного излучения в субпороговых режимах [27, 28].

Parodi и соавт. [27] провели сравнительное исследование эффективности решетчатой ЛК при макулярном отеке с использованием подпороговых и пороговых режимов излучения диодного лазера с длиной волны 810 нм. С целью тестирования интенсивности лазерных ожогов назальнее ДЗН проводилась ЛК при экспозиции 0,2 сек и мощности, достаточной для получения едва видимого ожога. В дальнейшем экспозицию уменьшали до 0,1 сек. Коагуляты не визуализировались при офтальмоскопии, но были видны на ангиограммах. При сохранении остаточного макулярного отека выполняли дополнительную ЛК в том же режиме. При сроке наблюдения 12 месяцев уменьшение/исчезновение макулярного отека и повышение остроты зрения на 2 строки наблюдалось в 59% случаев в первой группе и в 58% случаев во второй группе, а при сроке наблюдения 24 месяца — в 59% и 26% случаев, соответственно. Можно предположить, что при лечении макулярного отека вследствие тромбоза ветвей ЦВС подпороговая коагуляция не уступает по эффективности пороговому лазерному воздействию. Впрочем, для подтверждения этой гипотезы требуются крупномасштабные рандомизированные исследования.

В последние годы появились работы [29-34] по комбинированному лечению макулярного отека вследствие окклюзии ветвей ЦВС посредством интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза или кортикостероидов и ЛК в центральной зоне. По данным авторов, это ускоряет резорбцию макулярного отека и сокращает необходимость инъекций. Однако группы исследования малочисленны, поэтому в этом направлении требуются дальнейшие исследования.

По результатам исследования CVOS был сделан вывод о том, что при макулярном отеке на фоне неишемической окклюзии ЦВС и остроте зрения 0,1-0,4 через год после лечения нет статистически значимых различий в окончательной остроте зрения, несмотря на уменьшение отека после выполнения ЛК [11]. Методом выбора лечения макулярного отека в данной ситуации является интравитреальное введение анти-VEGF препаратов или кортикостероидов [30, 35, 36]. В тех случаях, когда проводить регулярные инъекции невозможно, при сохранении макулярного отека и перфузии в макулярной зоне показана ЛК с целью стабилизации зрительных функций [29, 37]. При ишемическом тромбозе ЦВС и ишемической макулопатии лазерное лечение в центральной зоне противопоказано.

Помимо положительных эффектов, анти-VEGF терапия имеет и нежелательные последствия. Известно, что VEGF обеспечивает жизнедеятельность хориокапилляров и оказывает нейропротекторный эффект при ишемии сетчатки [38]. В связи с этим неясно, насколько оправдано использование указанных препаратов при ишемических вариантах окклюзий вен сетчатки [39]. В таких случаях препаратами выбора являются кортикостероиды, либо же лечение может быть комбинированным (лазерное и/или хирургическое).

Таким образом, несмотря на большое количество исследований и возможностей лечения тромбозов вен сетчатки, многие вопросы остаются нерешенными. Единой схемы лечения больных с данной патологией нет. Актуальной остается ЛК сетчатки. В ряде случаев подход может быть комбинированным и включать в себя как лекарственное воздействие, так и лазеркоагуляцию.

Несмотря на многочисленные исследования в этой области, поиск эффективных и безопасных методов лечения тромбозов вен сетчатки продолжается и по сей день.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Tul'tseva S. N., Astakhov Yu. S. [Retinal vein occlusions]. *Okklyuzii ven setchatki*. St.-Petersburg, N-L, 2010. (in Russ.).
2. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin. Ophthalmol.* 2010; 4: 809-816.
3. Rogers S.L., McIntosh R. L., Lim L., Mitchell P., Cheung N., Kowalski J.W., Nguyen H.P., Wang J.J., Wong T.Y. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010; 117 (6): 1094-1101.
4. Katsnel'son L. A., Forofonova T. I., Bunin A. Ya. [Ocular vascular disorders]. *Sosudistye zabolevaniya glaz*. Moscow, Medicina, 1990. (in Russ.).
5. Tankovskiy V.E. [Retinal vein occlusions]. *Trombozy ven setchatki*. Moscow, 4-y filial Voenizdata, 2000. (in Russ.).
6. Bloom S.M., Brucker A.J., Laser surgery of the posterior segment. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1991.
7. The Central Vein Occlusion Study Group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115 (4): 486-491.
8. Kanski D.D., Milevski S.A., Damato B.E., Tenner V. [Ocular fundus diseases]. *Zabolevaniya glaznogo dna*. Moscow, Medpress-inform, 2009. (in Russ.).
9. Lattanzio R., Torres Gimeno A., Battaglia Parodi M., Bandello F. Retinal vein occlusion: current treatment. *Ophthalmologica.* 2011; 225: 135-143.
10. Coscas G., Loewenstein A., Augustin A., Bandello F., Battaglia Parodi M., Lanzetta P., Monés J., de Smet M., Soubrane G., Staurengi G. Management of retinal vein occlusion – Consensus document. *Ophthalmologica.* 2011; 226: 4-28.
11. The Central Vein Occlusion Study Group report. Panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. *Ophthalmology.* 1995; 102 (10): 1434-1444.
12. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser scatter photocoagulation for prevention of neovascularization and vitreous hemorrhage in branch vein occlusion. A randomized clinical trial. *Arch. Ophthalmol.* 1986; 104 (1): 34-41.
13. Branch Vein Occlusion Study Group. Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. *Am.J. Ophthalmol.* 1984; 98 (3): 271-282.
14. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS Report number 9. Early treatment diabetic retinopathy study research group. *Ophthalmology.* 1991; 98 (5): 766-785.
15. Bandello F., Brankato R., Trabucchi G. Diode versus argon-green laser panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized study in 44 eyes with long follow-up time. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1993; 231: 491-494.

ЭМОКСИПИН®

МНН: Метилэтилпиридинол

Глазные капли
Раствор для инъекций



стресса и повреждению структур глаза. Эмоксипин повышает устойчивость ткани к гипоксии и ишемии и позволяет сохранить гематофтальмический барьер.

Травмы глаза, соматические заболевания вызывают внутриглазные кровоизлияния, при этом кровь изливается в межклеточное пространство. Эмоксипин обладает антиагрегантным действием, уменьшает вязкость крови и агрегацию тромбоцитов, благодаря фибринолитической активности, ускоряет рассасывание кровоизлияний. При микротравмах сосудов уменьшает проницаемость сосудистой стенки и степень риска развития кровоизлияний, предотвращает нарушение гематофтальмического барьера, оказывает ангиопротекторное действие.

ЭМОКСИПИН —
антиоксидантный препарат,
эффективно воздействующий на
основные звенья патогенеза
заболеваний органа зрения с
анигипоксическим, антиагрегантным
и ангиопротекторным
эффектом

Показания к применению:

Эмоксипин глазные капли

- Лечение и профилактика воспаления, ожогов роговицы
- Кровоизлияния в переднюю камеру глаза и субконъюнктивальные кровоизлияния
- Центральные и периферические дистрофии сетчатки
- Диабетическая ретинопатия
- Тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей

Эмоксипин раствор для инъекций

- Субконъюнктивальное и внутриглазное кровоизлияние различного генеза
- Ангиоретинопатия (в т.ч. диабетическая ретинопатия)
- Центральная и периферическая хориоретинальная дистрофия, в том числе осложненная миопия
- Тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей
- Оперативные вмешательства на глазах, состояние после операции по поводу глаукомы с отслойкой сосудистой оболочки
- Дистрофические заболевания роговицы
- Травма, воспаление и ожог роговицы
- Защита роговицы (при ношении контактных линз) и сетчатки глаза от воздействия интенсивного света (лазерные и солнечные ожоги, при лазеркоагуляции)

Каждое мгновение в фоторецепторах сетчатки на свету происходит целый каскад химических реакций. При дистрофических изменениях, сосудистых заболеваниях сетчатки, глаукоме, внутриглазных кровоизлияниях свободнорадикальное окисление приобретает патологический характер. Неконтролируемые процессы образования свободных радикалов и продукты перекисного окисления липидов оказывают повреждающий эффект на структуры глаза, что неизбежно приводит к снижению зрения. Эмоксипин является ингибитором свободнорадикальных процессов и защищает структуры глаза от переизбытков продуктов расщепления родопсина.

Сосудистые и эндокринные заболевания приводят к патологическим изменениям сосудистой стенки, в результате чего нарушается кровоток в тканях глаза. Из-за гипоксических изменений, нарушается гематофтальмический барьер, что приводит усугублению оксидативного

Способ применения и дозы:

Капли: препарат закапывают в конъюнктивальную полость по 1-2 капли 2-3 раза в день. Курс лечения 3-30 дней. При необходимости и хорошей переносимости препарата курс лечения может быть продолжен до 6 месяцев или повторяться 2-3 раза в год.

Раствор для инъекций: Раствор эмоксипина вводят субконъюнктивально или парабульбарно один раз в сутки или через день. Субконъюнктивально - по 0.2-0.5 мл 1% раствора (2-5 мг), парабульбарно - 0.5-1 мл 1% раствора (5-1 мг).

Длительность лечения - 10-30 дней; возможно повторение курса 2-3 раза в год.

При необходимости - ретробульбарно по 0.5-1 мл 1% раствора 1 раз в сутки в течение 10-15 дней. Для защиты сетчатки при лазеркоагуляции (в том числе при ограничивающей и разрушающей коагуляции опухолей) - парабульбарно или ретробульбарно по 0.5-1 мл 1% раствора за 24 ч и за 1 ч до коагуляции; затем - в тех же дозах (по 0.5 мл 1% раствора) 1 раз в сутки в течение 2-10 дней.



ПРОФИТ ФАРМ

123592, г. Москва, ул. Кулакова, д.20
тел./факс: +7 (495) 664 27 89
e-mail: info@profitpharm.ru
www.profitpharm.ru

16. Bandello F., Brankato R., Lattanzio R. Double-frequency ND:YAG laser versus argon-green laser in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: randomized study with long-term follow-up. *Lasers Surg. Med.* 1996; 19: 173-176.
17. Macarie S., Macarie D. Efficacy of diode laser photocoagulation in retinal neovascularization treatment in diabetic retinopathy. *Oftalmologia.* 2002; 53 (2): 89-92.
18. Moraczewski A.L., Lee R.K., Palmberg P.F., Rosenfeld P.J., Feuer W.J. Outcomes of treatment of neovascular glaucoma with intravitreal bevacizumab. *Br.J. Ophthalmol.* 2009; 93: 589-593.
19. Rehak M., Tilgner E., Franke A., Rauscher F.G., Brosteanu O., Wiedemann P. Early peripheral laser photocoagulation of nonperfused retina improves vision in patients with central retinal vein occlusion (Results of a proof of concept study). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 252 (5):745-752.
20. Spaide R.F. Prospective study of peripheral panretinal photocoagulation of areas of nonperfusion in central retinal vein occlusion. *Retina.* 2013; 33 (1): 56-62.
21. Rogers S.L., McIntosh R. L., Lim L., Mitchell P., Cheung N., Kowalski J.W., Nguyen H.P., Wang J.J., Wong T.Y. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010; 117 (6): 1094-1101.
22. McIntosh R. L., Rogers S.L., Lim L., Cheung N., Wang J.J., Mitchell P., Kowalski J.W., Nguyen H.P., Wong T.Y. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010; 117 (6): 1113-1123.
23. Akduman L., Olk R.J. Diode laser (810 nm) versus argon green (514 nm) modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1997; 104 (9): 1433-1441.
24. Browning D.J., Antoszyk A.N. The effect of the surgeon and the laser wavelength on the response to focal photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1999; 106 (2): 243-248.
25. Saeed M., Parmar D., McHugh D. Frequency-doubled Nd:YAG laser for the treatment of exudative diabetic maculopathy. *Eye.* 2001; 15: 712-718.
26. Lee C.M., Olk R.J., Akduman L. Combined modified grid and panretinal photocoagulation for diffuse diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg. Lasers.* 2000; 31 (4): 292-300.
27. Parodi M.B., Spasse S., Iacono P., Di Stefano G., Canziani T., Ravalico G. Sub-threshold grid laser treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion with micropulse infrared (810 nanometer) diode laser. *Ophthalmology.* 2006; 113 (12): 2237-2242.
28. Akduman L., Olk R.J. Subthreshold (invisible) modified grid diode laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg. Lasers.* 1999; 9: 706-714.
29. Scott I.U., VanVeldhuisen P. C., Oden N.L., Ip M.S., Blodi B.A., Jumper J.M., Figueroa M.; SCORE Study Investigator Group. SCORE study report 1: baseline associations between central retinal thickness and visual acuity in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2009; 116 (3): 504-512.
30. Donati S., Barosi P., Bianchi M., Al Oum M., Azzolini C. Combined intravitreal bevacizumab and grid laser photocoagulation for macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Eur.J. Ophthalmol.* 2012; 22: 607-614.
31. Algvare P.V., Epstein D., von Wendt G., Seregard S., Kvanta A. Intravitreal bevacizumab in central retinal vein occlusion: 18-month results of a prospective clinical trial. *Eur.J. Ophthalmol.* 2011; 21 (6):789-795.
32. Funk M., Kriechbaum K., Prager F., Benesch T., Georgopoulos M., Zlabinger G.J., Schmidt-Erfurth U. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2009; 50 (3): 1025-1032.
33. Stahl A., Struebin I., Hansen L.L., Agostini H.T., Feltgen N. Bevacizumab in central retinal vein occlusion: a retrospective analysis after 2 years of treatment. *Eur.J. Ophthalmol.* 2010; 20 (1): 180-185.
34. Campochiaro P.A., Heier J.S., Feiner L., Gray S., Saroj N., Rundle A.C., Murahashi W.Y., Rubio R.G.; BRAVO Investigators. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion. Six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology.* 2010; 117 (6): 1102-1112.
35. Brown D.M. Clinical implications of the BRAVO and CRUISE trials. *Retina.* 2010; 5: 38-40.
36. Haller J.A., Dugel P., Weinberg D.V., Chou C., Whitcup S.M. Evaluation of safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina.* 2009; 29: 46-51.
37. Haller J.A., Bandello F., Belfort R.Jr., Blumenkranz M.S., Gillies M., Heier J., Loewenstein A., Yoon Y.H., Jacques M.L., Jiao J., Li X.Y., Whitcup S.M. OZURDEX GENEVA Study Group: randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology.* 2010; 117: 1134-1146.
38. Kofoed P. K., Munch I. C., Larsen M. Profound retinal ischaemia after ranibizumab administration in an eye with ocular ischaemic syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88 (7): 808-810.
39. Quaggin S.E. Turning a blind eye to anti-VEGF toxicities. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (11): 3849-3851.

УДК:617.7-007.681: 616-053.2

Профиль пациентов с глаукомой детского возраста в Азербайджане



Н. А. Гасанова

Национальный центр офтальмологии им. академика Зарифы Алиевой, ул. Джавадхан 32/15, Баку, AZ 1114, Азербайджан

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 39–44

Цель. Изучить клинический профиль, этиологию и методы лечения глаукомы детского возраста (ГДВ) по результатам ретроспективного анализа данных Национального центра офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой.

Материалы и методы. Проанализированы истории болезни пациентов с ГДВ, обратившихся с января 2002 г. по декабрь 2013 г. Были исследованы пропорции разных типов глаукомы и характер проведенного лечения. В общей сложности были исследованы 143 пациента (210 глаз). Из них было 85 мальчиков (59,4%) и 58 девочек (40,6%). Средний возраст пациентов составил $4,8 \pm 0,4$ лет. У 81 пациента (56,6%) заболевание было двусторонним.

Результаты. Первичная врожденная глаукома (ПВГ) была лидирующей из всех типов и составляла 60,8% от общего числа пациентов. В 70,1% случаев ПВГ была двусторонней. Второе место по частоте встречаемости (9,8%) заняла увеальная глаукома (УГ). Первичная ювенильная глаукома была третьей по частоте встречаемости (6,3%), а травматическая глаукома – четвертой (5,6%). Трабекулотомия, трабекулэктомия и трабекулотомия в сочетании с трабекулэктомией (с субконъюнктивальной имплантацией Ологена или без нее), как правило, чаще выполнялись по поводу ПВГ.

Заключение. В Азербайджане по обращаемости в Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой наиболее часто регистрировались первичная врожденная глаукома, увеальная глаукома и первичная ювенильная глаукома. При сравнительном анализе с литературными данными характеристика ПВГ в Азербайджане более схожа с результатами исследований в западных странах.

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

Ключевые слова: глаукома, дети, частота встречаемости, врожденная глаукома, первичная ювенильная глаукома, увеальная глаукома, травматическая глаукома.

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

ENGLISH

Pediatric glaucoma profile in Azerbaijan

N. A. Gasanova

Zarifa Aliyeva National Eye Center, 32/15, Javadkhan Str. Baku, Azerbaijan, AZ 1114

SUMMARY

Aim. Retrospective analysis of clinical profile, etiology, and treatment strategies of childhood glaucoma.

Materials and methods. Medical reports of childhood glaucoma patients from January 2002 to December 2013 were analyzed. The ratio of various disease types and treatment pattern were studied. 143 patients (210 eyes) aged 4.8 ± 0.4 years (on average) were enrolled. 59.4% (85) were boys, and 40.6% (58) were girls. 81 patients (56.6%) had bilateral disease.

Results. Primary congenital glaucoma was the most common type of childhood glaucoma (60.8%). In 70.1% of cases, the disease was bilateral. The second most common type was uveal glaucoma (9.8%), the third most common type was primary juvenile glaucoma (6.3%), the fourth most common type was traumatic glaucoma (5.6%). In general,

trabeculotomy, trabeculectomy, and combined trabeculotomy-trabeculectomy (with or without subconjunctival Ologen implantation) was performed for primary congenital glaucoma.

Conclusions. According to Zarifa Aliyeva National Eye Center reports, primary congenital glaucoma, uveal glaucoma, and primary juvenile glaucoma are the most common types of childhood glaucoma in Azerbaijan. When comparing with literature data, primary congenital glaucoma pattern is similar to western countries.

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

Keywords: glaucoma, children, prevalence, congenital glaucoma, primary juvenile glaucoma, uveal glaucoma, traumatic glaucoma.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 39–44

Анализ литературы о причинах детской слепоты во всем мире свидетельствует о том, что в 5-15% случаев она обусловлена глаукомой детского возраста (ГДВ). Частота слепоты вследствие ГДВ выше в странах третьего мира [1-4]. На профиль ГДВ влияют этнические показатели, социально-экономические факторы, доступность медицинских услуг и другие аспекты [5].

Как показывает анализ, проблема ГДВ в Азербайджане по распространенности и частоте заболеваемости остается вне рамок расширенных научных исследований. Национальный центр офтальмологии является ведущим медицинским учреждением в Азербайджане, куда направляют практически всех пациентов из разных регионов республики.

ЦЕЛЬ

Изучить клинический профиль, этиологию и методы лечения (ГДВ) по результатам ретроспективного анализа данных Национального центра офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены результаты обследований детей, проходивших лечение в Национальном центре офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой с диагнозом «глаукома» в период с 2002 г. по 2013 г. Были отобраны только данные по первичным обращениям.

В общей сложности были обследованы 143 пациента (210 глаз), из которых было 85 мальчиков (59,4%) и 58 девочек (40,6%). Соотношение мальчиков и девочек равнялось 1,6:1. Средний возраст пациентов составил 4,8±0,4 лет. У 81 пациента (56,6%) заболевание было двусторонним. На 210 глазах были проведены 253 операции, причем на 184 глазах (72,7%) была

выполнена одна операция, на 31 глазу (27,3%) — две операции и более.

Все данные классифицированы и проанализированы одним автором. При обработке результатов была использована программа SPSS 20.0 (IBM).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что с 2002 г. по 2013 г. были госпитализированы 143 ребенка с ГДВ из 6 регионов Азербайджана.

В таблице 1 отражены данные по частоте встречаемости заболевания, полу и возрасту среди пациентов с ГДВ.

Согласно результатам исследований, ПВГ была наиболее часто встречающейся патологией, составив 60,8% от общего числа больных, причем мальчиков было больше (60,9%), чем девочек (39,1%).

Известно, что ПВГ либо имеет место уже при рождении, либо развивается в течение первых 3 лет жизни.

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с глаукомой детского возраста.

Диагноз	N	Пол		Соотношение по полу (М:Ж)	Средний возраст (лет)
		М	Ж		
Первичная врожденная глаукома	87	53	34	1,56	1,7±0,25
Первичная ювенильная глаукома	9	4	5	0,8	11,5±1,1
Травматическая глаукома	8	7	1	7	9,1±1,3
Глаукома при аномалиях	8	2	6	0,33	4,38±1,7
Уvealная глаукома	14	7	7	1	12,4±1,7
Афакичная глаукома	3	2	1	2	12,7±0,9
Глаукома при заболеваниях сетчатки	3	3		3	1,5±1,3
Стероидная глаукома	2	2		2	13,5±0,5
Неопластическая глаукома	1	1		1	4
Глаукома на фоне артификации	4	2	2	1	7,8±3,3
Факогенная глаукома	2	1	1	1	11
Разное	2	1	1	1	10±4,0
Всего	143	85	58	1,47	4,8±0,4

ни. Она не сопряжена с аномалиями развития глаза или системными аномалиями. В эту группу также были включены пациенты с ГДВ и мегалокорнея (диаметр роговицы более 11 мм у новорожденных, более 12 мм у детей в возрасте до года и более 13 мм у детей старше года).

В таблице 2 отражена частота встречаемости ПВГ по возрасту первичного выявления.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у 11,5% детей ПВГ была диагностирована в возрасте до 3 месяцев жизни, у 31,03% — до 6 месяцев. Средний возраст пациентов с ПВГ при обращении составил $1,7 \pm 0,25$ лет.

Пациенты с двусторонней ПВГ составили 70,1% от всех детей с этой патологией. В 18,4% случаев пациенты с ПВГ рождались в родственных браках.

За весь период наблюдения 91,9% глаз были прооперированы по поводу глаукомы однократно, 13,5% — дважды, 3,4% — трижды и 0,68% глаз — более 3 раз.

Уvealная глаукома (УГ) по частоте встречаемости (9,8%) была второй, средний возраст пациентов при обращении составил

Таблица 2. Возраст первичного выявления первичной врожденной глаукомы.

Возраст при постановке диагноза (месяцы)	N (%)
0-3	10 (11,5%)
3-6	27 (31,03%)
6-0	11 (12,64%)
9-12	13 (14,94%)
12-24	7 (8,04%)
24-36	9 (10,34%)
36-60	5 (5,75%)
более 60	5 (5,75%)
Всего	87 (100%)

Table 2. Age at diagnosis of primary congenital glaucoma.

Age at diagnosis, months	N (%)
0-3	10 (11.5%)
3-6	27 (31.03%)
6-0	11 (12.64%)
9-12	13 (14.94%)
12-24	7 (8.04%)
24-36	9 (10.34%)
36-60	5 (5.75%)
More than 60	5 (5.75%)
Total	87 (100%)

Table 1. Clinical characteristics of childhood glaucoma patients.

Type	N	Sex		Sex ratio (M:F)	Age, years (on average)
		M	F		
Primary congenital glaucoma	87	53	34	1.56	1.7 ± 0.25
Primary juvenile glaucoma	9	4	5	0.8	11.5 ± 1.1
Traumatic glaucoma	8	7	1	7	9.1 ± 1.3
Childhood glaucoma in anomalies	8	2	6	0.33	4.38 ± 1.7
Uveal glaucoma	14	7	7	1	12.4 ± 1.7
Aphakic glaucoma	3	2	1	2	12.7 ± 0.9
Childhood glaucoma in retinal disorders	3	3		3	1.5 ± 1.3
Steroid glaucoma	2	2		2	13.5 ± 0.5
Neoplastic glaucoma	1	1		1	4
Pseudophakic glaucoma	4	2	2	1	7.8 ± 3.3
Phacogenic glaucoma	2	1	1	1	11
Miscellaneous	2	1	1	1	10 ± 4.0
Total	143	85	58	1.47	4.8 ± 0.4

$12,4 \pm 1,7$ лет. Наличие УГ было связано с перенесенным воспалением сосудистого тракта.

Первичная ювенильная глаукома (ПЮГ) оказалась третьей по частоте встречаемости (6,3%), а средний возраст пациентов составил $11,5 \pm 1,1$ лет.

Критериями для установления диагноза ювенильной глаукомы были повышение ВГД в возрасте старше 3 лет, характерные для глаукомы изменения диска зрительного нерва и в полях зрения, отсутствие увеличения глазного яблока, отека роговицы и/или стрий Хааба или аномалий гониоскопии без признаков вторичной глаукомы.

Четвертой по частоте встречаемости была травматическая глаукома (5,6%). У 6 детей глаукома развилась после контузии глазного яблока и у 2 — после проникающего ранения. Средний возраст пациентов с травматической глаукомой составил $9,1 \pm 1,3$ лет. Последствиями перенесенной прямой травмы были гифема, рецессия угла передней камеры, вторичные увеиты или сублюксация хрусталика. Среди косвенных последствий травмы имели место эпителиальная киста радужки, эндофтальмит, набухающая катаракта и факолитическая глаукома.

В группу пациентов с системными аномалиями ($n = 8$) вошли больные с синдромом Стерджа-Вебера ($n = 1$), синдромом Аксенфельда-Ригера ($n = 1$), аниридией ($n = 2$), персистирующим гиперпластическим первичным стекловидным телом ($n = 1$), врожденной кистой радужки ($n = 1$) и нейрофиброматозом I типа ($n = 2$). Этот вариант был четвертым среди всех пациентов, но вторым у детей в возрасте 1-3 лет.

При анализе результатов были выявлены 3 случая (2,1%) афакичной глаукомы. Она возникает вторично после хирургии врожденной катаракты без имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ).

Артифакичная глаукома также развивается вторично после хирургии врожденной катаракты с им-

Таблица 3. Относительная частота основных вариантов глаукомы детского возраста в зависимости от возраста.

Основные подтипы	До 1 года	1-3 года	Старше 3 лет
Первичная врожденная глаукома	61	16	10
Первичная ювенильная глаукома	0	0	9
Травматическая глаукома	0	1	7
Глаукома при аномалиях	0	6	2
Уvealная глаукома	0	0	14
Артифакичная глаукома	1	0	3

Table 3. Prevalence of common childhood glaucoma types depending on age.

Types	< 1 year	1-3 years	> 3 years
Primary congenital glaucoma	61	16	10
Primary juvenile glaucoma	0	0	9
Traumatic glaucoma	0	1	7
Glaucoma in anomalies	0	6	2
Uveal glaucoma	0	0	14
Pseudophakic glaucoma	1	0	3

плантацией ИОЛ. За все время наблюдения было зарегистрировано 4 случая (2,8%) артифакичной глаукомой.

В группу пациентов, у которых глаукома могла быть обусловлена патологией сетчатки ($n = 3$), были включены случаи вторичной глаукомы после витрэктомии с введением силиконового масла ($n = 1$) и глаукомы после витреоретинальной хирургии по поводу ретинопатии недоношенных ($n = 2$).

Неопластическая глаукома имела место в одном случае на фоне ретинобластомы.

В группу пациентов с факогенной глаукомой вошли два пациента с подвывихом хрусталика и синдромом Марфана.

В группу «Разное» были отнесены 2 случая глаукомы: в одном случае она возникла после сквозной кератопластики, а во втором причина осталась неизвестной.

Анализ по полу показал, что мальчики количественно преобладали во всех группах и во всех возрастных категориях, составляя 59,4% от общего числа. Самым высоким соотношением мальчиков к девочкам оказалось в группе из 8 пациентов с травматической глаукомой (7:1).

В таблице 3 представлено распределение специфических типов ГДВ, которое варьировало в зависимости от возраста, в котором была проведена операция (до 1 года, 1-3 года и старше 3 лет).

ПВГ составила 95,3% от общего числа пациентов в возрасте до 1 года и 69,6% в возрасте 1-3 лет. Системные аномалии и аномалии глаз были вторыми по ча-

стоте встречаемости в возрасте 1-3 лет (26,1%). У детей старше 3 лет самым частым диагнозом была увеальная глаукома, второй по частоте встречаемости оказалась ПВГ, а третьей — ПЮГ (20,0%).

В таблице 4 отражено число первично проведенных операций по поводу ГДВ.

Установлено, что чаще всего по поводу ГДВ выполнялась трабекулэктомия (68,4%). У большинства пациентов с увеальной глаукомой также проводилась трабекулэктомия, тогда как по поводу ГДВ при синдроме Аксенфельда-Ригера и аномалиях, а также при рефрактерной врожденной глаукоме часто имплантировались дренажи.

Пациенты, задействованные в нашем исследовании, были из разных регионов страны. Схематическое исследование ГДВ по материалу Национального центра офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой позволило более наглядно представить ее распространенность в Республике Азербайджан.

Анализ результатов свидетельствует о том, что ПВГ составила 60,8% от общего числа детей с ГДВ, что в значительной степени соответствует данным клиники Торонто (38%) и госпиталя Пекина (46,07%) [6, 7].

Согласно исследованиям по половому распределению пациентов с ПВГ, в Японии девочки страдают этим заболеванием чаще, чем мальчики (соотношение мальчиков и девочек 2:3), тогда как в США и Европе этот показатель составляет 3:2 [8-10]. В нашем исследовании это соотношение равнялось 1,6:1. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что общее соотношение заболеваемости у мальчиков и девочек в Азербайджане больше сходно с таковым в США и странах Европы.

Результаты проведенного исследования показали, что соотношение пациентов с двусторонней и односторонней ПВГ составляет 2,3:1 (72,5% и 27,5%, соответственно), причем эти данные соответствуют другим отчетам [11, 12]. В 18,4% случаев был выявлен семейный анамнез ПВГ, причем эти результаты сходны с данными литературы, в которой сообщается о 4-40% встречаемости, хотя в большинстве случаев ПВГ является спорадической [5, 8, 13-15].

ПВГ обычно проявляется в возрасте до 6 месяцев жизни, а в 80% случаев — до первого года жизни [5, 16-18]. В нашем исследовании было продемонстрировано, что средний возраст пациентов с ПВГ при первичном обращении составляет $1,7 \pm 0,25$ лет, из них 11,5% детей были младше 3 месяцев, 70,1% — младше 1 года.

Таблица 4. Первично проведенные хирургические вмешательства по поводу глаукомы детского возраста.

Вариант	Трабекулотомия	Трабекулеэктомия	Трабекулотомия + трабекулеэктомия	Ологен	Дренирование	Циклодиализ	Энуклеация
Первичная врожденная глаукома	2	134	24	20	4	3	9
Первичная ювенильная глаукома	2	6		1			
Травматическая глаукома	1	4			1		4
Уvealная глаукома		9			1	3	4
Афакичная глаукома		3					1
Глаукома при заболеваниях сетчатки			1		1		
Стероидная глаукома				1			
Факогенная глаукома		2					1
Глаукома при синдроме Аксенфельда-Ригера					2		
Глаукома при аномалиях		1	1	2	3	1	1
Разное		1			1		

Table 4. Primary surgical procedures for childhood glaucoma.

Type	Trabeculotomy	Trabeculectomy	Trabeculotomy + Trabeculectomy	Ologen	Drainage	Cyclodialysis	Enucleation
	2	134	24	20	4	3	9
Primary juvenile glaucoma	2	6		1			
Traumatic glaucoma	1	4			1		4
Uveal glaucoma		9			1	3	4
Aphakic glaucoma		3					1
Glaucoma in retinal disorders			1		1		
Steroid glaucoma				1			
Phacogenic glaucoma		2					1
Glaucoma in ARS					2		
Glaucoma in anomalies		1	1	2	3	1	1
Miscellaneous		1			1		

ARS — Axenfeld-Rieger syndrome

Только 5,75% пациентов с ПВГ оказались старше 5 лет. Особое внимание диагнозу ПВГ необходимо уделять в первый год жизни ребенка.

Заболеваемость увеальной глаукомой по результатам нашего исследования была выше, чем в по данным исследований, проводившихся в других странах. Причина этих различий требует дальнейшего изучения.

В Великобритании, Канаде и США ювенильная глаукома как вариант ГДВ составляет 2,0-13,3% от глаукомы в целом [5, 7, 14], а в Северном Китае — 6% от глаукомы у детей [6]. В нашем исследовании ювенильная глаукома стала третьей по частоте ГДВ и составила 6,3% от общего числа больных.

Травма глаза — одна из главных причин осложнений у детей и основная причина приобретенной одно-

сторонней детской слепоты [18]. По данным нашего исследования, травматическая глаукома является четвертой по частоте (5,6%). Эти показатели ниже по сравнению с госпиталем Пекина (12,13%) [6] и сходны с показателями госпиталя Торонто (5,6%) [7]. Продemonстрировано, что мальчики получают травмы глаз чаще, чем девочки, и наши данные соответствуют этим показателям [18]. В нашем исследовании травматическая глаукома встречалась у детей более старшего возраста (9,1±1,3 лет). Травматическая глаукома — предотвратимая и излечимая болезнь. Необходимо разрабатывать профилактические мероприятия по предупреждению глазных травм с учетом возраста, пола и развития ребенка. Внедрение мер безопасности позволяет значительно сократить заболеваемость травматической глаукомой.

Афакичная и артифакичная глаукома также являются частыми причинами ГДВ, их частота встречаемости у детей достигает 5% и 3,8%, соответственно [19-21]. Афакичная глаукома составляет от 9,2% до 20% от всей ГДВ, а артифакичная глаукома — от 2,7% до 5,0% [5-7]. В нашем исследовании афакичная глаукома встречалась в 3,4% случаев, а артифакичная глаукома — в 4,6% случаев от всей глаукомы у детей. Причины низкой частоты встречаемости афакичной глаукомы неизвестны, что требует дальнейшего изучения.

По данным исследователей из США, Великобритании и Канады, в лечении ГДВ наиболее частой хирургической процедурой является гониотомия, хотя в Азербайджане она выполняется по этим показаниям редко [7, 19, 22]. Трабекулотомия, трабекулэктомия и трабекулотомия в сочетании с трабекулэктомией (с субконъюнктивальной имплантацией Ологена или без нее) как методы хирургического лечения ПВГ более распространены в нашей стране [6]. Наши результаты свидетельствуют о том, что трабекулотомия в сочетании с трабекулэктомией (а не изолированная трабекулэктомия) является предпочтительным видом хирургического вмешательства при ГДВ. Гониотомия

в нашем центре не проводилась, поскольку практически в 100% случаев роговица была недостаточно прозрачной. Циклодеструкция, направленная на улучшение оттока водянистой влаги, показана при неэффективности стандартных хирургических процедур. Энуклеация сделана у 9 детей с рефрактерной врожденной глаукомой, у 4 детей с травматической и увеальной глаукомой и у 1 ребенка с афакичной глаукомой на фоне патологии хрусталика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования определена структура глаукомы детского возраста в Азербайджане. Первичная врожденная глаукома является наиболее распространенным вариантом глаукомы у детей в республике. Характеристики ПВГ в Азербайджане сходны с данными ученых из Северного Китая, США и стран Европы. Заболеваемость увеальной глаукомой по результатам нашего исследования оказалась выше, чем в других странах. Причины этого феномена требуют дальнейшего изучения. Согласно полученным нами данным, первичная ювенильная глаукома является третьим по распространенности вариантом ГДВ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Onakpoya O.H., Adegbehingbe B.O., Omotoye O.J., Adeoye A.O. Causes of blindness in a special education school. *West Afr.J. Med.* 2011; 30: 47-50.
2. Maida J.M., Mathers K., Alley C.L. Pediatric ophthalmology in the developing world. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2008; 19: 403-408.
3. Zepeda-Romero L.C., Barrera-de-Leon J.C., Camacho-Choza C., Gonzalez Bernal C., Camarena-Garcia E., Diaz-Alatorre C., Gutierrez-Padilla J.A., Gilbert C. Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in schools for the blind in Guadalajara city, Mexico. *Br.J. Ophthalmol.* 2011; 95: 1502-1505.
4. Gilbert C.E., Rahi J.S., Quinn G.E. Visual impairment and blindness in children. In: Johnson G.J., Minassian D.C., Weale R.A., West S.K., eds. *The Epidemiology of Eye Disease*. 2nd eds. London: Edward Arnold Ltd.; 2003: 260-286.
5. Papadopoulos M., Cable N., Rahi J., Khaw P.T.; BIG Eye Study Investigators. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2007; 48: 4100-4106.
6. Gasanova N.A. [Evaluation of the efficacy and safety of Ologen subconjunctival implantation in combined trabeculotomy-trabeculektomy in congenital glaucoma children]. *Ocenka jeffektivnosti i bezopasnosti subkon'junktival'noj implantacii Ologena pri kombinirovannoj trabekulotomii-trabekulektomii u detej s vrozhdennoj glaukomoj. [Ophthalmology]. Oftalmologiya.* 2013;13:17-22. (in Russ.).
7. Taylor R.H., Ainsworth J.R., Evans A.R., Levin A.V. The epidemiology of pediatric glaucoma: the Toronto experience. *J. AAPOS.* 1999; 3: 308-315.
8. Shaffer R.N., Weiss D.I. *Infantile glaucoma: diagnosis and differential diagnosis. Congenital and Pediatric Glaucomas.* St. Louis: CV Mosby; 1970: 37-59.
9. Shaffer R.N. Genetics and the congenital glaucomas. *Am.J. Ophthalmol.* 1965; 60: 981-994.
10. DeLuise V. P., Anderson D.R. Primary infantile glaucoma (congenital glaucoma). *Surv. Ophthalmol.* 1983; 28: 1-19.
11. François J. Congenital glaucoma and its inheritance. *Ophthalmologica.* 1980; 181: 61-73.
12. Morin J.D., Merin S., Sheppard R.W. Primary congenital glaucoma: a survey. *Can.J. Ophthalmol.* 1974; 9: 17-28.
13. Jay M.R., Rice N.S. C. Genetic implications of congenital glaucoma. *Metab. Ophthalmol.* 1978; 2: 257-258.
14. Aponte E.P., Diehl N., Mohney B.G. Incidence and clinical characteristics of childhood glaucoma: a population-based study. *Arch. Ophthalmol.* 2010; 128: 478-482.
15. Scheie H.G. The management of infantile glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1959; 62: 35-54.
16. Elder M.J. Congenital glaucoma in the West Bank and Gaza Strip. *Br.J. Ophthalmol.* 1993; 77: 413-416.
17. Dietlein T.S., Jacobi P.C., Krieglstein G.K. Assessment of diagnostic criteria in management of infantile glaucoma: an analysis of tonometry, optic disc cup, corneal diameter and axial length. *Int. Ophthalmol.* 1997; 20: 21-27.
18. MacEwen C. J., Baines P.S., Desai P. Eye injuries in children: the current picture. *Br.J. Ophthalmol.* 1999; 83: 933-936.
19. Gramer E., Tausch M., Kraemer C. Time of diagnosis, reoperations and long-term results of goniotomy in the treatment of primary congenital glaucoma: a clinical study. *Int. Ophthalmol.* 1997; 20: 117-123.
20. Chen T.C., Bhatia L.S., Halpern E.F., Walton D.S. Risk factors for the development of aphakic glaucoma after congenital cataract surgery. *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* 2006; 104: 241-251.
21. Trivedi R.H., Wilson M.E. Jr, Golub R.L. Incidence and risk factors for glaucoma after pediatric cataract surgery with and without intraocular lens implantation. *J. AAPOS.* 2006; 10: 117-123.
22. Russell-Eggitt I.M., Rice N.S., Jay B., Wyse R.K. Relapse following goniotomy for congenital glaucoma due to trabecular dysgenesis. *Eye.* 1992; 6: 197-200.

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

Под № РЗН 2013/1010 внесено в государственный Реестр медицинских изделий и организаций, осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий.

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**

Оптическая когерентная томография и её роль в диагностике глазной гипертензии, препериметрической и периметрической глаукомы



Б. Ангелов



К. Петрова

Кафедра офтальмологии Медицинского университета, УМБАЛ «Александровская», ул. Святого Георгия Софийского, д. 1, София, 1434, Болгария

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 46–56

Цель. Оценить диагностические возможности и информативность параметров карт GCC и RNFL, анализируемых посредством оптической когерентной томографии (ОКТ), и их дифференциально-диагностический потенциал у лиц с офтальмогипертензией, пациентов с препериметрической глаукомой и периметрически верифицированной начальной, развитой и далеко зашедшей глаукомой.

Материалы и методы. Проанализированы данные обследований 353 глаз. Пациенты были разделены на 6 групп: офтальмогипертензия (32 глаза), препериметрическая глаукома (46 глаз), начальная глаукома (104 глаза), развитая глаукома (54 глаза), далеко зашедшая глаукома (60 глаз) и клинически здоровые глаза (57 глаз). Во всех случаях проводилось стандартное офтальмологическое обследование, автоматизированная периметрия и ОКТ. Анализовались параметры Avg. GCC, Inf. GCC, Sup. GCC, GLV, FLV и Avg., Sup. и Inf. RNFL (карта ONH). Для каждого параметра определялись чувствительность, специфичность, положительный (PLR) и отрицательный коэффициенты вероятности (NLR) и выстраивались графики ROC.

Результаты. Чувствительность и специфичность изучаемых параметров в группе офтальмогипертензии превышает 66% (для FLV и GLV > 98%), а в группе препериметрической глаукомы составляет более 82% (для GLV, Avg. GCC, Avg. RNFL и Sup. RNFL > 91). При начальной глаукоме максимальной чувствительностью и специфичностью характеризуется Inf. GCC (91%), а при развитой глаукоме – Avg. GCC (98%). При далеко зашедшей глаукоме чувствительность и специфичность большинства параметров достигают 100%. В случае офтальмогипертензии максимальный диагностический потенциал характерен для GLV (0,795) и Inf. GCC (0,790), а в случае препериметрической глаукомы – для GLV (0,981). При начальной и развитой глаукоме наилучшими диагностическими возможностями обладает GLV (0,971 и 0,999, соответственно), а при далеко зашедшей глаукоме – Avg. RNFL и Inf. RNFL (1,0).

Заключение. При препериметрической и верифицированной глаукоме все параметры карт GCC и RNFL имеют высокие чувствительность и специфичность и высокий диагностический потенциал (более 0,90). При офтальмогипертензии диагностический потенциал показателей меньше (порядка 0,66). Диагностические возможности параметров карт GCC и RNFL сопоставимы и высоки вне зависимости от степени глаукомного повреждения. ОКТ позволяет выявлять ранние структурные изменения у лиц с офтальмогипертензией и препериметрической глаукомой. По мере прогрессирования глаукомных изменений диагностический потенциал анализируемых параметров увеличивается.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: чувствительность, специфичность, оптическая когерентная томография, глазное давление, глаукома.

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

ENGLISH

Optical coherence tomography and its role in the diagnosis of ocular hypertension, preperimetric and perimetric glaucoma

B. Angelov, K. Petrova

Department of Ophthalmology, Medical University, «Alexandrovska» Hospital, Sofia, Bulgaria,
1, St. Georgiy Sofiyskiy Str. Sofia, Bulgaria, 1434

SUMMARY

Aim. To study diagnostic capabilities of OCT parameters (ganglion cell complex/GCC and retinal nerve fiber layer/RNFL) and their ability to discriminate between normal and ocular hypertension (OH), preperimetric glaucoma (PPG), and early, moderate, and advanced perimetric glaucoma (PG) eyes.

Material and methods. 353 eyes enrolled in the study were divided into six groups: OH (32 eyes), PPG (46 eyes), early PG (104 eyes), moderate PG (54 eyes), advanced PG (60 eyes), and healthy individuals (57 eyes). Complete eye examination including standard automated perimetry and OCT was performed. Avg. GCC, Inf. GCC, Sup. GCC, GLV, FLV, and Avg., Sup. and Inf. RNFL (ONH map) were measured. ROC curves were constructed. Sensitivity and specificity of each parameter, positive (PLR) and negative likelihood ratio (NLR) were analyzed.

Results. In OH group, sensitivity and specificity of all parameters were above 66% (> 98% for FLV and GLV). In PPG group, sensitivity and specificity were above 82% (>91% for GLV, Avg. GCC Avg. RNFL and Sup. RNFL). In OH group, GLV and Inf. GCC were the most accurate diagnostic parameters (0.795 and 0.790, respectively). In PPG group, GLV was the most accurate diagnostic parameter (0.981). In early PG group, maximum sensitivity and specificity were found for Inf. GCC (91%). In moderate PG group, maximum sensitivity and specificity were found for the Avg. GCC (98%). In early and moderate PG groups, GLV was the most accurate diagnostic parameter (0.971 and 0.999, respectively). In advanced PG group, sensitivity and specificity of all parameters were about 100%. In advanced PG groups, Avg. RNFL and Inf. RNFL were the most accurate diagnostic parameters (1.0).

Conclusions. In PPG and PG groups, high sensitivity and specificity of GCC map and RNFL map parameters as well as their very high diagnostic accuracy (more than 0.90) was demonstrated. In OH group, the diagnostic accuracy of these parameters was lower (0.66). GCC map and RNFL map parameters are characterized by high and comparable diagnostic abilities irrespective of glaucoma damage severity. OCT is a valuable diagnostic method of early glaucomatous changes detection in OH and PPG. Diagnostic capabilities of the parameters improve as disease severity increases.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: sensitivity, specificity, ganglion cell complex, optical coherence tomography, ocular hypertension, glaucoma.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 46–56

ВВЕДЕНИЕ

Структурная оценка диска зрительного нерва (ДЗН) является одним из основных компонентов диагностики глаукомы. В ряде случаев структурная оценка ДЗН затруднена, поскольку зачастую имеют место различные аномалии — отклонения в размере диска (если у большого диска значительно большая экскавация не обязательно указывает на глаукому, то у небольшого диска даже при наличии глаукомы экскавация может практически отсутствовать), наклонный диск, перипапиллярная атрофия и т.д. Морфологическое многообразие вариантов ДЗН в норме, наличие структурных изменений и отсутствие дефектов полей зрения при уже имеющейся глаукоме обуславливают трудности диагностики. Диффузную утрату аксонов трудно выявить посредством офтальмоскопии или фотографирования глазного дна. То же самое справедливо и в отношении глаукоматозных изменений в макуле. Ранние структурные изменения на глазном дне могут быть определены с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). Этот метод широко используется не только при патологии макулы, но и при глаукоме для диагностики и мониторинга. ОКТ обеспечивает качественную и количественную оценку изменений ДЗН, слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) и комплекса ганглиозных клеток (GCC) макулы, где их плотность максимальна [1-3]. Комплекс ганглиозных клеток

составляют три внутренних слоя сетчатки (дендриты, тела и аксоны ганглиозных клеток), которые истончаются при глаукоме, при этом внешние слои не затрагиваются дегенеративным процессом [4].

В научной литературе имеется множество работ, посвященных оценке чувствительности, специфичности и информативности ОКТ при глаукоме [5-13]. Диагностический потенциал зависит от выраженности патологических изменений. Некоторые параметры являются более чувствительными на ранних стадиях, а другие — на более поздних стадиях глаукомы. В целом же методы диагностики более надежны при наличии выраженных патологических изменений.

Согласно опубликованным данным, в большинстве случаев диагностические возможности изучения GCC близкие и сопоставимы с таковыми RNFL [7, 10, 12, 13]. Некоторые авторы даже отдают предпочтение изменениям GCC, особенно при начальной и препериметрической глаукоме [7, 10, 14]. Другие исследователи считают анализ состояния RNFL более точным по сравнению с оценкой GCC независимо от стадии заболевания [15-17]. Эти выводы объясняет следующий анатомический факт: около 50% ганглиозных клеток находятся в макуле, но 100% их аксонов формируют RNFL перипапиллярной зоны. Поэтому неудивительно, что при начальной глаукоме с повышенным ВГД диагностический потенциал измене-

Таблица 1. Описательная статистика.

Показатель	Контрольная группа			Офтальмогипертензия			Препериметрическая глаукома			Начальная глаукома		
	N	Среднее	CO	N	Среднее	CO	N	Среднее	CO	N	Среднее	CO
Возраст	57	61,6	9,1	32	61,6	8,2	46	66,1	8,8	104	68,2	8,9
MD	57	-0,09	0,95	32	-0,80	1,42	46	-0,87	1,37	104	-3,43	1,26
PSD	57	1,49	0,35	32	1,69	0,35	46	1,74	0,84	104	3,54	1,41
Avg.GCC	57	102,5	6,2	32	94,6	7,7	46	86,6	5,5	104	84,3	7,8
Sup.GCC	57	101,8	6,7	32	94,9	7,3	46	86,4	5,7	104	85,2	8,5
Inf.GCC	57	103,1	6,4	32	94,4	8,8	46	84,8	13,7	104	82,6	12,2
FLV	57	0,70	0,66	32	2,46	2,47	46	3,89	2,47	104	5,37	2,84
GLV	57	1,66	1,67	32	5,94	4,53	46	10,94	4,65	104	13,64	6,54
Avg.RNFL	57	108,3	8,4	32	102,1	10,4	46	91,5	5,8	104	88,4	9,2
Sup.RNFL	57	106,3	15,4	32	101,5	11,1	46	89,3	6,7	104	88,1	10,8
Inf.RNFL	57	108,5	9,7	32	102,6	11,1	46	93,7	7,1	104	88,6	11,1

Table 1. Descriptive statistics.

Parameter	Control group			OH group			PPG group			Early glaucoma		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Age	57	61.6	9.1	32	61.6	8.2	46	66.1	8.8	104	68.2	8.9
MD	57	-0.09	0.95	32	-0.80	1.42	46	-0.87	1.37	104	-3.43	1.26
PSD	57	1.49	0.35	32	1.69	0.35	46	1.74	0.84	104	3.54	1.41
Avg.GCC	57	102.5	6.2	32	94.6	7.7	46	86.6	5.5	104	84.3	7.8
Sup.GCC	57	101.8	6.7	32	94.9	7.3	46	86.4	5.7	104	85.2	8.5
Inf.GCC	57	103.1	6.4	32	94.4	8.8	46	84.8	13.7	104	82.6	12.2
FLV	57	0.70	0.66	32	2.46	2.47	46	3.89	2.47	104	5.37	2.84
GLV	57	1.66	1.67	32	5.94	4.53	46	10.94	4.65	104	13.64	6.54
Avg.RNFL	57	108.3	8.4	32	102.1	10.4	46	91.5	5.8	104	88.4	9.2
Sup.RNFL	57	106.3	15.4	32	101.5	11.1	46	89.3	6.7	104	88.1	10.8
Inf.RNFL	57	108.5	9.7	32	102.6	11.1	46	93.7	7.1	104	88.6	11.1

ний GCC невелик, поскольку гибнут преимущественно их аксоны на периферии. И наоборот, в случае начальной нормотензивной глаукомы, для которой характерны парацентральные скотомы, диагностический потенциал оценки состояния GCC гораздо выше по сравнению с оценкой RNFL. Выводы различных исследований, посвященных данному вопросу, зачастую противоречивы и спорны.

В повседневной клинической практике важно как можно раньше определить начальные структурные изменения, которые происходят еще до утраты функций на фоне офтальмогипертензии и подозрения на глаукому. Для этого необходимо выяснить, насколько высока точность диагностических параметров ОКТ в этих спорных случаях. Это позволит выявлять начальные изменения при подозрении на глаукому у лиц с сохранными полями зрения и, как следствие, решать вопрос о необходимости назначения антиглаукомной терапии и степени ее агрессивности.

ЦЕЛЬ

Оценка диагностических возможностей и информативности параметров карт GCC и RNFL, анализируемых посредством ОКТ, и их дифференциально-диагностического потенциала у лиц с офтальмогипертензией, пациентов с препериметрической глаукомой и периметрически верифицированной начальной, развитой и далеко зашедшей глаукомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты обследования 353 глаз, которые были разделены на 6 групп: офтальмогипертензия (32 глаза), препериметрическая глаукома (46 глаз), начальная глаукома (104 глаза), развитая глаукома (54 глаза), далеко зашедшая глаукома (60 глаз) и клинически здоровые глаза (57 глаз). Во всех случаях проводилось стандартное полное офтальмологическое обследование, в том числе автоматизированная периметрия на анализаторе поля зрения HFA-II (программы SITA Standard и 24-2, Carl Zeiss Meditec, Германия),

Таблица 1 (продолжение)

Развитая глаукома			Далеко зашедшая глаукома			Показатель
N	Среднее	CO	N	Среднее	CO	
54	69,3	8,9	60	69,0	9,2	Возраст
54	-8,31	1,85	60	-18,42	4,69	MD
54	7,31	2,46	60	9,45	2,57	PSD
54	76,3	6,3	60	70,3	8,1	Avg.GCC
54	77,6	8,7	60	71,2	9,2	Sup.GCC
54	75,1	8,5	60	69,9	9,9	Inf.GCC
54	7,36	3,95	60	9,21	3,29	FLV
54	20,2	6,24	60	26,08	7,78	GLV
54	78,7	10,6	60	68,0	9,1	Avg.RNFL
54	78,9	11,5	60	67,9	9,8	Sup.RNFL
54	78,4	11,9	60	68,0	9,7	Inf.RNFL

Table 1 (continuation)

Moderate glaucoma			Advanced glaucoma			Parameter
N	Mean	SD	N	Mean	SD	
54	69.3	8.9	60	69.0	9.2	Age
54	-8.31	1.85	60	-18.42	4.69	MD
54	7.31	2.46	60	9.45	2.57	PSD
54	76.3	6.3	60	70.3	8.1	Avg.GCC
54	77.6	8.7	60	71.2	9.2	Sup.GCC
54	75.1	8.5	60	69.9	9.9	Inf.GCC
54	7.36	3.95	60	9.21	3.29	FLV
54	20.2	6.24	60	26.08	7.78	GLV
54	78.7	10.6	60	68.0	9.1	Avg.RNFL
54	78.9	11.5	60	67.9	9.8	Sup.RNFL
54	78.4	11.9	60	68.0	9.7	Inf.RNFL

контактная ультразвуковая пахиметрия (OcuScan RXP, Alcon, США) и оптическая когерентная томография (RTVue-100, Optovue, США).

Контрольную группу составили пациенты без семейного анамнеза глаукомы, с максимальной корреktированной остротой зрения 0,7 и более, ВГД менее 21 мм рт. ст., отсутствием дефектов полей зрения по результатам как минимум двух исследований и отсутствием патологических изменений глазного дна и ДЗН. Критериями включения в группах офтальмогипертензии и препериметрической глаукомы являлись отсутствие дефектов полей зрения по результатам как минимум двух исследований, уровень ВГД более 21 мм рт. ст., максимальная корреktированная острота зрения 0,2 и более (обеспечивает хорошую фиксацию взора и высокое качество изображения — SSI>50). Критериями включения в группе офтальмогипертензии также считался нормальный вид ДЗН, в то время как в группе препериметрической глаукомы должен был присутствовать один или более из следующих

признаков: асимметрия диаметров ДЗН в парных глазах более 0,2 мм, вертикальная элонгация экскавации, истончение нейроретинального пояса обратного правулу ISNT, дефекты RNFL. В группе глаукомы критериями включения являлись: доказанные характерные изменения полей зрения, продемонстрированные как минимум двумя исследованиями, уровень ВГД более 21 мм рт. ст., типичные глаукоматозные изменения ДЗН (асимметрии диаметров ДЗН в парных глазах, нейроретинального пояса, вертикальная элонгация экскавации, геморрагии на ДЗН, истончение RNFL), острота зрения 0,2 и более, SSI>50.

В качестве критериев исключения рассматривались возраст моложе 50 и старше 80 лет, максимальная корреktированная острота зрения менее 0,2, нарушения рефракции за пределами диапазона ± 5 Дптр в сферическом эквиваленте и ± 2 Дптр в цилиндрическом эквиваленте, нормотензивная и закрытоугольная глаукома, неглаукомная оптическая нейропатия, диабетическая ретинопатия, макулярная патология и предшествующие операции (кроме экстракции катаракты с имплантацией интраокулярной линзы).

Пациенты с глаукомой были разделены на 3 группы: первая группа — начальная глаукома (104 глаза), вторая группа — развитая глаукома (54 глаза), третья группа — далеко зашедшая глаукома (60 глаз). Стадия заболевания определялась по периметрическим данным и классификации Hodapp-Parrish-Anderson.

Оптическую когерентную томографию проводили на томографе RTVue-100 (скорость сканирования 26000 А-сканов/сек, разрешающая способность 5 мкм, длина волны 840 нм). Протокол GCC продолжительностью 0,6 сек, разработанный для диагностики глаукомы, позволяет определить толщину трех внутренних слоев сетчатки в макуле. При этом в зоне размерами 7×7 мм, расположенной на расстоянии 1 мм темпорально от фовеа, производятся 15 параллельных вертикальных сканирований и одно горизонтальное сканирование. Параметрами карты GCC служат средняя толщина комплекса ганглиозных клеток всей области измерения (Avg. GCC); средняя толщина комплекса ганглиозных клеток над горизонтальным меридианом (Sup. GCC); средняя толщина комплекса ганглиозных клеток под горизонтальным меридианом (Inf. GCC); общий объем статистически значимых потерь толщины комплек-

Таблица 2. Чувствительность и специфичность параметров карт комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки.

Показатель	Контроль vs офтальмогипертензия			Контроль vs периферическая глаукома			Контроль vs начальная глаукома		
	Cut-off	Чувств.	Специф.	Cut-off	Чувств.	Специф.	Cut-off	Чувств.	Специф.
FLV	2,52	0,98	0,98	1,41	0,87	0,84	1,56	0,88	0,86
GLV	8,1	0,98	1,00	4,05	0,93	0,91	4,01	0,89	0,88
Avg.GCC	98,01	0,75	0,75	94,68	0,93	0,93	95,11	0,88	0,88
Sup.GCC	98,69	0,68	0,69	94,51	0,84	0,89	93,57	0,86	0,84
Inf.GCC	96,33	0,84	0,72	95,24	0,93	0,89	95,66	0,91	0,91
Avg.RNFL	103,17	0,70	0,63	98,68	0,93	0,91	100,40	0,88	0,88
Sup.RNFL	101,57	0,74	0,59	96,29	0,96	0,89	100,20	0,84	0,88
Inf.RNFL	102,83	0,67	0,66	99,97	0,82	0,83	100,00	0,82	0,84

Table 2. Sensitivity and specificity of GCC and RNFL parameters.

Parameter	Healthy vs OH			Healthy vs PPG			Healthy vs Early glaucoma		
	Cut-off	Sensitiv.	Specific.	Cut-off	Sensitiv.	Specific.	Cut-off	Sensitiv.	Specific.
FLV	2.52	0.98	0.98	1.41	0.87	0.84	1.56	0.88	0.86
GLV	8.1	0.98	1.00	4.05	0.93	0.91	4.01	0.89	0.88
Avg.GCC	98.01	0.75	0.75	94.68	0.93	0.93	95.11	0.88	0.88
Sup.GCC	98.69	0.68	0.69	94.51	0.84	0.89	93.57	0.86	0.84
Inf.GCC	96.33	0.84	0.72	95.24	0.93	0.89	95.66	0.91	0.91
Avg.RNFL	103.17	0.70	0.63	98.68	0.93	0.91	100.40	0.88	0.88
Sup.RNFL	101.57	0.74	0.59	96.29	0.96	0.89	100.20	0.84	0.88
Inf.RNFL	102.83	0.67	0.66	99.97	0.82	0.83	100.00	0.82	0.84

са ганглиозных клеток для всей области, измеряемой в % (FLV); полный объем потерь толщины комплекса ганглиозных клеток для всей области, измеряемой в % (GLV). Протокол карты ONH позволяет оценивать как RNFL, так и ДЗН. При этом вокруг ДЗН производятся 13 циркулярных сканирований в зоне диаметром 1,3-4,9 мм. После анализа выстраивается карта толщины RNFL в этой области. Затем осуществляются 12 радиальных сканирований дли-

ной 3,7 мм для определения границ ДЗН и его структурных параметров. Эта программа автоматически определяет центр ДЗН и его границы, используя данные трехмерного образа ДЗН (3 D-disk reference). Среднюю толщину RNFL на 360° вокруг ДЗН, на верхние и нижние 180° отражают параметры Avg. RNFL, Sup. RNFL и Inf. RNFL, соответственно.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета прикладных программ SPSS

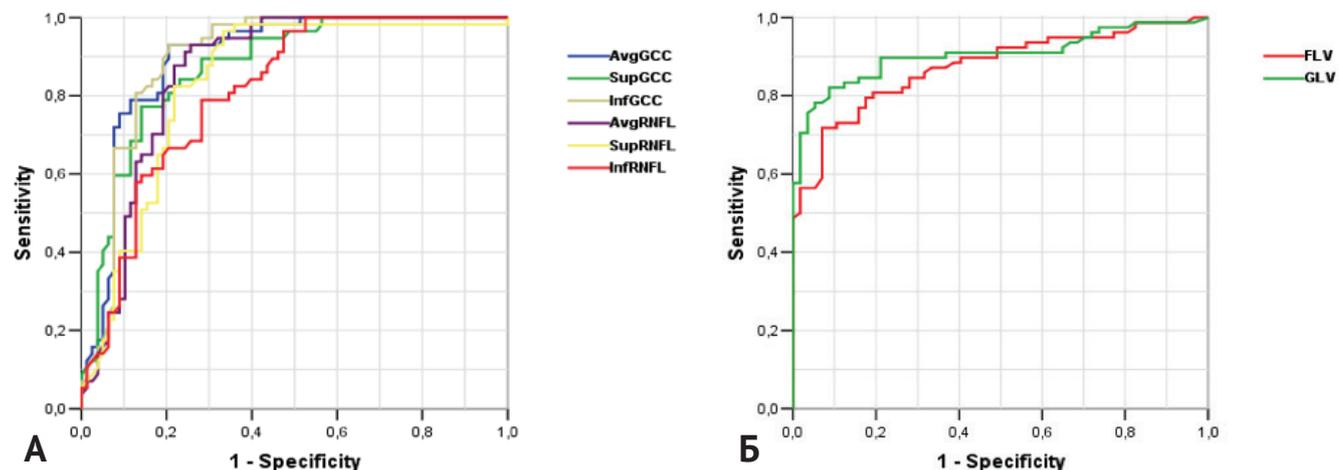


Рис. 1. Группы офтальмогипертензии и периферической глаукомы: А) графики ROC для Avg. GCC, Sup. GCC, Inf. GCC, Avg. RNFL, Sup. RNFL и Inf. RNFL; Б) графики ROC для FLV и GLV.
Fig. 1. OH and PPG groups: A) ROC curves for Avg. GCC, Sup. GCC, Inf. GCC, Avg. RNFL, Sup. RNFL and Inf. RNFL; B) ROC curves for FLV and GLV.

Таблица 2 (продолжение)

Контроль vs развитая глаукома			Контроль vs далеко зашедшая глаукома			Показатель
Cut-off	Чувств.	Специф.	Cut-off	Чувств.	Специф.	
2,44	0,96	0,98	3,23	0,98	1,00	FLV
6,03	0,96	0,96	8,10	0,98	1,00	GLV
90,5	0,98	0,98	87,77	1,00	0,97	Avg.GCC
91,64	0,93	0,94	88,6	1,00	0,97	Sup.GCC
91,02	0,98	0,96	92,04	0,98	0,97	Inf.GCC
98,64	0,93	0,94	93,55	1,00	1,00	Avg.RNFL
96,22	0,96	0,94	94,40	0,98	1,00	Sup.RNFL
97,69	0,89	0,89	94,11	1,00	1,00	Inf.RNFL

Table 2 (continuation)

Healthy vs Moderate glaucoma			Healthy vs Advanced glaucoma			Parameter
Cut-off	Sensitiv.	Specific.	Cut-off	Sensitiv.	Specific.	
2.44	0.96	0.98	3.23	0.98	1.00	FLV
6.03	0.96	0.96	8.10	0.98	1.00	GLV
90.5	0.98	0.98	87.77	1.00	0.97	Avg.GCC
91.64	0.93	0.94	88.6	1.00	0.97	Sup.GCC
91.02	0.98	0.96	92.04	0.98	0.97	Inf.GCC
98.64	0.93	0.94	93.55	1.00	1.00	Avg.RNFL
96.22	0.96	0.94	94.40	0.98	1.00	Sup.RNFL
97.69	0.89	0.89	94.11	1.00	1.00	Inf.RNFL

версии 17.0. Результаты выражались как среднее арифметическое ± стандартное отклонение. Определены коэффициент корреляции с MD для каждой группы отдельно, чувствительность и специфичность. Для каждого параметра карты были выстроены графики характеристической кривой обнаружения (ROC) с определением площади под кривой (AUC). Наконец, вычислены положительные и отрицательные коэффициенты вероятности (PLR/NLR).

В группе препериметрической глаукомы наиболее высокие чувствительность и специфичность имели параметры GLV, Avg. GCC, Avg. RNFL и Sup. RNFL (более 91%), а наиболее низкие — Inf. RNFL (82% и 83%, соответственно). Эти данные отражены в таблице 2.

У пациентов с высоким ВГД и отсутствием изменений в полях зрения по значениям чувствительности и специфичности определяли положительные и отрицательные коэффициенты вероятности (PLR и NLR)

РЕЗУЛЬТАТЫ

GCC и RNFL в каждом случае оценивали последовательно в соответствии с двумя различными протоколами — GCC и карта ONH (RNFL) в один и тот же день. В таблице 1 представлены средние и стандартные отклонения для измеряемых параметров в группах. Сравнение по парам осуществлялось посредством анализа ANOVA ($p < 0,001$). Показатели толщины GCC и RNFL оказались самыми высокими в контрольной группе. По мере нарастания периметрических изменений, т.е. уменьшения показателя MD от препериметрической к далеко зашедшей глаукоме, толщина этих слоев уменьшается.

В группе офтальмогипертензии самыми высокими оказалась чувствительность и специфичность показателей FLV и GLV (более 98%), а самыми низкими — чувствительность и специфичность показателя толщины RNFL (от 59% до 74%).

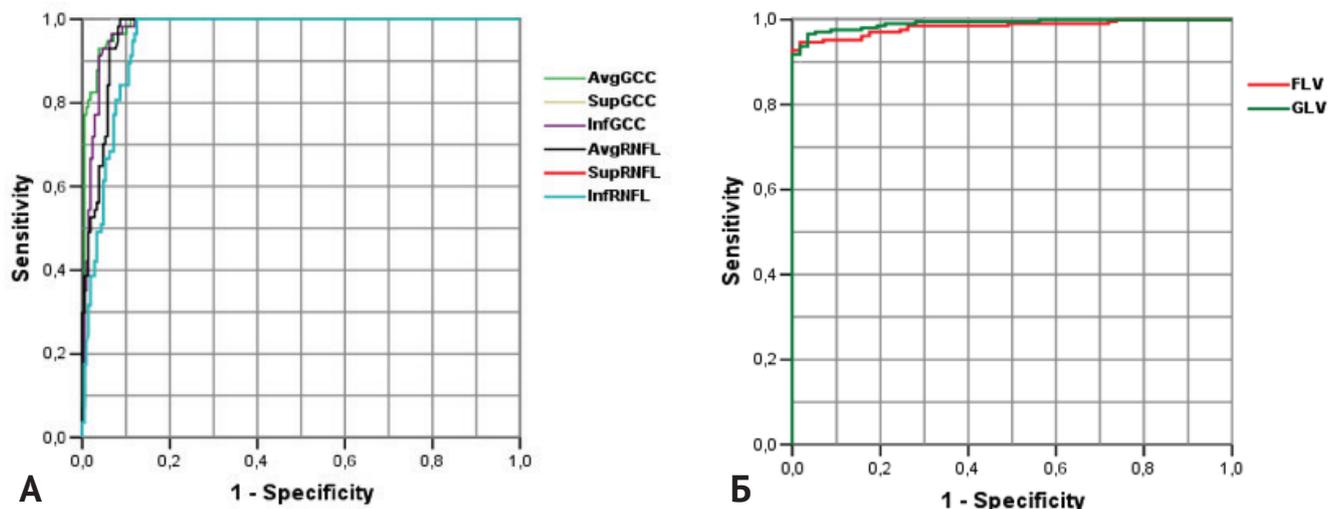


Рис. 2. Группа глаукомы: А) графики ROC для Avg. GCC, Sup. GCC, Inf. GCC, Avg. RNFL, Sup. RNFL и Inf. RNFL; Б) графики ROC для FLV и GLV.
Fig. 2. PG group: A) ROC curves for Avg. GCC, Sup. GCC, Inf. GCC, Avg. RNFL, Sup. RNFL and Inf. RNFL; B) ROC curves for FLV and GLV.

Таблица 3. Положительный (PLR) и отрицательный (NLR) коэффициенты вероятности для общей группы с подозрением на глаукому (офтальмогипертензия и препериметрическая глаукома) и для общей группы больных с глаукомой.

Показатель	Офтальмогипертензия и препериметрическая глаукома		Начальная, развитая и далеко зашедшая глаукома	
	PLR 95% CI	NLR 95% CI	PLR 95% CI	NLR 95% CI
FLV	4,196 (2,617–6,729)	0,239 (0,139–0,411)	13,513 (8,250–22,136)	0,075 (0,029–0,194)
GLV	5,358 (2,921–9,833)	0,183 (0,107–0,311)	15,887 (9,345–27,009)	0,056 (0,019–0,168)
Avg.GCC	4,561 (2,865–7,262)	0,152 (0,075–0,307)	13,513 (8,250–22,136)	0,075 (0,029–0,194)
Sup.GCC	3,934 (2,496–6,201)	0,243 (0,141–0,418)	9,288 (6,126–14,083)	0,116 (0,055–0,249)
Inf.GCC	5,053 (3,038–8,404)	0,189 (0,103–0,348)	15,298 (8,975–26,075)	0,093 (0,040–0,216)
Avg.RNFL	5,018 (3,014–8,355)	0,196 (0,107–0,360)	11,924 (7,512–18,926)	0,076 (0,030–0,196)
Sup.RNFL	3,813 (2,456–5,920)	0,241 (0,140–0,415)	9,561 (6,414–14,254)	0,039 (0,010–0,152)
Inf.RNFL	2,901 (1,993–4,222)	0,253 (0,142–0,451)	6,966 (4,874–9,956)	0,121 (0,057–0,258)

Table 3. Positive likelihood ratio (PLR) and negative likelihood ratio (NLR) for the glaucoma suspect group (OH + PPG) and the general perimetric glaucoma group.

Parameter	OH + PPG		Early, moderate and advanced PG	
	PLR 95% CI	NLR 95% CI	PLR 95% CI	NLR 95% CI
FLV	4.196 (2.617–6.729)	0.239 (0.139–0.411)	13.513 (8.250–22.136)	0.075 (0.029–0.194)
GLV	5.358 (2.921–9.833)	0.183 (0.107–0.311)	15.887 (9.345–27.009)	0.056 (0.019–0.168)
Avg.GCC	4.561 (2.865–7.262)	0.152 (0.075–0.307)	13.513 (8.250–22.136)	0.075 (0.029–0.194)
Sup.GCC	3.934 (2.496–6.201)	0.243 (0.141–0.418)	9.288 (6.126–14.083)	0.116 (0.055–0.249)
Inf.GCC	5.053 (3.038–8.404)	0.189 (0.103–0.348)	15.298 (8.975–26.075)	0.093 (0.040–0.216)
Avg.RNFL	5.018 (3.014–8.355)	0.196 (0.107–0.360)	11.924 (7.512–18.926)	0.076 (0.030–0.196)
Sup.RNFL	3.813 (2.456–5.920)	0.241 (0.140–0.415)	9.561 (6.414–14.254)	0.039 (0.010–0.152)
Inf.RNFL	2.901 (1.993–4.222)	0.253 (0.142–0.451)	6.966 (4.874–9.956)	0.121 (0.057–0.258)

(см. Табл. 3). В группах офтальмогипертензии и препериметрической глаукомы величина PLR колебалась в интервале от 2,901 (Inf. RNFL) до 5,358 (GLV), а величина NLR — от 0,152 (Avg. GCC и GLV) до 0,253 (Inf. RNFL). При ранней глаукоме самые высокие чувствительность и специфичность установлены для Inf. GCC (91%), а при развитой глаукоме — для Avg. GCC (98%). В далеко зашедшей стадии большая часть показателей достигла 100%. В группах ранней и развитой глаукомы минимальную чувствительность и специфичность имеет показатель Inf. RNFL ($\leq 84\%$ и 89% , соответственно), а в группе далеко зашедшей глаукомы — показатель Inf. GCC (98% и 97%, соответственно). В группе глаукомы величина PLR колебалась пределах от 6,966 (Inf. RNFL) до 15,887 (GLV), а величина NLR — от 0,039 (Sup. RNFL) до 0,121 (Inf. RNFL).

Диагностическая значимость параметров карт GCC и RNFL сравнилась путем построения графиков ROC с определением AUC для каждого из них (см. Табл. 4 и Рис. 1). Величина AUC, равная 1,0, отражает максимальную диагностическую точность показателя в плане дифференциального диагноза между нормой и патологией. AUC, равная 0,5 и менее, указывает на то, что диагностическая точность параметра невелика, и он не является клинически значимым и информативным. Максимальную диагностическую

точность в группе офтальмогипертензии имели параметры GLV (0,795) и Inf. GCC (0,790), а в группе препериметрической глаукомы — GLV (0,981). Минимальную диагностическую точность в группах офтальмогипертензии и препериметрической глаукомы имел параметр Inf. RNFL (0,662 и 0,915, соответственно). Максимальную диагностическую точность в группах с начальной и развитой глаукомой имели параметры GLV (0,971 и 0,999, соответственно) и Avg. GCC, а в группе далеко зашедшей глаукомы — Avg. RNFL и Inf. RNFL (1,0). Минимальную диагностическую точность в группах начальной и далеко глаукомы зашедшей имел параметр Sup. RNFL (0,908 и 0,982, соответственно), а в группе развитой глаукомы — Inf. RNFL (0,958).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе настоящего исследования установлено, что при офтальмогипертензии и препериметрической глаукоме толщина перипапиллярного RNFL и GCC в макуле меньше по сравнению с нормой. При этом в группе препериметрической глаукомы чувствительность и специфичность параметров выше. В группе офтальмогипертензии чувствительность и специфичность параметров составляет порядка 66%, за исключением GLV и FLV (98%). Диагностическая точность анализируемых показателей в случае препериметриче-

Таблица 4. Сравнение диагностических возможностей комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки по группам обследованных пациентов (AUC).

Показатель	Офтальмогипертензия	Препериметрическая глаукома	Начальная глаукома	Развитая глаукома	Далеко зашедшая глаукома
FLV	0,774	0,944	0,955	0,986	0,999
GLV	0,795	0,981	0,971	0,999	0,999
Avg.GCC	0,787	0,974	0,961	0,998	0,996
Sup.GCC	0,751	0,958	0,938	0,988	0,985
Inf.GCC	0,790	0,972	0,960	0,992	0,988
Avg.RNFL	0,697	0,977	0,941	0,975	1,000
Sup.RNFL	0,669	0,950	0,908	0,960	0,982
Inf.RNFL	0,662	0,915	0,912	0,958	1,000

Table 4. Comparison of the diagnostic ability (AUC) of GCC and RNFL parameters in all examined groups.

Parameters	OH group	PPG group	Early glaucoma	Moderate glaucoma	Advanced glaucoma
FLV	0.774	0.944	0.955	0.986	0.999
GLV	0.795	0.981	0.971	0.999	0.999
Avg.GCC	0.787	0.974	0.961	0.998	0.996
Sup.GCC	0.751	0.958	0.938	0.988	0.985
Inf.GCC	0.790	0.972	0.960	0.992	0.988
Avg.RNFL	0.697	0.977	0.941	0.975	1.000
Sup.RNFL	0.669	0.950	0.908	0.960	0.982
Inf.RNFL	0.662	0.915	0.912	0.958	1.000

ской глаукомы выше по сравнению с офтальмогипертензией. В этих двух группах с повышенным ВГД и отсутствием изменений в полях зрения карта GCC характеризуется более высоким диагностическим потенциалом по сравнению с картой RNFL, но эти различия статистически значимы только в случае препериметрической глаукомы для показателей GLV и Inf. RNFL.

Полученные нами результаты аналогичны другим данным, согласно которым начальные структурные изменения при глаукоме сначала зачастую затрагивают комплекс ганглиозных клеток, и лишь на более позднем этапе — перипапиллярный RNFL. На и соавт. установили, что в случае препериметрической глаукомы толщина комплекса ганглиозных клеток значительно меньше, а AUC для GLV и Sup. GCC имеют самое высокое значение (0,84) [18]. Результаты другого исследования, проводившегося среди пациентов с глаукомой различных стадий, также свидетельствуют о том, что толщина GCC и GLV могут рассматриваться в качестве критериев диагностики препериметрической глаукомы [11]. Выводы большинства исследований по этому вопросу (в том числе и нашей работы) подтверждают, что по мере нарастания дегенеративных изменений корреляция между толщиной GCC и RNFL увеличивается [1, 7, 8, 19].

У пациентов с глаукомой толщина RNFL и GCC оказывается еще меньше, становясь минимальной

в группе далеко зашедшей глаукомы. Во всех трёх группах чувствительность и специфичность исследуемых параметров была высокой, но в группе с начальной глаукомой их значения составляли 90-96%, причем как для GCC, так и для RNFL. Чувствительность и специфичность увеличиваются по мере прогрессирования глаукомного процесса, а в группах с развитой и далеко зашедшей глаукомой чувствительность и специфичность некоторых показателей

достигают 100%. Аналогичные данные были получены и другими авторами [1, 20]. В ходе настоящего исследования было установлено, что в группах с начальной и развитой глаукомой параметры карты GCC, в том числе GLV и FLV, характеризуются более высоким диагностическим потенциалом, чем параметры карты RNFL, в то время как при далеко зашедшей глаукоме имеет место обратная картина. Но в обоих случаях эта разница не является статистически достоверной. Как и в других исследованиях, здесь отмечается повышение диагностического потенциала параметров обеих карт при прогрессии глаукоматозных изменений [7, 8]. Kim и соавт. сообщают, что для ранних глаукомных изменениях GCC является более значимым диагностическим показателем, чем RNFL (0,834 и 0,782, соответственно), но и здесь разница не является статистически достоверной. Эти авторы показали, что GLV имеет наибольшую диагностическую точность при начальной глаукоме. В случаях развитой и далеко зашедшей глаукомы параметры карт GCC и RNFL имеют аналогичный потенциал (0,895 и 0,916, соответственно), а значение AUC выше (0,893 и 0,961, соответственно) [7]. Leite и соавт. также выявили разницу в диагностической точности толщины RNFL на разных стадиях глаукомы: при начальной, развитой и далеко зашедшей глаукоме значение AUC составляет 0,822; 0,932 и 0,962, соответственно. Они установили, что этот метод обладает наи-

лучшими диагностическими возможностями, особенно при более выраженных изменениях по результатам периметрии [8].

Коэффициенты вероятности определяют точность диагностического теста. Они отражают вероятность действительного нахождения заболевания, по поводу которого проводилось исследование. При положительном результате говорят о положительном коэффициенте вероятности, причем PLR, равный 10 и более, указывает на очень высокую вероятность заболевания. И наоборот, при отрицательном результате говорят об отрицательном коэффициенте вероятности, а $NLR < 0,1$ указывает на высокую вероятность отсутствия данного заболевания. Согласно данным, представленным в таблице 3, при глаукоме значение PLR для большинства параметров выше 10. Доказательством высокой достоверности метода являются и низкие значения NLR, большинство из которых не превышают 0,1. В группах офтальмогипертензии и препериметрической глаукомы величина PLR, как и ожидалось, меньше (для большинства параметров она составляет порядка 5), при этом значение NLR равняется 0,2.

Впрочем, встречаются и противоположные данные. Так, Lisboa и соавт. сообщают, что в случае препериметрической глаукомы оценка RNFL дает более надежные и достоверные результаты, чем оценка параметров ДЗН и GCC (значение AUC для них составляет 0,890; 0,720 и 0,790, соответственно) [16]. По данным Roll и соавт., ОКТ нельзя считать достаточной для выявления ранних структурных изменений глазного дна при отсутствии изменений в полях зрения. Согласно нашим наблюдениям, диагностические возможности исследуемых параметров ограничены по сравнению с данными, представленными ранее. Roll и соавт. полагают, что высокая специфичность и высокие значения PLR для GCC и RNFL делают ОКТ методом выбора для скрининга. Впрочем, низкая специфичность не позволяет считать его надежным в случае препериметрической глаукомы [21]. Rao и соавт. доказали, что диагностические возможности протоколов ДЗН, RNFL и GCC (значение AUC для них составляет 0,76; 0,76 и 0,75, соответственно) недостаточно высоки для того, чтобы дифференцировать препериметрические изменения с нормой при больших физиологических экскавациях [14].

Учитывая многообразие данных, представленных в различных публикациях, которые свидетельствуют о разной (от умеренной до высокой) диагности-

ческой точности параметров ОКТ, предложить универсальный алгоритм обследования пациентов с глаукомой и подозрением на глаукому пока не представляется возможным. Необходимы дальнейшие клинические исследования, которые позволили бы определить, какой показатель является наиболее надежным и достоверным для выявления ранних глаукоматозных изменений, и установить, необходима ли комплексная оценка всех параметров ОКТ (GCC, RNFL и ДЗН). Выбор стратегии лечения осуществляется в зависимости от наличия факторов риска, скорости прогрессирования заболевания, возраста, приверженности пациента лечению и возможности регулярно проходить обследование.

Настоящая публикация имеет некоторые ограничения. Лица контрольной группы и пациенты с офтальмогипертензией были на пять лет моложе, чем пациенты с препериметрической глаукомой, и на девять лет моложе, чем пациенты с глаукомой. На величину индекса MD, по которому определяется стадия глаукомы, влияет наличие помутнений задней капсулы и помутнений в стекловидном теле, снижение прозрачности хрусталика. Возможно, при включении в исследование большего числа пациентов (особенно с офтальмогипертензией) мы получим другие результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования осуществлялась сравнительная оценка диагностической точности параметров карт GCC и RNFL у пациентов с разными стадиями глаукомы и с подозрением на нее. Определены высокие чувствительность и специфичность параметров в группах препериметрической и верифицированной глаукомы. В этих группах диагностический потенциал параметров карт GCC и RNFL оказался выше, чем в группе офтальмогипертензии. ОКТ применима для диагностики ранних структурных изменений в случае офтальмогипертензии и препериметрической глаукомы. В группах подозрения на глаукому и начальной глаукомы диагностическая точность карты GCC выше, чем карты RNFL, а у группах развитой и далеко зашедшей глаукомы диагностические возможности этих карт сопоставимы. Различия в диагностическом потенциале параметров двух карт имели характер статистически достоверных только для GLV и Inf. RNFL в случае препериметрической глаукомы. При прогрессировании глаукомных изменений корреляция между двумя параметрами усиливается.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Greenfield D.S., Bagga H., Knighton R.W. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. Arch. Ophthalmol 2003; 121 (1): 41-46.
2. Lederer D.E., Schuman J.S., Hertzmark E., Heltzer J., Velazquez L.J., Fujimoto J.G., Mattox C. Analysis of macular volume in normal and glaucomatous eyes using optical coherence tomography. Am.J. Ophthalmol 2003; 135 (6): 838-843.
3. Zeimer R., Asrani S., Zou S., Quigley H., Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping: a pilot study. Ophthalmol. 1998; 105 (2): 224-231.
4. Kendall K.R., Quigley H.A., Kerrigan L.A., Pease M.E., Quigley E.N. Primary open-angle glaucoma is not associated with photoreceptor loss. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1995; 36 (1): 200-205.



VICTUS™

ФЕМТОСЕКУНДНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ПЛАТФОРМА



Полный OCT online контроль, катарактальные, хирургические, рефракционные процедуры на одной платформе



victus®

Femtosecond Laser Platform

Intelligence meets the eye®

TECHNOLAS™

PERFECT VISION

Фемтосекундный лазер Victus выполняет:

Рефракционные функции

- Создание персонафицированного лоскута для LASIK
- Формирование тоннелей для интракорнеальных колец (ICRS)
- Срезы различной формы для сквозной и послышной кератопластики ИРКР/ЛКР и FLEK
- Астигматическая кератотомия (АК)
- Коррекция пресбиопии INTRACOR

Катарактальные функции

- Капсулорексис
- Фрагментация хрусталика
- Кератотомические ослабляющие надрезы (АК)
- Тоннельные роговичные разрезы (парацентез)

ООО «ВАЛЕАНТ»: Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел./факс +7 495 510 2879
www.valeant.com

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

BAUSCH + LOMB
See better. Live better.

Реклама. Медицинское изделие. Система лазерная фемтосекундная хирургическая для офтальмологии VICTUS. Регистрационное удостоверение № РНН.2013/121 от 08 февраля 2013 года

5. Akashi A., Kanamori A., Nakamura M., Fujihara M., Yamada Y., Negi A. Comparative assessment for the ability of Cirrus, RTVue, and 3 D-OCT to diagnose glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (7): 4478-4484.
6. Garas A., Vargha P., Hollo G. Diagnostic accuracy of nerve fiber layer, macular thickness and optic disc measurements made with the RTVue-100 optical coherence tomography to detect glaucoma. *Eye.* 2011; 25: 57-65.
7. Kim N.R., Lee E.S., Seong G.J., Kim J.H., An H.G., Kim C.Y. Structure-function relationship and diagnostic value of macular ganglion cell complex measurement using Fourier-domain OCT in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (9): 4646-4651.
8. Leite M.T., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Rao H.L., Alencar L.M., Sample P.A., Medeiros F.A. Effect of disease severity on the performance of Cirrus Spectral-Domain OCT for glaucoma diagnosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 4104-4109.
9. Medeiros F.A., Zangwill L.M., Bowd C., Vessani R.M., Susanna R.Jr., Weinreb R.N. 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.
10. Seong M., Sung K.R., Choi E.H., Kang S.Y., Cho J.W., Um T.W., Kim Y.J., Park S.B., Hong H. E., Kook M.S. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements by Spectral domain optical coherence tomography in normal-tension glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 1446-1452.
11. Takagi S.T., 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): 318-325.
12. Tan O., Chopra V., Lu A.T., Schuman J.S., Ishikawa H., Wollstein G., Varma R., Huang D. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2009; 116 (12): 2305-2314.
13. Tan O., Li G., Lu A., Varma R., Huang D.; Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Mapping of macular sub-structures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology.* 2008; 115: 949-956.
14. Rao H.L., Babu J.G., Addepalli U.K., Senthil S., Garudadri C.S. Retinal nerve fiber layer measured by spectral domain optical coherence tomograph in Indian eyes with early glaucoma. *Eye (Lond).* 2012; 26 (1): 133-139.
15. Bagga H., Greenfield D.S., Knighton R.W. Macular symmetry testing for glaucoma detection. *J. Glaucoma.* 2005; 14 (5): 358-363.
16. Lisboa R., Paranhos A.Jr., Weinreb R.N., Zangwill L.M., Leite M.T., Medeiros F.A. Comparison of different spectral domain OCT scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54: 3417-3425.
17. Wollstein G., Schuman J.S., Price L.L., Aydin A., Beaton S.A., Stark P.C., Fujimoto J.G., Ishikawa H. Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. *Am.J. Ophthalmol.* 2004; 138 (2): 218-225.
18. Na J.H., Lee K., Lee J.R., Shon K., Lee K.S. Detection of macular ganglion cell loss in preperimetric glaucoma patients with localized retinal nerve fiber defects by spectral-domain optical coherence tomography. *Clin.Exp. Ophthalmol.* 3 Dec; 41 (9): 870-880.
19. Medeiros F.A., Zangwill L.M., Bowd C., Sample P.A., Weinreb R.N. Influence of disease severity and optic disc size on the diagnostic performance of imaging instruments in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 1008-1015.
20. Park S.B., Sung K.R., Kang S.Y., Kim K.R., Kook M.S. Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127 (12): 1603-1609.
21. Rolle T., Briamonte C., Curto D., Grignolo F.M. 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: 961-969.

Эффективность модифицированной непроникающей глубокой склерэктомии в лечении первичной открытоугольной глаукомы



Е. А. Ивачёв

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пензенская областная офтальмологическая больница», ул. Красная, д. 32, Пенза, 440026, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 57–62

Цель. Оценить гипотензивный эффект модифицированной непроникающей глубокой склерэктомии.

Материалы и методы. Больные с первичной открытоугольной глаукомой, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы: основная (группа 1) – 29 человек (46,8%), у которых проведена модифицированная непроникающая глубокая склерэктомия, и группа сравнения (группа 2) – 33 пациента (53,2%), у которых была выполнена стандартная непроникающая глубокая склерэктомия. Тоннометрическое давление у больных основной группы составило $31,9 \pm 3,2$ мм рт. ст., у больных контрольной группы – $31,5 \pm 3,3$ мм рт. ст. Модификация непроникающей глубокой склерэктомии заключается в отсепаровке П-образного склерального лоскута свободным краем к лимбу и основанием к экватору, вскрытии шлеммова канала, формировании склерального тоннеля, в который вставляют нить из полиамида 5/0, тем самым расширяя его.

Результаты. В первые 3 недели после операции у больных основной группы наблюдалась умеренная гипотония в пределах $15,7 \pm 1,56$ мм рт. ст., у пациентов группы сравнения – $16,9 \pm 1,9$ мм рт. ст. Через 3 месяца внутриглазное давление у больных основной группы составило $17,47 \pm 1,24$ мм рт. ст., а группы сравнения – $18,74 \pm 1,37$ мм рт. ст. Спустя 10 месяцев после операции тоннометрическое давление у пациентов первой группы было достоверно ниже по сравнению со второй группой ($p < 0,05$), составив $19,14 \pm 1,27$ мм рт. ст. и $21,31 \pm 1,42$ мм рт. ст., соответственно.

Заключение. Предложенная операция даёт стабильный и длительный гипотензивный эффект, позволяет уменьшить спаечный процесс в зоне фильтрации. Введённая в склеральный тоннель нить расширяет его и способствует постоянной фильтрации внутриглазной жидкости.

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

Ключевые слова: глаукома, непроникающая глубокая склерэктомия, внутриглазное давление.

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

ENGLISH

The efficacy of modified non-penetrating deep sclerectomy in open-angle glaucoma treatment

E. A. Ivachev

Penza Regional Ophthalmic Hospital, 32, Krasnaya Str. Penza, Russia, 440026

SUMMARY

Aim. To analyze the efficacy of modified non-penetrating deep sclerectomy.

Materials and methods. POAG patients enrolled in the study were divided into 2 groups: study group included 29 patients who were referred for modified non-penetrating deep sclerectomy, control group included 33 patients who were referred for standard non-penetrating deep sclerectomy. IOP level was 31.9 ± 3.2 mm Hg in the study group and 31.5 ± 3.3 mm Hg in the control group. Modification of non-penetrating deep sclerectomy consists in the separation of fornix-based U-shaped scleral flap, Schlemm's canal opening, scleral tunnel creation and its dilation with polyamide 5/0 suture.

Results. Three weeks after surgery, moderate hypotension was observed in both groups (15.7±1.56 mm Hg in the study group and 16.9±1.9 in the control group). Three months after surgery, IOP level was 17.47±1.24 mm Hg in the study group and 18.74±1.37 in the control group. Ten months after surgery, IOP level in the study group was significantly lower than in the control group (19.14±1.27 mm Hg and 21.31±1.42 mm Hg, respectively, $p<0.05$).

Conclusions. The proposed surgical technique provides stable and long-term hypotensive effect and prevents excessive scarring in filtering area. Suture inserted into the scleral tunnel dilates it and provides continuous aqueous humor outflow.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: glaucoma, surgery, non-penetrating deep sclerectomy, intraocular pressure.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 57–62

Широкая распространённость, бессимптомное течение, трудности ранней диагностики, несвоевременное обращение пациентов к специалистам, высокий процент инвалидности — всё это определяет особую актуальность глаукомы и постоянный интерес к ней со стороны офтальмологов [1-3].

В последнее время методы хирургического лечения глаукомы постоянно совершенствуются. Это и применение разнообразных видов дренажей (ауто-, алло- и эксплантодренажи), и модификации хирургических вмешательств проникающего и непроникающего типов, и интраоперационное использование цитостатиков, антиметаболитов [4-9].

В настоящее время в лечении первичной открытоугольной глаукомы широко используются операции непроникающего типа.

Минимальный процент осложнений, микроинвазивность, малая травматичность, контролируемое интраоперационное снижение внутриглазного давления (ВГД), возможность проведения лазерных вмешательств в послеоперационном периоде — всё это положительно характеризует непроникающую глубокую склерэктомию, которая занимает лидирующее место в лечении первичной открытоугольной глаукомы [10].

К сожалению, и операции непроникающего типа не всегда обеспечивают стабильный гипотензивный эффект в позднем послеоперационном периоде [11-13]. Одной из причин этого является избыточное рубцевание интрасклерального ложа и субконъюнктивального пространства, что нарушает отток внутриглазной жидкости по сформированным путям.

Процесс рубцевания зависит от многих факторов:

- местной реакции клеток воспаления,
- стадии процесса и трофических изменений склеры,
- наличия в анамнезе предшествующих оперативных или лазерных операций,
- длительности применения гипотензивных лекарственных средств перед операцией,
- исходного ВГД,
- послеоперационных осложнений,

- характера и степени нанесённой в ходе операции травмы.

Интраоперационная травма, заключающаяся в отсепаровке конъюнктивы от склеры, формировании склерального ложа и применении диатермокоагуляции в ходе операции, а также осложнения являются основными факторами, на которые хирург может повлиять в момент вмешательства, уменьшив рубцовые изменения фильтрующей зоны в дальнейшем.

Мы хотели бы поделиться опытом применения разработанного способа хирургического лечения глаукомы, который, по нашему мнению, минимизирует интраоперационную травму, ведёт к уменьшению рубцевания фильтрационной подушечки и даёт стабильный отток внутриглазной жидкости.

ЦЕЛЬ

Оценить гипотензивный эффект модифицированной непроникающей глубокой склерэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 62 пациента с первичной открытоугольной глаукомой, из них 34 (54,8%) мужчин и 28 (45,2%) женщин. Возраст больных составил от 49 до 93 лет, а длительность глаукомы — от 4 месяцев до 11 лет.

Всем пациентам перед операцией проведено обследование в следующем объеме: визометрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия, периметрия, суточная тонометрия (по Маклакову), электронная тонография.

Больные были разделены на 2 группы: в основную (группа 1) вошли 29 человек (46,8%), у которых была проведена модифицированная непроникающая глубокая склерэктомию, а в группу сравнения (группа 2) вошли 33 пациента (53,2%), у которых была выполнена стандартная непроникающая глубокая склерэктомию. Уровень ВГД в группах перед операцией достоверно не отличался.

Тонометрическое давление у больных основной группы составило 31,9±3,2 мм рт. ст., острота зре-

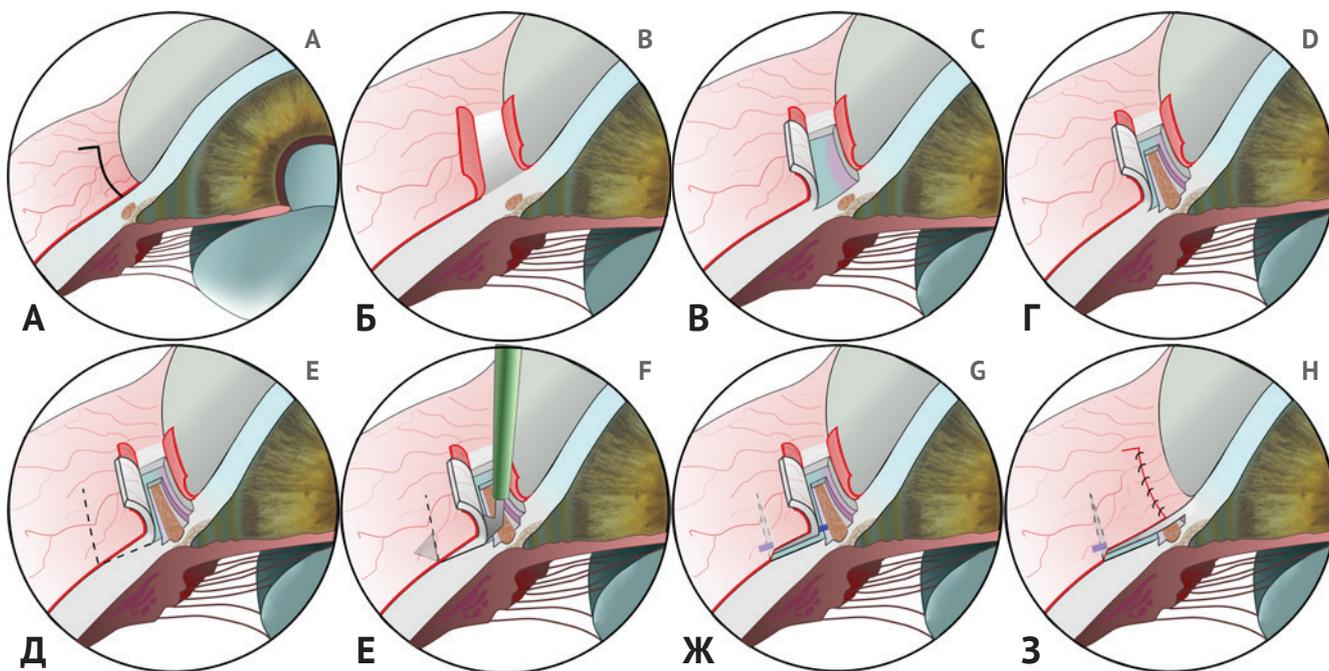


Рис. 1. Техника операции. **А-Б:** паралимбально производят разрез конъюнктивы трапециевидной формы и отделение её от склеры. **В:** отсепаровывают П-образный склеральный лоскут размером 3×6 мм свободным краем к лимбу и основанием к экватору. **Г:** отсепаровывают глубокий склеральный лоскут прямоугольной формы на 1/3 толщины склеры, единым блоком удаляют периферическую часть роговичной ткани и наружную стенку шлеммова канала, при этом вскрывается его полость. **Д-Е:** с помощью лезвия формируют склеральный тоннель глубиной 3 мм, который открывается в субконъюнктивальное пространство. **Ж:** в сформированный тоннель в переднезаднем направлении помещают нить из полиамида 5-0, тем самым расширяя его. **З:** поверхностным склеральным лоскутом накрывают фильтрующую зону. На конъюнктиву накладывают непрерывный шов.

Fig. 1. Technique of modified non-penetration deep sclerectomy. **A-B:** conjunctival trapezoid paralimbal incision is performed, conjunctiva is separated from the sclera. **C:** U-shaped superficial fornix-based 3×6 mm scleral flap is separated. **D:** square deep 1/3 thickness scleral flap is separated, a fragment of peripheral cornea and the outer wall of Schlemm's canal are removed, Schlemm's canal is opened. **E-F:** scleral tunnel that opens into subconjunctival space is created using a blade. **G:** polyamid 5/0 suture is placed into the scleral tunnel thus dilating it. **H:** filtering area is covered with superficial scleral flap, conjunctiva is closed with continuous suture.

ния без коррекции — 0,48 (0,17;0,75), с коррекцией — 0,55 (0,35; 0,8). Из 29 человек основной группы у 8 (27,6%) была диагностирована начальная стадия глаукомы, у 14 (48,3%) — развитая и у 7 (24,1%) — далеко зашедшая.

Тонометрическое давление у больных контрольной группы составило $31,5 \pm 3,3$ мм рт. ст., острота зрения без коррекции — 0,45 (0,3;0,85), с коррекцией — 0,5 (0,3;0,8). У 9 больных (27,3%) контрольной группы была диагностирована начальная стадия глаукомы, у 17 пациентов (51,5%) — развитая и у 7 (21,2%) — далеко зашедшая.

При гониоскопии трёхзеркальной линзой Гольдмана у пациентов обеих групп были выявлены следующие признаки: угол передней камеры открыт, средней ширины (20-45°), пигментация шлеммова канала и трабекулы соответствуют стадии развития глаукомы и возрасту больного. Это составило 2-4 балла степени пигментации трабекулярного аппарата по А.П. Нестерову [14].

Перед операцией все больные находились на максимальном режиме гипотензивных средств в виде использования неселективных β-блокаторов, селективных β2-адреноблокаторов и ингибиторов карбоангидразы.

Техника предложенной нами модифицированной непроникающей глубокой склерэктомии заключается в следующем (получен патент на изобретение №2539554 от 02.12.2013) (см. Рис. 1). После анестезии (2-кратная инстилляция дикаина 0,5% в конъюнктивальную полость и субтеноновое введение ультракаина 2,0) проводят разрез конъюнктивы паралимбально трапециевидной формы. Затем отсепаровывают П-образный склеральный лоскут размерами 3×6 мм свободным краем к лимбу, а основанием — к экватору. Следующим этапом отсепаровывают глубокий склеральный лоскут прямоугольной формы на 1/3 толщины склеры. При отсепаровке единым блоком удаляется периферическая часть роговичной ткани и наружная стенка шлеммова канала, при этом его полость вскрывается. С помощью лезвия формируют склеральный тоннель глубиной 3 мм, который открывается в субконъюнктивальное пространство. Затем в сформированный тоннель в переднезаднем направлении помещают нить из полиамида 5-0, тем самым расширяя его. Поверхностным склеральным лоскутом накрывают фильтрующую зону. На конъюнктиву накладывают непрерывный шов.

В послеоперационном периоде все больные получали местную антибактериальную и противовоспалительную терапию.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных компьютерных программ «Statistica 6». При правильном распределении для анализа применяли параметрический критерий Стьюдента, при неправильном — непараметрические критерии (Вилкоксона и Манна-Уитни). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты исследования представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении и медианой (Me) с интерквартильным размахом в виде 25-й и 75-й перцентилей при асимметричном распределении.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интраоперационных осложнений отмечено не было. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Воспалительная реакция была слабо выражена во всех случаях. При осмотре визуализировалась разлитая, умеренной высоты фильтрационная подушечка, швы конъюнктивы состоятельны, рана адаптирована. В первые 3 недели после операции у больных основной группы наблюдалась умеренная гипотония в пределах $15,7 \pm 1,56$ мм рт. ст., у пациентов группы сравнения — $16,9 \pm 1,9$ мм рт. ст. На 10-е сутки конъюнктивальные швы были сняты.

Через 3 месяца ВГД в основной группе составило $17,47 \pm 1,24$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), а в контрольной группе — $18,74 \pm 1,37$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

Спустя 10 месяцев после операции тонометрическое давление у пациентов первой группы было достоверно ниже по сравнению с пациентами второй группы ($p < 0,05$) и составило $19,14 \pm 1,27$ мм рт. ст. и $21,31 \pm 1,42$ мм рт. ст., соответственно.

Проанализировав результаты модифицированной и стандартной непроникающей глубокой склерэктомии, мы сделали вывод о том, что через 10 месяцев после операции ВГД у больных основной группы статистически значимо ниже, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$).

Стоит отметить, что в зоне фильтрации водянистой влаги отсепаровку конъюнктивы и диатермокоагуляцию сосудов не осуществляют. Внутриглазная жидкость вытекает из тоннеля в практически неизменные и нетравмированные структуры, что придаёт фильтрационной подушечке разлитой вид и не вызывает рубцовых изменений. В зоне отсепаровки конъюнктивы и склеры рубцовая ткань образуется, но на фильтрацию жидкости она не влияет. Введённая

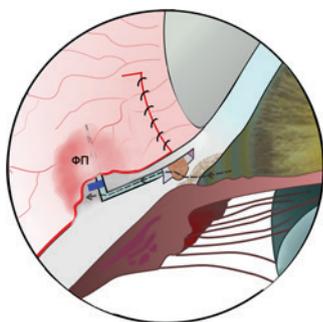


Рис. 2. Ход внутриглазной жидкости через тоннель.
Fig. 2. Aqueous humor filtration via scleral tunnel.

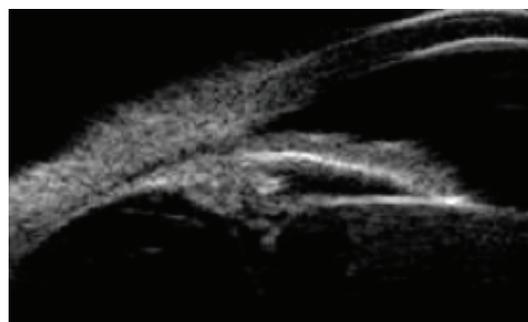


Рис. 3. УБМ переднего отрезка глаза (визуализируется интрасклеральное пространство).
Fig. 3. UBM of anterior segment (intrasccleral space).

в склеральный тоннель нить из полиамида расширяет его и способствует стабильной фильтрации (см. Рис. 2).

У 7 пациентов (21,2%) контрольной группы были выявлены рубцовые изменения фильтрационной подушечки с повышением ВГД. Для компенсации ВГД в 2 случаях проведена ревизия фильтрационной зоны, в 1 случае — нидлинг, а в 4 случаях ВГД снизилось на фоне инстилляций гипотензивных лекарственных средств.

За весь послеоперационный срок наблюдения (10 месяцев) у пациентов первой (основной) группы в 14 случаях (48,3%) было выявлено повышение ВГД, что потребовало второго этапа лечения — YAG-лазерной десцеметогониопунктуры (ЛДГП). Во второй (контрольной) группе ЛДГП была выполнена у 18 больных (54,5%).

При гониоскопии в послеоперационном периоде выявлено следующее: глубина передней камеры средняя (20-40°); пигментация трабекулярной сети — от слабой до интенсивной в зависимости от стадии глаукомного процесса; в месте операции визуализировалась свободная от радужки зона внутренней фистулы, у больных с ЛДГП — щелевидный дефект десцеметовой оболочки.

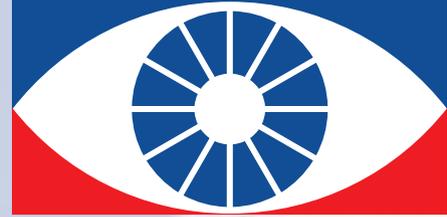
Представляем описание клинического случая.

Больная Б. поступила с диагнозом «Открытоугольная развитая глаукома с умеренно повышенным ВГД, осложнённая катаракта обоих глаз». ВГД правого глаза составило 29 мм рт. ст., левого глаза — 31 мм рт. ст. Выполнена модифицированная непроникающая глубокая склерэктомия на обоих глазах с разницей в 2 недели. Через 9 месяцев тонометрическое давление составило 18 мм рт. ст. на OD и 19 мм рт. ст. на OS. При ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) переднего отрезка глаза визуализировалось интрасклеральное пространство. Фильтрационная подушка в зоне отсепаровки тканей рубцово изменена (см. Рис. 3).

ВЫВОДЫ

Предложенная модифицированная непроникающая глубокая склерэктомия позволяет уменьшить травму тканей и, соответственно, спаечный процесс в зоне фильтрации.

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

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

В программе конференции –
Курсы по витреоретинальной хирургии

В рамках конференции пройдет специализированная медицинская выставка

**VII
ЕВРО-АЗИАТСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ**

**Под эгидой
Общества офтальмологов
России**

**ДИСКУССИОННЫЕ
ВОПРОСЫ
СОВРЕМЕННОЙ
ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ**

**27–29 апреля 2015 г.
ЕКАТЕРИНБУРГ**

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

Введённая в склеральный тоннель нить из полиамида расширяет его и способствует постоянной фильтрации внутриглазной жидкости.

Всё вышесказанное позволяет добиться у больных с глаукомой стабильного и длительного гипотензивного эффекта после операции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Libman E.S. [Epidemiological characteristics of glaucoma]. Epidemiologicheskaya kharakteristika glaukomy. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2009; 1: 2-3. (in Russ.).
2. Kuryshva N.I., Brezhnev A.Yu., Kapkova S.G. [The prevalence of pseudoexfoliative glaucoma in the Central and Central-Chernozem regions of Russia]. Rasprostranennost' psevdoksfoliativnoy glaukomy v Tsentral'nom i Tsentral'no-Chernozemnom regionakh Rossii. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2008; 3: 11-15. (in Russ.).
3. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br.J. Ophthalmol.* 2006; 90: 262-267.
4. Neroev V.V., Bykov V.P., Kvasha O.I., Belevtseva T.A. [The outcomes of novel micro drainage surgery]. Rezul'taty novogo metoda mikro drenirovaniya v eksperimente. [Russian Ophthalmological Journal]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2011; 4 (2): 78-81. (in Russ.).
5. Arsyutov D.G., Skvortsov V.V., Pashtaev N.P. [Scleral sinus inner wall in activation of aqueous humor outflow during glaucoma surgery]. Ispol'zovanie vnutrenney stenki skleralnogo sinusa v khode antiglaukomnykh operatsiy dlya aktivatsii ottoka vnutriglaznoy zhidkosti. [Clinical Ophthalmology]. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2008; 4: 153-155. (in Russ.).
6. Kiseleva O.A., Filippova O.M., Bessmertnyy A.M., Kalinina O.M., Balakireva E.V. [I-Gen implant prolongs hypotensive effect of glaucoma surgery]. Implantat I-Gen – prolongatsiya gipotenzivnoy effektivnosti khirurgii glaukomy. [Russian Ophthalmological Journal]. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2012; 1: 37-41. (in Russ.).
7. Cheng A.C., Yuen K.S., Lai J.S. The Ahmed glaucoma valve in refractory glaucoma: experiences in Indian eyes. *Eye*. 2006; 20 (7): 848-849.
8. Cillino S., Di Pace F., Casuccio A., Lodato G. Deep sclerectomy versus punch trabeculectomy: effect of low-dosage mitomycin C. *Ophthalmology*. 2005; 219: 281-286.
9. Ollikainen M.L., Puustjärvi T.J., Rekonen P.K., Uusitalo H.M., Teräsvirta M.E. Mitomycin C-augmented deep sclerectomy in primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma: a three-year prospective study. *Acta Ophthalmologica*. 2011; 89: 548-555.
10. Takhchidi Kh.P., Ivanov D.I., Bardasov D.B. [Long-term outcomes of micro-invasive non-penetrating deep sclerectomy]. Otdalennye rezul'taty mikroinvazivnoy nepronikayushchey glubokoy sklerektomii. [Ophthalmosurgery]. *Oftal'mokhirurgiya*. 2003; 3: 14-17. (in Russ.).
11. Lebedev O.I., Yavorskiy A.V., Stolyarov G.M., Molchanova E.V., Kovalevskiy V.V. [Prevention of excessive scarring in non-penetrating deep sclerectomy]. Profilaktika izbytochnogo rubtsevaniya pri nepronikayushchey glubokoy sklerektomii [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2011; 1: 32-36. (in Russ.).
12. Bakunina N.A., Fedorov A.A., Kolesnikova L.N. [A method of excessive scarring prevention following non-penetrating deep sclerectomy]. Sposob umen'sheniya formirovaniya rubtsovoy tkani posle nepronikayushchey glubokoy sklerektomii. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2009; 1: 3-6. (in Russ.).
13. Shmyreva V.F., Petrov S.Yu., Makarova A.S. [Causes of glaucoma surgery efficacy decrease in the late post-op period and the methods of its enhancement]. Prichiny snizheniya otdalennoy gipotenzivnoy effektivnosti antiglaukomatoznykh operatsiy i vozmozhnosti ee povysheniya. [Glaucoma]. *Glaukoma*. 2010; 2: 43-49. (in Russ.).
14. Nesterov A.P. [Primary glaucoma]. *Pervichnaya glaukoma*. Moscow, Medicina, 1982. (in Russ.).

Корреляция формирования демодекозных поражений кожи лица и век и некоторые подходы к их комплексному лечению



Д. Ю. Майчук



М. М. Шокирова



Т. А. Симонова



З. Г. Малышева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Бескудниковский бульвар, д. 59А, Москва, 127486, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 63–68

Цель. Оценить корреляцию частоты встречаемости демодекоза краев век и кожи лица и предложить оптимальную схему противопаразитарной терапии при задних блефаритах, сочетанных с демодекозным поражением век.

Материалы и методы. В исследование включены 100 пациентов с задним блефаритом, сочетанным с демодекозным поражением век. В зависимости от численности особей клеща на краях век пациенты были разделены на две группы – с пороговым (до 4 особей) и патологическим числом (более 4 особей). 60 пациентов с патологическим значением численности Demodex на краях век были разделены на две подгруппы: основная (n = 30) и контрольная (n = 30). В основной подгруппе назначена противопаразитарная терапия (Гликодем 2 раза в день в течение 45 дней) с предварительным противовоспалительным лечением, гигиеной и массажем век. В контрольной группе противопаразитарная терапия проводилась без предварительной гигиены век. Пациенты с выявленным демодекозом кожи лица получали лечение у дерматолога. Во всех случаях производился расчет интегральных показателей субъективного дискомфорта и объективных проявлений хронического заднего блефарита, выполнялись тесты Ширмера 1 и Норна, определялось функциональное состояние мейбомиевых желез (компрессионный тест).

Результаты. В 48% случаев демодекоз краев век сочетался с демодекозом кожи лица, причем у 10% пациентов численность особей клещей не превышала 4, а у 38% пациентов имела место патологическая численность особей клещей (более 4). Патологические изменения кожи лица выявлены у 1% пациентов с численностью особей клещей до 4 и у 20% пациентов с численностью особей клещей более 4. Противопаразитарное лечение с предварительной противовоспалительной терапией, гигиеной и массажем век позволило добиться улучшения функционального состояния мейбомиевых желез и купирования объективных проявлений хронического мейбомиевого блефарита. Через 1,5 месяца после лечения Demodex отсутствовал у 80% пациентов основной группы и 56,6% пациентов контрольной группы.

Заключение. Поэтапное лечение задних блефаритов, сочетанных с демодекозным поражением век, – противовоспалительная терапия, гигиена век и противопаразитарное лечение – является эффективным и способствует длительной ремиссии.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: задний блефарит, дисфункция мейбомиевых желез, демодекоз, гигиена век, противовоспалительная терапия, противопаразитарная терапия.

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

ENGLISH

The correlation between facial and eyelid demodicosis. Complex therapeutic approaches

D. Yu. Maychuk, M. M. Shokirova, T. A. Simonova, Z. G. Malysheva

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59A, Beskudnikovsky Blvd Moscow, 127486, Russia

SUMMARY

Aim. To assess the correlation between eyelid and facial demodicosis and to develop an optimal anti-parasitic treatment schedule for posterior blepharitis associated with eyelid demodicosis.

Materials and methods. 100 patients with posterior blepharitis associated with eyelid demodicosis were enrolled in the study. The patients were divided into 2 groups depending on *Demodex* count. *Demodex* count less than 4 mites was considered normal while *Demodex* count more than 4 mites was considered pathological. 60 patients with *Demodex* count more than 4 mites were subdivided into 2 groups. Study group patients (n = 30) received anti-parasitic therapy with preceding anti-inflammatory treatment, eyelid hygiene and massage. Control group patients (n = 30) received anti-parasitic therapy only. Patients with verified facial demodicosis received dermatological treatment as well. In all patients, integral indices of subjective discomfort and objective signs of posterior blepharitis were measured, Schirmer's and Norn's tests were performed, functional state of meibomian glands was evaluated (compressive test).

Results. Eyelid demodicosis was associated with facial demodicosis in 48% of patients. In 10%, *Demodex* count was less than 4 mites. In 38%, *Demodex* count was more than 4 mites. Skin lesions were revealed in 1% of patients with *Demodex* count less than 4 mites and in 20% of patients with *Demodex* count more than 4 mites. Anti-parasitic therapy with preceding anti-inflammatory treatment, eyelid hygiene and massage improved functional state of meibomian glands and objective signs of posterior meibomian blepharitis. In 1.5 months after the treatment, *Demodex* was absent in 80% of study group patients and 56.6% of controls.

Conclusion. Stepwise treatment of posterior blepharitis associated with eyelid demodicosis (anti-inflammatory and anti-parasitic therapy, eyelid hygiene) is effective and provides prolonged remission.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: posterior blepharitis, meibomian gland dysfunction, demodicosis, eyelid hygiene, anti-inflammatory treatment, anti-parasitic treatment.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 63–68

ВВЕДЕНИЕ

Паразитарные заболевания глаз, в том числе демодекоз, остаются чрезвычайно актуальной проблемой офтальмологии в связи с их широкой распространенностью. У человека существует два подвида *Demodex*, каждый из которых характеризуется своими морфологическими особенностями и местами паразитирования. *D. folliculorum longus* обитает в волосяных фолликулах, а *D. folliculorum brevis* — в сальных, мейбомиевых и железах Цейса [1, 2]. Оба вида клещей обнаруживаются и на коже лица, и на краях века. В ресничных фолликулах век *D. folliculorum* встречается реже (39%), чем на коже лица [3]. В 60% случаев демодекозный блефарит сочетается с демодекозом кожи лица [4, 5]. Эти микроскопические клещи часто выявляются на коже у здоровых людей, а у пожилых лиц они диагностируются почти в 100% случаев [6]. В результате длительно существующего симбиоза между клещами и хозяином (его носителем) складывается стабильное равновесие. Клинически в этих условиях клещевая инвазия не проявляется, и ее расценивают как бессимптомное носительство [7]. Численность клещей влияет на тяжесть заболевания, и нахождение на ресницах до 4 особей считается нормой [8, 9]. В то же время в клинической практике даже при большом количестве особей клещей на краях век встречается стертое клиническое течение блефаритов, и наоборот, при малом количестве (до 4 особей) имеет место яркая клиническая картина. Многие пациенты считают нормой не только периодический зуд,

но и слезотечение, тяжесть век, долгое время не обращающая на это внимание [10]. Хроническое воспаление краев век приводит к снижению местного иммунитета, что, в свою очередь, снижает эффективность терапии. Кроме того, в большинстве случаев при выявлении *Demodex* на краях века офтальмологи назначают противопаразитарные препараты без лечения воспалительного процесса [11]. Но токсичность противопаразитарных препаратов может усугубить течение данного процесса.

По данным Тодор и соавт., сочетание демодекоза краев век и кожи лица выявляется в 60,3% случаев [10].

В доступной научной литературе мы не нашли упоминаний о целенаправленных исследованиях по сочетанию демодекоза краев век и кожи лица с учетом количественных показателей поражения век при условно нормальной (до 4) и патологической численности особей клеща (более 4). Кроме того, не оценивалась эффективность поэтапного лечения демодекозного поражения век, включающего противовоспалительную терапию, курса гигиенических мероприятий, восстановления слезной пленки и (последним этапом) противопаразитарные препараты.

ЦЕЛЬ

Оценить корреляцию частоты встречаемости демодекоза краев век и кожи лица и предложить оптимальную схему противопаразитарной терапии при задних блефаритах, сочетанных с демодекозным поражением век.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 100 пациентов (200 глаз) в возрасте от 56 до 82 лет (средний возраст 69 лет) с демодекозным поражением краев век (блефарит, мейбомит и дисфункция мейбомиевых желез). Подавляющее большинство пациентов составляли женщины (n = 81). При биомикроскопическом исследовании выявлены увеличенные луковицы ресниц с чешуйками и цилиндрическими муфтами у корня, закупорка мейбомиевых желез, гиперемия краев век (см. Рис. 1). Пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт, усталость глаз, тяжесть и зуд век, ощущение инородного тела в глазу, покалывание, пощипывание и т. д. По нозологической картине имели место задние (дисфункция мейбомиевых желез и мейбомит) и передние блефариты (n = 61 и n = 39, соответственно). Длительность заболевания составила от 1 года до 10 лет. Во всех случаях выполнялось микроскопическое исследование с целью выявления клеща на ресницах. Для этого производилась эпиляция ресниц (по 4-5 с каждого века). Ресницы помещались на предметное стекло, заливались глицерином, покрывались покровным стеклом и исследовались под микроскопом.

Для взятия соскоба с кожи лица все пациенты были направлены в кожно-венерологические диспансеры по месту жительства. Взятие соскоба с кожи лица проводилось после предварительной подготовки в виде отсутствия гигиенических процедур утром перед обследованием, что увеличивает частоту выявляемости клещей в 2-2,5 раза.

Эффективность терапии оценивалась только у пациенты с патологической численностью особей *Demodex*, т. е. более 4 (n = 60). В зависимости от планируемых терапевтических мероприятий пациенты были разделены на две группы (основная и контрольная) по 30 человек. Пациентам основной группы для снятия симптомов токсической воспалительной реакции до назначения противопаразитарной терапии на веки наносилась мазь Декса-гентамицин 2 раза в день в течение 10 дней. Для очищения мейбомиевых желез, краев век и оснований ресниц проводился трехкратный массаж век стеклянной палочкой, и на края век наносился гель Теагель 2 раза в день в течение 6 недель. После проведения противовоспалительного лечения и гигиенических мероприятий назначался курс противопаразитарной терапии длительностью 6 недель. В контрольной группе противопаразитарная терапия проводилась без предварительной гигиены век. В качестве противопаразитарного средства в обеих групп использовался гель Гликодем с 5% содержанием метронидазола (2 раза в день).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 40 пациентов *Demodex* был выявлен в количестве, не превышающем физиологическую норму (до 4), а у 60 пациентов *Demodex* был выявлен в количестве более 4 особей. В группе пациентов с физиологической

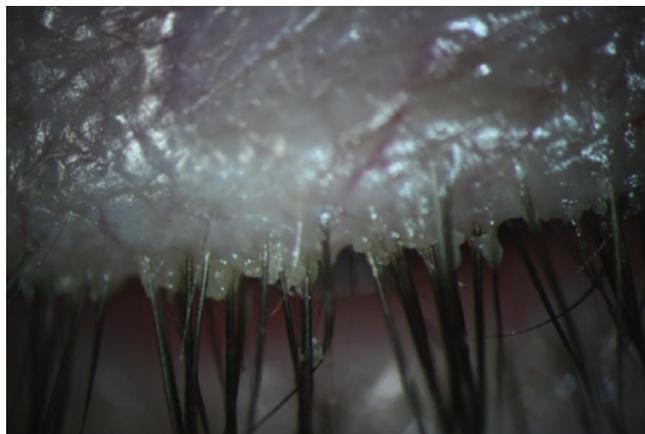


Рис. 1. Демодекозное поражение краев век.
Fig. 1. Demodicosis of eyelid margins.

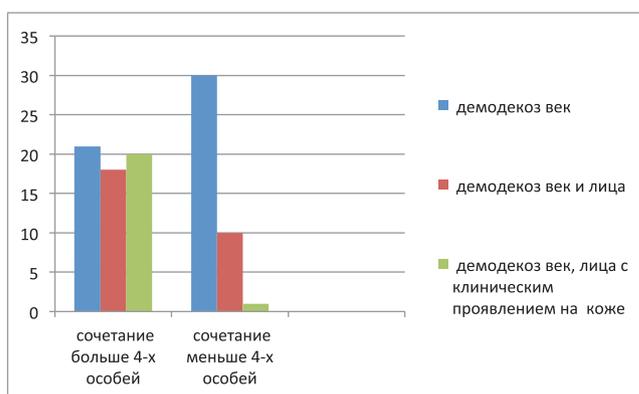


Рис. 2. Корреляция встречаемости демодекоза краев век и кожи лица.

Fig. 2. The correlation between eyelid margin demodicosis and facial demodicosis.

нормой численности клещей *Demodex* кожи лица определялся в 25% случаев (n = 10). При превышении физиологической нормы численности особей на ресницах *Demodex* в соскобах кожи лица был обнаружен в 63,3% случаев (n = 38). Согласно результатам лабораторного исследования, в фолликулах ресниц присутствовали оба вида клещей — *D. folliculorum longus* и *D. folliculorum brevis*. Клинические признаки демодекоза кожи лица (покраснение, отечность, неровность кожных покровов, единичные папулы) у пациентов с демодекозом век и превышением физиологической нормы особей клеща имели место в 20 случаях, а у пациентов с численностью особей клеща до 4 — в 1 случае, что суммарно составляет 21% от общего числа случаев демодекозного блефарита, включенных в исследование (см. Рис. 2). Показано, что у 48% пациентов демодекоз краев век сочетается с демодекозом кожи лица, в то время как клинические проявления демодекоза лица были выявлены только в 21% случаев. Как правило, демодекоз кожи лица у пациентов пожилого возраста клинически ярко не проявляется, в связи с чем этот диагноз устанавливается позднее, чем диагноз демодекоза век, и терапия

по поводу демодекоза лица назначается позже (препараты группы метронидазола в различных концентрациях и препараты, содержащие серу).

По данным лабораторных исследований, после курса противопаразитарной терапии у пациентов основной группы клещ отсутствовал в 24 случаях (80%), а в 6 случаях (20%) в поле зрения выявлялись 1-2 взрослые особи. Объективно отмечалось уменьшение отека век и гиперемии конъюнктивы. Исчезли такие субъективные жалобы, как тяжесть век, дискомфорт и чувство покалывания. При этом в контрольной группе, где противопаразитарная терапия назначалась без предварительной гигиены век, обследование на *Demodex* дало отрицательный результат только в 17 случаях (56,6%), а в 9 случаях (30%) количество особей клещей значительно снизилось (до пределов нормы). У 4 пациентов (13,3%) число особей клеща по-прежнему превышало условную норму. Жалобы на дискомфорт и чувство покалывания в глазах сохранились у 9 больных (30%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, клещ, определяемый на коже лица в количестве менее 5 особей на см², не играет роли в развитии и поддержании кожных заболеваний [6]. Клещи *D. folliculorum longus*, как правило, располагаются плотно друг к другу и могут определяться до 20 особей в одном фолликуле, а *D. folliculorum brevis* до — 3 особей. В то же время у пациентов пожилого возраста демодекоз кожи лица значительно реже сопровождается кожными изменениями. Важной биологической особенностью клеща является его миграция в окружающие ткани. Несоответствие клинического течения блефарита (стертое при выявлении 15-20 особей и выраженное при выявлении 2-3 особей) может быть связано с наличием *Demodex* на коже лица, что постоянно провоцирует повторную контаминацию краев век. Об этом свидетельствует исчезновение жалоб на дискомфорт, усталость глаз, тяжесть и зуд век и чувство покалывания у пациентов с выявленным демодекозом кожи лица после проведенной сочетанной системной терапии век и кожи лица.

Блефариты являются хроническими заболеваниями, протекающими с периодами обострения и ремиссии. При проведении изолированного противопаразитарного лечения края век в большинстве случаев остаются воспаленными и уязвимыми даже в период ремиссии. Воспаленные веки легко становятся средой обитания и размножения клещей *Demodex*. Соответственно, их присутствие на коже лица и вероятность повторного заражения краев век способствуют развитию вторичного демодекоза. Трудности терапии демодекоза, которая далеко не всегда успешна даже при использовании самых эффективных акарицидных препаратов, могут быть связаны с односторонним подходом к лечению. Поэтому комплексный подход, т. е. совмест-

ное лечение с дерматологами, необходим даже в отсутствие кожных проявлений демодекоза.

Кроме того, назначение токсичных противопаразитарных препаратов может усугубить течение хронического воспалительного процесса, затрагивающего веки. Поэтому терапия демодекозных блефаритов должна проводиться поэтапно и включать противовоспалительное лечение, гигиену век для восстановления роли века в формировании слезной пленки и — только третьим этапом — противопаразитарные препараты.

Можно рекомендовать следующие диагностические и лечебные мероприятия при сочетании блефарита с демодекозом.

1. Микробиологическое исследование ресниц на наличие *Demodex* (с обязательной количественной оценкой особей), микробиологическое исследование микрофлоры глаза (мазок и посев на питательные среды), микробиологическое исследование кожи лица на наличие *Demodex*.
2. При наличии признаков воспаления век или мейбомиевых желез — комбинированная мазь с антибиотиком и стероидом (Декса-Гентамицин 3 раза в день на края век сроком до 14 дней), при наличии признаков воспаления конъюнктивы — антибиотик местного действия (азитромицин 2 раза в день в течение 3 дней, тобрамицин 4 раза в день в течение 7 дней или левофлоксацин 4 раза в день в течение 5 дней).
3. Для очищения краев век, оснований ресниц и выходных протоков мейбомиевых желез — массаж краев век с препаратом Теагель 2 раза в день в течение месяца (можно продолжить до 3 месяцев или повторять месячные курсы с перерывами).
4. При выявлении более 4 особей клеща при лабораторном исследовании — противопаразитарное лечение (Гликодем или другой препарат местного действия с метронидазолом 2 раза в день в течение 45 дней). Противопаразитарная терапия назначается только после уменьшения признаков воспаления и окончания первого курса массажа с препаратом Теагель.
5. Постоянное использование слезозаместительных препаратов, предпочтительно на основе гиалуроновой кислоты (Хилабак 3-4 раза в день).

Таким образом, схема лечения при сочетании блефарита с демодекозом должна быть следующей: 1 этап — противовоспалительная и антибактериальная терапия, возможно, слезозаместительная; 2 этап — гигиенические процедуры (массаж краев век с Теагелем), слезозаместительная терапия; 3 этап — противопаразитарная (при необходимости — использование препаратов для кожи лица) и слезозаместительная терапия.

ВЫВОДЫ

При большой численности особей клеща *Demodex* на ресницах высока вероятность поражения кожи

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

лица, поэтому необходима комплексная терапия как век, так и кожи лица.

Последовательное лечение демодекозных блефаритов (противовоспалительная терапия, гигиена век

и противопаразитарная терапия) купирует признаки воспаления, способствует нормализации слезной пленки и улучшает качество жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

6. Akbulatova L.Kh. [Pathogenic role of Demodex and clinical variants of human demodicosis]. Patogennaya rol' kleshcha Demodex i klinicheskie formy demodikoza u cheloveka. [Annals of Dermatology and Venereology]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1966; 12: 57-61. (in Russ.).
7. Salem D.A., El-Shazly A., Nabih N., El-Bayoumy Y, Saleh S. Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum. *S.Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17 (5): 343-347.
8. Zatssepina N.D., Maychuk Yu.F., Semenova G.Ya. [Ocular demodicosis: Methodological guidelines]. *Porazhenie glaz pri demodekoze: Metodicheskie rekomendatsii*. Moscow, 1983. (in Russ.).
9. Todor G.Yu., Zavgorodnyaya V.P., Cheiber Z.T., Stoykaya T.I., Belun I.A. [Clinical features and complex treatment of ocular and facial demodicosis]. *Klinicheskie osobennosti i opyt kompleksnogo lechenie demodekoza glaz i kozhi litsa*. [Ophthalmological Journal]. *Oftalmologicheskii zhurnal*. 1990; 7: 443-445. (in Russ.).
10. Ruflı T., Mumcuoglu Y. The hair follicle mites Demodex folliculorum and Demodex brevis: biology and medical importance. *Dermatology*. 1981; 162 (1): 1-11.
11. Junk A.K., Lukacs A., Kampik A. *Klin. Monatbl. Augenheilkd.* Topical administration of metronidazole gel as an effective therapy alternative in chronic Demodex blepharitis – a case report. 1998; 213 (1): 48-50.
12. Aznabaev M.T., Gumerova E.I., Mal'khanov V. B. [Ocular demodicosis: Educational methodological guidelines]. *Demodekoz glaz: Uchebno-metodicheskoe posobie*. Ufa, 2002. (in Russ.).
13. Zheltikova T.M. [Demodicosis: Myths and reality]. *Demodekoz: mify i real'nost'*. [Family Medicine]. *Semeynaya meditsina*. 2012; 1: 36-38. (in Russ.).
14. English F.P., Nutting W.B. Demodicosis of ophthalmic concern. *Am.J. Ophthalmol.* 1981; 91 (3): 362-372.
15. Sirmays N.S., Abesadze G.A., Ustinov M.V. [Demodicosis: pathogenic aspects in various facial dermatosis: Methodological guidelines]. *Demodekoz: patogeneticheskie aspekty pri razlichnykh dermatozakh litsa: Metodicheskoe posobie*. Moscow, Gel'tek-Medika, 2013. (in Russ.).
16. Koo H., Kim T.H., Kim K.W., Wee S.W., Chun Y.S., Kim J.C. Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. *J. Korean Med.Sci.* 2012; 27 (12): 1574-1579.

Окислительный стресс в прогнозировании результатов факоэмульсификации катаракты



М. А. Ковалевская Н. В. Ведринцева

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко», ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 69–75

Одним из пусковых механизмов катарактогенеза считается истощение антиокислительного потенциала хрусталика и развитие окислительного стресса. Это проявляется накоплением в хрусталике продуктов свободно-радикального окисления. Снижение водорастворимости белков ведет к сорбции незаряженных белков на мембранах клеток, в результате чего нарушается регулярная укладка хрусталиковых мембран. Рассеяние света на складчатых поверхностях мембран хрусталиковых волокон рассматривается в качестве основной причины помутнения хрусталика при катаракте. Наибольшее количество осложнений возникает при экстракции осложненной катаракты, т.к. её развитие связано с наличием какого-либо фонового заболевания, дополнительной глазной патологией и воздействием внешних факторов.

Цель. Повышение эффективности лечения катаракты у пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Обследованы 115 пациентов (230 глаз) с катарактой различного генеза. Всем пациентам выполнено детальное клиническое и комплексное офтальмологическое обследование, по результатам которого они распределены по группам в зависимости от генеза катаракты. В первой группе (возрастная катаракта) общесоматические расстройства выявлялись только в 4,5% случаев, а во второй группе (осложненная катаракта) – в 100% случаев. Материалом исследования служили слезная жидкость и кровь. В слезе исследовали содержание активного пероксиредоксина 6 (PRDX6) и/или фрагментов его распада, а в крови определяли маркеры метаболического синдрома.

Результаты. Исследована экспрессия ферментов защиты от окислительного стресса в образцах слезной жидкости и дана сравнительная оценка уровня активности ферментов-антиоксидантов слезной жидкости при окислительном стрессе на фоне терапевтического лечения и после различных видов оперативных вмешательств (факоэмульсификация/ФЭК и экстракапсулярная экстракция катаракты). В послеоперационном периоде у пациентов с возрастной катарактой определяется повышение уровня PRDX6, что подтверждается отсутствием осложнений ФЭК. При осложненной катаракте содержание PRDX6 оказалось в 6 раз ниже, чем у пациентов с возрастной катарактой.

Заключение. Динамическая оценка лабораторных тестов у пациентов с осложненной катарактой позволила подтвердить или опровергнуть наличие проявлений расстройств общего метаболизма и возможность развития окислительного стресса. На основании исследования протеомного статуса слезы и показателей расстройств метаболизма крови обоснован селективный выбор препаратов местного и системного антиоксидантного действия для предотвращения и стабилизации помутнений хрусталика.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: окислительный стресс, катаракта, пероксиредоксин 6.

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

ENGLISH

Oxidative stress as a predictor of cataract surgery outcomes

M. A. Kovalevskaya, N. V. Vedrintseva

N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, 10, Studencheskaya Str. Voronezh, 394036, Russia

SUMMARY

Exhaustion of anti-oxidative potential and oxidative stress are considered as trigger mechanisms of cataract development. Products of free radical oxidation are accumulated in lens. Decrease in water solubility of proteins results in the

sorption of uncharged proteins on cellular membranes. This affects regular lenticular membrane folding. Light scattering on folded membranes of lenticular fibers is considered as a primary cause of lens opacities in cataract. Most problems occur in complicated cataract surgery as its development is associated with background diseases, ocular pathology, and external factor exposure.

Aim. To increase the efficacy of cataract treatment in metabolic syndrome patients.

Materials and methods. 115 cataract patients (230 eyes) were examined. All patients have undergone detailed clinical and complex eye examination and were divided into 2 groups depending on cataract genesis. In group 1 (age-related cataracts), somatic disorders were diagnosed in 4.5% of cases, in group 2 (complicated cataracts), somatic disorders were diagnosed in 100% of cases. Tear and blood tests were performed. Tear level of active peroxiredoxin 6 (PRDX6) and/or its breakdown fragments in fluid and blood level of metabolic syndrome markers were studied.

Results. The expression of oxidative stress protective enzymes in tear fluid was investigated. Comparative assessment of tear antioxidant enzyme activity under oxidative stress in therapeutic and surgical procedures (phaco and ECCE) was performed. Post-operatively, PRDX6 increase was revealed in age-related cataract patients. This is confirmed by the absence of phaco complications. In complicated cataract, PRDX6 level was 6 times lower than in age-related cataract patients.

Conclusions. Dynamic analysis of laboratory tests in complicated cataract patients confirmed or disproved the presence of general metabolic disorders and oxidative stress development. Tear proteomic profile and blood metabolic disorder parameters served as a basis for selective choice of topical and systemic antioxidant agents to prevent and stabilize lens opacities.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: oxidative stress, cataract, peroxiredoxin 6.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 69–75

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что окислительный стресс, определяемый как дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами, приводит к многочисленным патологическим изменениям в организме, т.к. повышение содержания активных форм кислорода (АФК) в органах и тканях является одним из главных токсических факторов в развитии большинства заболеваний органа зрения — катаракты, глаукомы, пролиферативной витреоретинопатии, возрастной макулодистрофии [1-4]. Катаракта является единственным заболеванием в офтальмологии, которое наглядно демонстрирует наличие дисбаланса системы антиоксидантной защиты, что проявляется развитием помутнения хрусталика и снижением остроты зрения уже в раннюю фазу окислительного стресса [5-8]. Увеличение содержания АФК стимулирует продукцию ферментов-антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза, пероксиредоксинов). Недавно был открыт новый класс белков-антиоксидантов, который получил название тиол-специфических антиоксидантов, или пероксиредоксинов [9]. Они играют ключевую роль в механизмах антиоксидантной защиты трахеи, бронхов, легких, эпидермиса, обонятельного эпителия, тканей молочной железы [10]. Уровень экспрессии пероксиредоксина в тканях может существенно варьировать в зависимости от причины патологического процесса и его тяжести: наибольший имеет место при термических и химических ожогах органов дыхания и эпидермиса и острых бактериальных воспалительных про-

цессах, а наименьший — при системных заболеваниях и раке молочной железы [11, 12].

Определение ферментативной активности каждого из ферментов-антиоксидантов и их вклада в общую антиоксидантную защиту при концентрациях гидроксипероксидов (неорганических и органических) в исследуемых тканях, близких к естественным значениям, очень важно, т.к. при классическом определении активности какого-либо фермента используются концентрации субстрата, далекие от физиологических. Последний метод используется в качестве основного. Актуальным является поиск маркеров возрастной и осложненной катаракты для прогнозирования результата оперативного лечения на основе определения ферментов-антиоксидантов [13-14].

ЦЕЛЬ

Повышение эффективности лечения катаракты у пациентов с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 115 пациентов (230 глаз) с катарактой различного генеза (средний возраст $62 \pm 3,2$ лет). Среди обследованных лиц преобладали женщины (64 человека). Всем пациентам выполнено детальное клиническое и комплексное офтальмологическое обследование, по результатам которого они были распределены по группам в зависимости от генеза катаракты. Группа контроля была представлена 25 добровольцами (10 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 32 до 56 лет

(средний возраст $44,3 \pm 2,4$ года), не имеющими глазных заболеваний (50 глаз).

В первую группу вошли 50 больных (43,5%) старше 60 лет (средний возраст $67 \pm 3,5$ лет) со сходной клинической картиной морфоструктурных изменений хрусталика и отсутствием фоновых расстройств метаболизма, у которых имела место возрастная катаракта. При дополнительном обследовании эти пациенты были разделены на 2 подгруппы — А и В. Подгруппу А составили пациенты с незрелой катарактой, а подгруппу В — пациенты со зрелой катарактой и катарактой с признаками перезревания (т.е. с наибольшей плотностью ядра). Этим мы избежали отбора пациентов по особенностям социального статуса. Состав групп и клинические данные пациентов определили выбор метода оперативного лечения. В подгруппе А была выполнена факоэмульсификация катаракты (ФЭК) на офтальмохирургической системе «Millennium» (Bausch & Lomb Surgical, США). В подгруппе В произведена экстракапсулярная экстракция катаракты (ЭЭК).

Во вторую группу вошли 65 больных (56,5%) моложе 60 лет (средний возраст $54 \pm 2,4$ лет) с осложненной катарактой и общесоматической патологией. При дополнительном обследовании эти пациенты были разделены на три подгруппы. Подгруппу С составили пациенты с осложненной катарактой, получавшие терапию препаратом Квинакс/азапентацен; подгруппу D — пациенты, получавшие терапию препаратом Каталин/натрия пиреноксин; подгруппу E — пациенты с общесоматической патологией и локальным расстройством метаболизма. Во второй группе была выполнена факоэмульсификация катаракты (ФЭК) на офтальмохирургической системе «Millennium» (Bausch & Lomb Surgical, США).

Материалом исследования служили слезная жидкость и кровь больных с осложненной катарактой. В слезе исследовали содержание активного перокси-редоксина VI и/или фрагментов его распада, а в крови определяли маркеры метаболического синдрома. Забор слезной жидкости в объеме 0,1 мл осуществлялся без дополнительной стимуляции с помощью канюли (ЭТП МНТК «Микрохирургия глаза»), которая помещалась в нижний свод конъюнктивального мешка. Слезная жидкость замораживалась сразу после взятия при -20°C и хранилась без повторного размораживания не более 14 дней. Исследование белкового состава слезы проводили с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с образцами слезы до и после лечения, которые кипятили в присутствии додецилсульфата натрия. Среднюю концентрацию белка в пробах определяли посредством спектрофотометрии с использованием спектрофотометра Nano-Drop 1000 (Вестерн-блоттинг). Для дальнейшего иммуноферментного анализа на наличие пептидов, белков и фрагмен-

тов белков в биологических жидкостях глаза основные белки слезы, влаги передней камеры, стекловидного тела и субретинальной жидкости анализировали методом MALDI-TOF (триптический гидролиз белка в полиакриламидном геле), надгелевый раствор использовали для получения MALDI-масс-спектров. Подготовку образцов для масс-спектрометрии проводили смешиванием на мишени раствора образца и раствора 2,5-дигидроксibenзойной кислоты. Масс-спектры получали на MALDI-времяпролетном масс-спектрометре Ultraflex II BRUKER (Германия), оснащенном УФ лазером (Nd), в режиме положительных ионов с использованием рефлектрона. Идентификацию белков осуществляли при помощи программы Mascot (www.matrixscience.com). Поиск проводился в базе данных NCBI. Исследования проводились на базе института Биофизики клетки РАН.

Проведен детальный анализ медицинской документации — амбулаторных карт, историй болезни, данных анкетирования, клинических рекомендаций, эпикризов, листов назначений, результатов лабораторных тестов, протоколов исследований института Биофизики клетки РАН и разработанных нами индивидуальных регистрационных карт. За время обследования и динамического наблюдения было проведено более 500 осмотров пациентов. Они включали анкетирование и общее обследование, в ходе которого особое внимание уделялось диагностике метаболического синдрома. Его критериями являются абдоминальное ожирение (окружность талии), уровень триглицеридов крови, уровень холестерина или липопротеидов высокой плотности, уровень артериального давления и показатели глюкозы крови натощак согласно рекомендациям NCEP [15]. Офтальмологическое обследование включало визометрию, осмотр в боковом (фокальном) освещении, компьютерную статическую периметрию, биомикроскопию, тонометрию по Маклакову и офтальмоскопию в прямом и обратном виде.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам общего скрининга жалоб пациентов и данных офтальмологического обследования была сформирована группа пациентов с признаками общесоматической патологии и/или верифицированным сопутствующим диагнозом. Метаболический синдром объединяет ряд метаболических и клинико-лабораторных изменений, таких как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение гемостаза, гиперурикемия, микроальбуминурия [16-18].

56,5% пациентов (65 человек) второй группы предъявляли жалобы на сухость слизистых и кожи. У такого же количества пациентов имелись клинические проявления ожирения различной степени. Из них у 31%

(20 человек) диагностировано ожирение I степени, у 46% (30 пациентов) — ожирение II степени, у оставшихся 15% — ожирение III степени.

При детальном анализе данных инструментальных исследований было выявлено снижение индекса массы тела (ИМТ) при сахарном диабете 2 типа средне-тяжелого течения длительностью более 10 лет и при сахарном диабете 1 типа тяжелого течения. В первой группе систолическое артериальное давление (АД) составило $148,4 \pm 6,7$ мм рт. ст., а диастолическое АД — $88,8 \pm 4,6$ мм рт. ст. В группе контроля систолическое АД равнялось $123 \pm 4,7$ мм рт. ст., а диастолическое АД — $76 \pm 4,3$ мм рт. ст.

Таким образом, в большинстве случаев ключевые данные анамнеза, которые способствовали выявлению общесоматической патологии, совпали с данными лабораторных тестов. Среди последних, в свою очередь, были установлены наиболее значимые показатели для определенного вида катаракты. Результаты подтверждают ценность сбора анамнеза и необходимость разработки алгоритма селективных лабораторных анализов для диагностики осложненной катаракты.

Во всех группах было проведено комплексное лабораторное обследование, которое включало тесты, рекомендованные для диагностики метаболического синдрома: определение артериального давления, определение ИМТ, уровня триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), глюкозы крови натощак и глюкозы крови через 2 часа после выполнения глюкозо-толерантного теста.

Стабилизация углеводного обмена была важнейшим критерием отбора пациентов на оперативное вмешательство, при этом учитывался не только уровень глюкозы натощак и после еды, но и содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов второй группы (см. Табл. 1).

Относительное содержание HbA1c у пациентов второй группы с осложненной катарактой и общесоматической патологией было в 1,8 раза выше, чем в группе контроля. Показатели глюкозы плазмы натощак и через 2 часа после еды также превышали средние значения группы контроля в 2,2 и 2,7 раза, соответственно.

Достоверно установлено, что в стадии декомпенсации сахарного диабета (HbA1c более 7,5%) имеется высокий риск развития микроангиопатии и макроангиопатии, а следовательно, интра- и послеоперационных сосудистых осложнений. Этот риск увеличивается при содержании HbA1c более 6,5%, что име-

Таблица 1. Оценка средних показателей HbA1c у пациентов второй группы и соответствующие им значения уровня глюкозы.

Показатели	Группа 2 (n = 65)	Группа контроля (n = 25)
HbA1c, %	10,2	5,4
Глюкоза крови натощак, Ммоль/л	$10,4 \pm 1,5^*$	$4,7 \pm 1,2$
Глюкоза крови через 2 часа после еды, Ммоль/л	$14,5 \pm 1,5^*$	$5,3 \pm 1,4$

* — достоверно выше, чем в группе контроля.

Table 1. Mean HbA1c levels in group II and blood sugar levels.

Parameters	Group II (n = 65)	Control group (n = 25)
HbA1c, %	10.2	5.4
Fasting blood glucose, mMol/L	$10.4 \pm 1.5^*$	4.7 ± 1.2
Blood glucose 2 hours after eating mMol/L	$14.5 \pm 1.5^*$	5.3 ± 1.4

* — significantly greater than in control group.

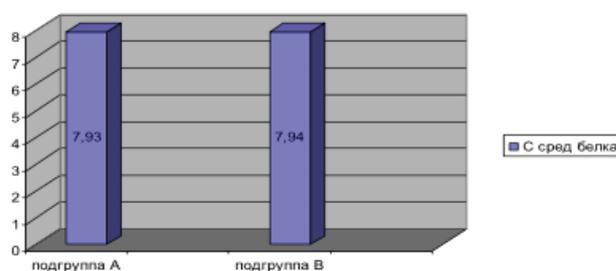


Рис. 1. Средняя концентрация белка в слезной жидкости у пациентов первой группы до лечения.

Fig. 1. Mean tear protein concentration in group I before the treatment.

ло место в 95% случаев у пациентов второй группы с осложненной катарактой. Это подтверждается результатами исследования общего метаболизма. Впервые нами доказано наличие различных звеньев патогенеза в развитии катаракты на основе протеомных технологий.

В случае катаракты, обусловленной возрастными изменениями хрусталика (интенсивные серые помутнения во всех слоях хрусталика) у пациентов старше 60 лет при незначительных локальных метаболических нарушениях, определение активности пероксиредоксина 6 (PRDX6) и/или фрагментов его распада является определяющим для благоприятного прогноза исхода операции.

Для определения различий в общем содержании белка слезы у пациентов с возрастной катарактой мы использовали протеомные технологии, которые были рассчитаны на достоверное выявление белка слезы в субмалых пробах. У пациентов первой группы достоверные различия концентраций белка слезы в подгруппах А и В отсутствуют (см. Рис. 1).

Таким образом, у пациентов с одной и той же клинической формой возрастной катаракты вне зависимости от стадии ее развития имеет место постоянство

белкового состава слезы.

Кроме того, детально изучены параметры антиоксидантной защиты глаза путем определения фрагментов PRDX6 в слезе пациентов первой группы (см. Рис. 2.).

Для определения различий в общем содержании белка в слезе у пациентов с осложненной катарактой мы также использовали протеомные технологии. У пациентов второй группы концентрация белка в слезе в подгруппах С, D и E имеют место статистически достоверные различия (см. Рис. 3). Таким образом, чем плотнее ядро хрусталика при осложненной катаракте, тем выше концентрация белка в слезной жидкости, в то время как при возрастной катаракте имеет место постоянство белкового состава слезы вне зависимости от зрелости ядра хрусталика.

В слезе пациентов второй группы выявлены фрагменты PRDX6, что соответствует признакам наличия системы антиоксидантной защиты у возрастных пациентов, причем степень этой защиты, т.е. концентрация PRDX6 в подгруппах С, D, E, различна (см. Рис. 4). При этом степень антиоксидантной защиты была сопоставима в подгруппах С и D, что коррелирует с плотностью морфологических структур помутневшего хрусталика.

В подгруппе E показатели содержания пероксида водорода в слезе оказались наиболее низкими. Примерно в 70% исследованных проб маркер антиоксидантной защиты глаза полностью отсутствовал, что связано с развитием локального метаболического синдрома в ответ на фоновую патологию.

Кроме того, мы обнаружили маркеры антиоксидантной защиты глаза, которые определяют риск возможных осложнений при определенном виде оперативного вмешательства.

Так, существенных различий в концентрации белка в слезе до и после операции не выявлено (см. Рис. 5), что подтверждает постоянство состава и протеомного баланса слезы возрастных пациентов, но не свидетельствует об уровне антиоксидантной защиты.

На рис. 6 отражено равномерное увеличение содержания PRDX6, которое достигло максимального значения после оперативного лечения в подгруппе В и оказалось почти в 2 раза больше концентрации маркера до операции. При этом исходно более низкое содержание PRDX6 в подгруппе А до операции также увеличилось почти в 2 раза. Следовательно, исходное постоянство белкового состава слезы у пациентов старше 60 лет связано с достаточным резервом антиоксидантного статуса, что и обеспечивает нормальное течение послеоперационного периода в группе возрастных катаракт.

Для определения различий в общем содержании белка в слезе у пациентов с возрастной катарактой после лечения препаратами Квинакс/азапентацен и Каталин/натрия пиреноксин в подгруппах С и D также ис-



Рис. 2. Уровень экспрессии PRDX6 в слезе у пациентов первой группы до лечения.

Fig. 2. PRDX6 tear expression in group I before the treatment.

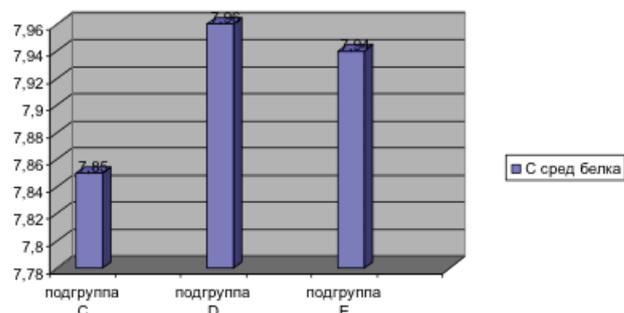


Рис. 3. Средняя концентрация белка в слезной жидкости у пациентов второй группы до лечения.

Fig. 3. Mean tear fluid protein concentration in group II before the treatment.

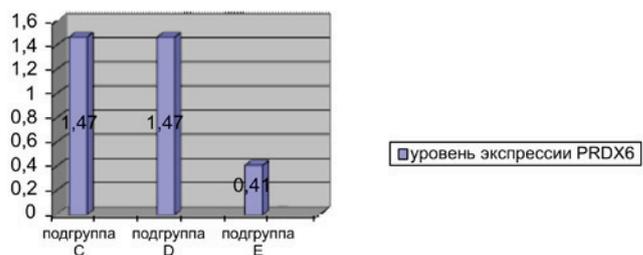


Рис. 4. Уровень экспрессии PRDX6 в слезе у пациентов второй группы до лечения.

Fig. 4. PRDX6 tear expression in group II before the treatment.

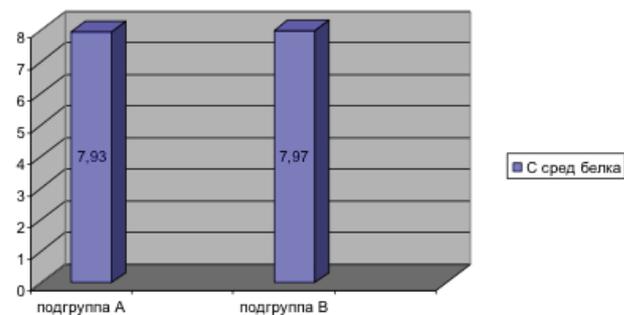


Рис. 5. Средняя концентрация белка в слезе у пациентов первой группы после операции.

Fig. 5. Mean tear protein concentration in group I after the surgery.

пользовались протеомные технологии, которые были рассчитаны на достоверное выявление белка в субмальных пробах. Результаты свидетельствуют о том, что до

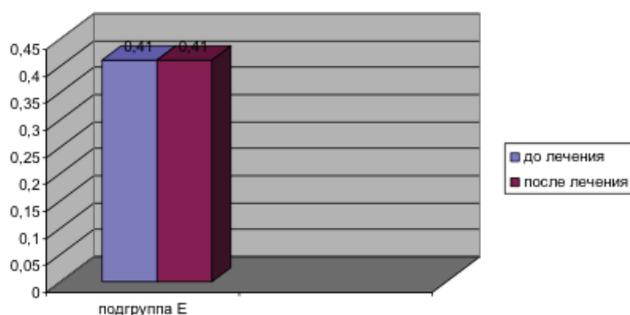


Рис.6. Уровень экспрессии PRDX6 в слезе у пациентов первой группы до и после операции.

Fig. 6. PRDX6 tear expression in group I before and after the surgery.

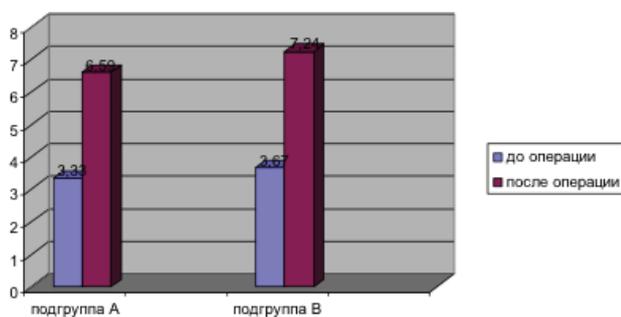


Рис.7. Средняя концентрация белка в слезе у пациентов второй группы до и после лечения.

Fig. 7. Mean tear fluid protein concentration in group II before and after the treatment.

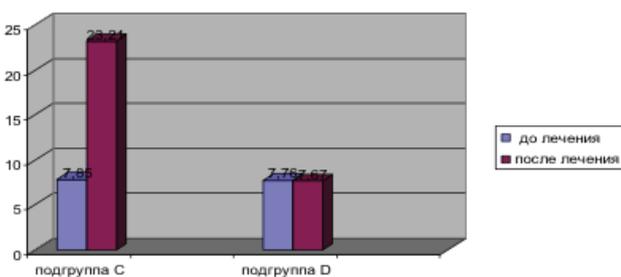


Рис. 8. Средняя концентрация белка в слезе у пациентов второй группы после операции.

Fig. 8. Mean tear fluid protein concentration in group II after the surgery.

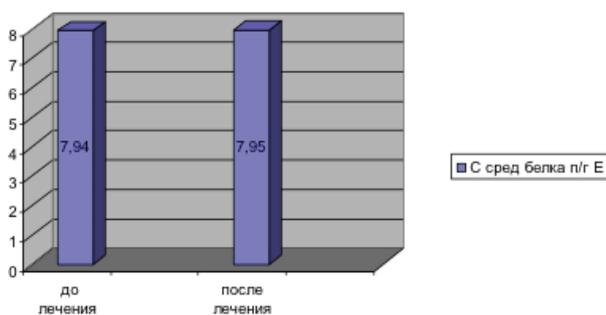


Рис. 9. Уровень экспрессии PRDX6 в слезе у пациентов второй группы до и после лечения.

Fig. 9. PRDX6 tear expression in group II before and after the treatment.

и после лечения азапентаценом концентрация белка в слезе увеличивается в 3 раза (см. Рис. 7).

Данная закономерность подтверждает изменение уровня антиоксидантной защиты на фоне применения фармакологических агентов. Статус антиоксидантной защиты оценивается по уровню экспрессии PRDX6.

По результатам определения концентрации белка в слезе у пациентов с осложненной катарактой после проведения оперативного вмешательства (ФЭК) существенных различий в пред- и послеоперационном периоде не выявлено (см. Рис. 8). Данная закономерность подтверждает постоянство состава и протеомного баланса слезы у пациентов с осложненной катарактой, но не свидетельствует об уровне антиоксидантной защиты.

Продемонстрировано, что в подгруппе С второй группы после лечения азапентаценом/Квинаксом концентрация PRDX6 снижается, что усугубляет и без того низкие возможности антиоксидантной системы глаза при сахарном диабете и осложненной катаракте. Это означает, что при наличии осложненной катаракты на фоне сахарного диабета азапентацен не только не корректирует баланс между оксидантами и антиоксидантами, но и усугубляет дефекты антиоксидантной системы, уменьшая содержание PRDX6.

В подгруппе D, напротив, средняя концентрация PRDX6 достигает максимального значения на фоне лечения натрия пиреноксеном/Кагалином и становится почти в 2 раза больше концентрации маркера до лечения. Таким образом, при осложненной катаракте на фоне сахарного диабета антиоксидантный статус с не только восстанавливается за счет усиления пероксидазной активности, но и получает резервы, которые организм использует в дальнейшем, в том числе и в случае планируемого оперативного вмешательства (см. Рис. 9).

Уровень антиоксидантной защиты оценивался по содержанию PRDX6 в слезе у пациентов с полной осложненной катарактой, т.е. интенсивным помутнением и плотным ядром хрусталика. Выяснилось, что исходно низкое содержание PRDX6 у пациентов второй группы подгруппы E, несмотря на окислительный стресс как следствие оперативного вмешательства, не только не достигло нормы в послеоперационном периоде, но и оставалось стабильно низким (см. Рис. 10). Таким образом, в данной подгруппе возможен наибольший риск развития интра- и послеоперационных осложнений. Эти пациенты нуждаются в наблюдении в динамике и последующем медикаментозном сопровождении реабилитационного периода.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании детального анализа данных клинического и специализированного офтальмологического обследования пациентов в период с 2006 г. по 2012 г. показано, что в зависимости от проявлений местного и общего метаболического синдрома пациенты с возрастной и осложненной катарактой могут быть разде-

лены на две большие группы. В первой группе общесоматические расстройства выявляются только в 4,5% случаев, а во второй группе — в 100% случаев. Результаты динамической оценки лабораторных тестов у пациентов с осложненной катарактой позволили подтвердить или опровергнуть наличие проявлений расстройств общего метаболизма и, как следствие, возможность развития окислительного стресса. Исследована экспрессия ферментов защиты от окислительного стресса в образцах слезной жидкости и дана сравнительная оценка уровня активности ферментов-антиоксидантов слезной жидкости при окислительном стрессе на фоне терапевтического лечения и после различных видов оперативных вмешательств (ФЭК и ЭЭК). В послеоперационном периоде у пациентов с возрастной катарактой определяется повышение уровня PRDX6, что подтверждается отсутствием осложнений ФЭК. При осложненной катаракте содержание PRDX6 в 6 раз ниже чем у пациентов с возрастной катарактой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании исследования протеомного статуса слезы и показателей расстройств метаболизма крови обоснован селективный выбор препаратов местного и системного антиоксидантного действия для предотвращения и стабилизации помутнений хрусталика.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Mirzabekova K.A. [Novel approaches to the correction of retinal metabolic disorders in primary open-angle and age-related macular degeneration patients]. *Novye vozmozhnosti v korrektsii metabolicheskikh narusheniy setchatki u patsientov s pervichnoy otkrytougol'noy glaukomoy i vozrastnoy makulyarnoy degeneratsiyey.* [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya.* 2014; 11 (4): 41-46. (in Russ.).
- Kolesnikov A.V., Shchul'kin A. V., Barenina O.I. [The role of oxidative stress and its correction in the development of age-related macular degeneration. A review]. *Rol' oksiditel'nogo stressa i ego korrektsii v razvitiy vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii.* [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya.* 2012; 9 (4): 22-26. (in Russ.).
- Mirzabekova K.A. [Age-related macular degeneration: prevention and treatment. A review]. *Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya: profilaktika i lechenie. Obzor.* [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya.* 2014; 11 (2): 4-9. (in Russ.).
- Vorob'eva I. V., Shcherbakova E.V. [Glaucoma and diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. A review]. *Glaukoma i diabeticheskaya retinopatiya u patsientov s sakharnym diabetom 2 tipa. Obzor literatury.* [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya.* 2014; 11 (3): 4-12. (in Russ.).
- Wei M., Xing K.Y., Fan Y.C., Libondi T., Lou M.F. Loss of thiol repair systems in human cataractous lenses. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 56 (1): 598-605.
- Selin J.Z., Lindblad B.E., Rautiainen S., Michaëlsson K., Morgenstern R., Bottai M., Basu S., Wolk A. Are increased levels of systemic oxidative stress and inflammation associated with age-related cataract? *Antioxid. Redox. Signal.* 2014; 21 (5): 700-704.
- Gupta V.B., Rajagopala M., Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. *Indian J. Ophthalmol.* 2014; 62 (2): 103-110.
- Shichi H. Cataract formation and prevention. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2004; 13 (6): 691-701.
- Kokorev V.L., Kovalevskaya M.A., Vedrintseva N.V. [Congenital cataract: substantiation of surgical procedure stages]. *Vrozhdannaya katarakta: obosnovanie etapov khirurgicheskogo posobiya.* [Russian Pediatric Ophthalmology]. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2010; 3: 39-42. (in Russ.).
- Kümin A., Huber C., Rüllicke T., Wolf E., Werner S. Peroxiredoxin 6 is a potent cytoprotective enzyme in the epidermis. *Am.J. Pathol.* 2006; 169 (4): 1194-1205.
- Wang X., Phelan S.A., Petros C., Taylor E.F., Ledinski G., Jürgens G., Forsman-Semb K., Paigen B. Peroxiredoxin 6 deficiency and atherosclerosis susceptibility in mice: significance of genetic background for assessing atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2004; 177 (1): 61-70.
- Cao J., Schulte J., Knight A., Leslie N.R., Zagodzdon A., Bronson R., Manevich Y., Beeson C., Neumann C.A. Prdx1 inhibits tumorigenesis via regulating PTEN/AKT activity. *EMBO J.* 2009; 28 (10): 1505-1517.
- Sawada H., Fukuchi T., Abe H. Oxidative stress markers in aqueous humor of patients with senile cataracts. *Curr. Eye Res.* 2009; 34 (1): 36-41.
- Miric D.J., Kiscic B.B., Zoric L.D., Mitic R.V., Miric B.M., Dragojevic I.M. Xanthine oxidase and lens oxidative stress markers in diabetic and senile cataract patients. *J. Diabetes Complications.* 2013; 27 (2): 171-176.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2009; 285 (19): 2486-2497.
- Ametov A.S., Demidova T.Yu., Tselikovskaya A.L. [Obesity and cardiovascular disorders]. *Ozhirenie i serdechno-sosudistye zabolevaniya.* [Therapeutic Archive]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2001; 73 (8): 66-69. (in Russ.).
- Butrova S.A., Dzgoeva F.Kh. [Visceral obesity is the key factor of metabolic syndrome]. *Vistseral'noe ozhirenie — klyuchevoe zveno metabolicheskogo sindroma.* [Obesity and Metabolism]. *Ozhirenie i metabolizm.* 2004; 1: 10-16. (in Russ.).
- Dzhanashiya P.Kh., Mirina E.Yu. [Main principles of type 2 diabetes treatment]. *Osnovnye printsipy lecheniya sakharnogo diabeta 2 tipa.* [Russian Medical Journal]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2006; 14 (2): 112. (in Russ.).

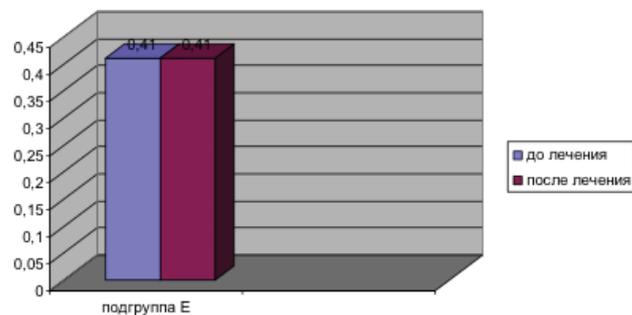


Рис. 10. Уровень экспрессии PRDX6 в слезе у пациентов второй группы до и после операции.

Fig. 10. PRDX6 tear expression in group II before and after the surgery.

При необходимости консервативной терапии и подтвержденном диагнозе возрастной катаракты рекомендуются лекарственные производные азапентацена, которые стабилизируют помутнения в хрусталике без существенного влияния на метаболизм в оболочках глаза. При невозможности выполнения хирургического вмешательства из-за декомпенсации расстройств метаболизма и высокого уровня окислительного стресса назначают консервативную терапию препаратами натрия пиреноксина длительным курсом.

УДК 612.8.04

Перспективы применения селективных блокаторов серотониновых 5-HT₂-рецепторов в офтальмологии

Е. Ю. Маркова¹Е. Г. Полунина²В. В. Куренков³М. Л. Гадаева³

¹ Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Институт повышения квалификации Федерального медицинского биологического агентства, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

³ Офтальмологическая клиника доктора Куренкова, Рублевское шоссе, д. 48/1, Москва, 121609, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 76–82

Благодаря широкому спектру рецепторов, расположенных во всех отделах организма (ЦНС, вегетативных ганглиях, сердечной и легочной рефлексогенных зонах, гладкой мускулатуре, внутренних органах и микроциркуляторном русле, тканях глаза и зрительном тракте), серотонин играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза. Уровень серотонина в организме человека возможно изменять посредством блокирования серотониновых рецепторов, в частности, с помощью препарата Дузофарм (нафтидрофурил) – блокатора 5-HT₂-серотониновых рецепторов, который является лекарственным препаратом с комплексным механизмом действия. Селективное ингибирование серотониновых 5-HT₂-рецепторов эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки и тромбоцитов ослабляет сосудосуживающие эффекты серотонина, выделяющегося из поврежденных атеросклерозом и гипоксией эндотелия, а также ингибирует агрегацию тромбоцитов. Кроме того, нафтидрофурил является антагонистом вазоконстрикторного эффекта эндотелина-1, экспрессируемого сосудистым эндотелием. В экспериментах с изолированными гладкомышечными волокнами кроликов показано, что нафтидрофурил препятствует связыванию эндотелина-1 с эндотелиальными серотониновыми рецепторами и предотвращает сокращение гладких миоцитов. Посредством влияния на реологические свойства крови (повышение деформируемости эритроцитов и уменьшение их способность к агрегации) нафтидрофурил улучшает кровоток. В обзоре представлен анализ исследований, посвященных изучению эффектов препарата Дузофарм при лечении перемежающейся хромоты и постинсультных состояний, диабетической ретинопатии, возрастной макулодистрофии (ВМД), глаукомы и тромбозов центральной вены сетчатки или ее ветвей. Представленные данные зарубежных исследований позволяют рекомендовать включение препарата Дузофарм в комплексную терапию тромбозов центральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетической ретинопатии, ВМД, глаукомы, периферических витреохориоретинальных дистрофий и дистрофической отслойки сетчатки с целью улучшения и стабилизации зрительных функций, нейропротекции и улучшения микроциркуляции.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: серотонин, нафтидрофурил, микроциркуляция, нейропротекторный.

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

ENGLISH

Selective serotonin inhibitors and their perspectives in ophthalmology

E. Yu. Markova¹, E. G. Polunina², V. V. Kurenkov³, M. L. Gadaeva³

¹ Peoples Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya Str. Moscow, 117198, Russia;

² Institute of Postgraduate Education, Federal Medical Biological Agency, 91, Volokolamskoe Highway Moscow, 125371, Russia;

³ Dr. Kurenkov Ophthalmological Clinic, 48/1, Rublevskoe Highway Moscow, 121609, Russia

SUMMARY

Serotonin plays an important role in maintaining homeostasis due to a broad spectrum of receptors localized in nearly every part of the body, i.e., central nervous system, vegetative ganglia, cardiac and lung reflexogenic zone, smooth muscles, internal organs and microcirculatory bloodstream, ocular tissues and optic tract. Serotonin levels can be altered by serotonin receptor blockade. Dusopharm (naftidrofuryl), a drug with complex mechanism of action, inhibits 5-HT₂ receptors. Selective inhibiting of 5-HT₂ receptors of vascular endothelial and smooth muscle cells decreases vasoconstrictor effects of serotonin that releases from atherosclerosis- and hypoxia-damaged vascular endothelium and prevents thrombocyte aggregation. In addition, naftidrofuryl is the antagonist of vasoconstrictor action of endothelin-1 expressed by vascular endothelium. Experiments with isolated rabbit smooth myocytes demonstrate that naftidrofuryl prevents endothelin-1 binding with endothelial serotonin receptors and smooth myocyte contraction. Naftidrofuryl improves blood flow owing to its effect on blood rheological properties (increases erythrocyte deformability and decreases their aggregation). This paper reviews the studies of Dusopharm in patients with intermittent claudication, post-insult conditions, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration (AMD), glaucoma, and central retinal vein and its branches occlusion. These data allow to include Dusopharm in the complex therapy of central retinal vein and its branches occlusion, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration (AMD), glaucoma, peripheral retinal degeneration, and retinal detachment to improve and stabilize visual functions and microcirculation.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: serotonin, naftidrofuryl, microcirculation, neuroprotective.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 76–82

Возможности современной медицины позволяют на молекулярном уровне изучать патологические процессы, протекающие в организме человека, и проводить их коррекцию путем подбора адекватной патогенетически обоснованной медикаментозной терапии. Нередко расширение показаний для уже существующих и широко применяемых лекарственных форм в одной области медицины в значительной степени расширяет диапазон возможностей лечения пациентов, наблюдающихся у других специалистов. Так, в последние годы большой интерес привлекают препараты с комплексным ангиопротекторным действием, в частности, блокаторы 5-HT₂-серотониновых рецепторов.

О серотонине стало известно еще в середине XIX века, когда немецкий физиолог Карл Людвиг сообщил о присутствии в крови неизвестного вещества, которое суживает сосуды. В 1948 г. американские ученые обнаружили в сыворотке крови сосудосуживающий агент, который назвали серотонином [1, 2]. Дальнейшие исследования были направлены на изучение свойств серотонина и его рецепторов. За длительный (более чем 50-летний) период изучения роли серотонина в организме человека открыто 14 типов серотониновых рецепторов [3-5].

Благодаря широкому спектру рецепторов, расположенных во всех отделах организма — центральной нервной системе (ЦНС), вегетативных ганглиях, сердечной и легочной рефлексогенных зонах, гладкой мускулатуре, внутренних органах и микроциркуляторном русле, тканях глаза и зрительном тракте, — серотонин играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза [6, 7]. Серотонин — это биогенный амин, обра-

зующийся из аминокислоты триптофана путем ее гидроксирования и descarбоксилирования. Серотонин влияет на нервную деятельность, вызывает сокращение гладкой мускулатуры кишечника, матки и бронхов, а также сужение сосудов. В основе реакции организма на серотонин лежат центральные, миотропные, ганглионарные и рефлекторные эффекты [8].

Серотонин оказывает комплексное (иногда противоположно направленное) воздействие на сердечно-сосудистую систему через различные типы рецепторов. Так, через 5-HT₂-рецепторы гладких мышц стенок сосудов серотонин вызывает сужение сосудов. В то же время непрямой эффект серотонина обуславливает расширение сосудов и снижение артериального давления (АД): через 5-HT_{1A}-рецепторы он блокирует симпатические нейроны ствола мозга и периферии, что приводит к снижению симпатического тонуса, а активация 5-HT₁-рецепторов в сосудистом эндотелии приводит к выбросу вазодилаторов (простагландин, оксид азота/NO) [9].

Следует отметить, что роль многих серотониновых рецепторов в физиологическом функционировании глаза полностью не объяснена и является предметом продолжающихся исследований [10-13].

Так, отдельные авторы сообщают о негативном влиянии ингибиторов обратного захвата серотонина на течение послеоперационного периода у пациентов, оперированных по поводу катаракты [14-16]. Большой интерес представляют исследования, направленные на изучение влияния яркого света на уровень серотонина, от которого в существенной степени зависит психоэмоциональное состояние. Яркий свет явля-

ется стандартным методом лечения сезонных депрессий [17]. В ряде исследований обнаружена позитивная корреляция между часами солнечного света (причем независимо от времени года) и синтезом серотонина. Как показали исследования, у крыс уровень серотонина выше всего в ходе световой части цикла смены дня и ночи [18]. Следует отметить, что у людей выявлена взаимосвязь между ярким светом и серотониновой системой, в частности, зрительным анализатором. Наличие зрительных путей, идущих в центральную нервную систему, помогает объяснить, почему частота нейроимпульсации и экспрессии белка *c-fos* влияет на содержание серотонина в ядрах центральной нервной системы и зависит от количества света, попадающего на сетчатку [19-20].

Уровень серотонина в организме человека возможно изменять посредством блокирования серотониновых рецепторов, в частности, с помощью препарата Дузофарм (нафтидрофурил) — блокатора 5-HT₂-серотониновых рецепторов, который является лекарственным препаратом с комплексным механизмом действия. Селективное ингибирование серотониновых 5-HT₂-рецепторов эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки и тромбоцитов ослабляет сосудосуживающие эффекты серотонина, выделяющегося из поврежденных атеросклерозом и гипоксией эндотелия, а также ингибирует агрегацию тромбоцитов [21].

Кроме того, нафтидрофурил является антагонистом вазоконстрикторного эффекта эндотелина-1, выделяющегося из сосудистого эндотелия. В экспериментах с изолированными гладкомышечными волокнами кроликов показано, что нафтидрофурил препятствует связыванию эндотелина-1 с эндотелиальными серотониновыми рецепторами и предотвращает сокращение гладких миоцитов [22]. Посредством влияния на реологические свойства крови (повышение деформируемости эритроцитов и уменьшение их способности к агрегации) нафтидрофурил улучшает кровоток.

Результаты экспериментальных исследований на мышах свидетельствуют о том, что нафтидрофурил значительно уменьшает суживание артериол, вызванное местным применением серотонина. В ходе опытов *in vitro*, проводившихся с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы больных сахарным диабетом, определялся антиагрегантный эффект нафтидрофурила в отношении индуцированной серотонином и АДФ агрегации тромбоцитов. Здесь определенную роль играет не только ингибирующее влияние нафтидрофурила на повышенную экспрессию молекулы межклеточной адгезии (ICAM)-1, но и опосредованная им повышенная экспрессия NO-синтазы (NOS), которая катализирует образование оксида азота [22]. Нафтидрофурил улучшает аэробный метаболизм в стенках кровеносных сосудов. Он повышает уровень АТФ в фибробластах и эндотелиальных клетках. На моде-

ли ишемии миокарда при исследовании электрофизиологических, гемодинамических и биохимических параметров установлен благоприятный эффект применения нафтидрофурила.

Значительное число публикаций, описывающих эффекты нафтидрофурила, посвящено изучению его влияния на периферические сосуды при перемежающейся хромоте [23-25]. Анализ результатов, полученных при проведении рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, свидетельствует о статистически и клинически значимом эффекте (удлинение периода ходьбы без возникновения болевых ощущений) у пациентов с перемежающейся хромотой при оральном приеме препарата в течение 6 месяцев [26-28].

Отдельные исследования посвящены изучению экономической эффективности ангиопротекторов с различным механизмом действия при перемежающейся хромоте, таких как цилостазол, нафтидрофурил и пентоксифиллин (Трентал). Результаты исследования показали, что нафтидрофурил является более эффективным и менее дорогостоящим препаратом, чем цилостазол и пентоксифиллин [29, 30].

Кроме того, нафтидрофурил, обладающий ангиопротекторным и сосудорасширяющим действием, широко применяется при сосудистой деменции. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, направленное на изучение влияния нафтидрофурила на течение сосудистой деменции у пациентов с болезнью Альцгеймера, показало, что лечение нафтидрофурилом может замедлить темпы прогрессирования сосудистой деменции [31]. У пациентов с умеренным старческим слабоумием нафтидрофурил достоверно улучшает зрительную память (тест Бентона), вербальную память (тест Рея), нумерическую память (тест цифра-диапазон) и концентрацию (тест Заззо) по сравнению с группой плацебо [32].

Большое число публикаций посвящено исследованиям, направленным на изучение влияния нафтидрофурила на нарушение мозгового кровообращения. Так, установлено, что нафтидрофурил обуславливает клиническое улучшение в подострой стадии инсульта (в ходе двойного слепого плацебо-контролируемого сравнивалась эффективность 600 мг нафтидрофурила и комбинации 100 мг аспирина и 300 мг дипиридамола). Достоверное улучшение касалось двигательных функций верхних и нижних конечностей, способности ходить и осуществлять повседневную деятельность [33-36].

Некоторые авторы обращают особое внимание на влияние нафтидрофурила на качество жизни больных. В ходе плацебо-контролируемых исследований установлено достоверное благоприятное влияние препарата, проявляющееся в улучшении настроения, повышении работоспособности и снижении уровня тревожности [36, 37].

Результаты исследований свидетельствуют о безопасности Дузофарма (нафтидрофурила). Максимальная частота побочных эффектов составляет 0,89 на 100000 пациенто-лет терапии (95% доверительный интервал). Побочные эффекты проявлялись в виде желудочно-кишечных расстройств с абсолютной разницей между плацебо 2,85%. Никаких других клинически значимых побочных эффектов не обнаружено. Сообщается о редких неврологических, сердечно-сосудистых и кожных побочных реакциях, но их частота не отличается от таковых для плацебо [38].

Комплексный характер действия Дузофарма позволяет расширить область применения этого препарата. Учитывая тот факт, что ведущими причинами инвалидности по зрению являются возрастная макулодистрофия [38], глаукома [39], диабетическая ретинопатия [39], отслойка сетчатки [40] и тромбоз сосудов сетчатки [43], зарубежные ученые проанализировали эффективность и безопасность Дузофарма в офтальмологии.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

Повышение уровня сахара в крови, запускающее каскад сложных процессов, которое обуславливает ишемию сетчатки и развитие диабетической ретинопатии, выявляется у 50-90% пациентов с сахарным диабетом [39]. По мнению большинства авторов [39-42], гипергликемия, приводящая к насыщению клеток глюкозой и преобладанию полиолового пути ее расщепления, нарушает энергетический обмен, вызывает клеточный и внеклеточный ацидоз, активирует перекисное окисление липидов. При этом происходит истончение сосудистой стенки, что ведет к увеличению сосудистой проницаемости и усилению расстройств микроциркуляции и, как следствие, возникновению гипоксии и ишемии. В участках сетчатки, испытывающих кислородное голодание, происходит образование новых сосудов, имеющих выраженный дефект в строении стенки. Микро- и макрогеморрагии способствуют усилению процессов пролиферации. Несмотря на оптимизацию медикаментозных мер для корректировки обмена веществ, для пациентов с диабетической ретинопатией по-прежнему характерен высокий процент поздних осложнений, обусловленных нарушением микроциркуляции. При этом в качестве причины появления таких нарушений микроциркуляции рассматриваются патологические реологические изменения на фоне повышенной вязкости крови или усиления ригидности эритроцитов и предрасположенности к агрегации и адгезии тромбоцитов [40]. Вследствие этого возникают окклюзии капилляров, которые визуализируются при флюоресцентной ангиографии как ишемические (неперфузируемые) очаги. Эти местные проявления гипоксии служат причиной поражения эндотелиальных клеток стенок капилляров, следствием кото-

рого является образование микроаневризм или повышение проницаемости капилляров [41].

В зависимости от стадии диабетической ретинопатии на современном этапе возможно проведение консервативного, лазерного и хирургического лечения. Патогенетически обоснованным подходом в консервативном лечении является коррекция метаболических нарушений и компенсация микроциркуляторных нарушений.

Для подтверждения эффективности и безопасности нафтидрофурила были проведены международные сравнительные контролируемые клинические исследования. В рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования проводилось лечение пациентов с непролиферативной диабетической ретинопатией ($n = 41$). 20 пациентов принимали перорально 600 мг нафтидрофурила ежедневно в течение 6 месяцев (основная группа), а 21 пациент получал плацебо (контрольная группа). Измерение остроты зрения вблизи и вдаль, а также фотосъемка глазного дна производились перед исследованием, а также через 3 и 6 месяцев наблюдения. Показатели остроты зрения указывали на значительное ухудшение функционального состояния глаз в контрольной группе. В основной группе показатели функционального состояния глаз оказались лучше. Кроме того, количество кровоизлияний и микроаневризм на сетчатке в основной группе было значительно меньше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В другом исследовании оценивалось состояние глаз до и после приема нафтидрофурила на протяжении 60 дней. Выявлена положительная динамика в виде уменьшения отека сетчатки, частичной или полной резорбции геморрагий. Компьютерная периметрия показала достоверное уменьшение числа относительных и абсолютных скотом.

ТРОМБОЗ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ ИЛИ ЕЕ ВЕТВЕЙ

Повышение вязкости и свертываемости крови может приводить к тромбозу центральной вены сетчатки. Огромную роль в развитии данной патологии играют застой и замедление кровообращения из-за сокращения артериальной и венозной перфузии и изменений сосудистой стенки [43]. Учитывая способность нафтидрофурила уменьшать агрегацию тромбоцитов путем ингибирования фактора агрегации тромбоцитов и защищать клеточный метаболизм, препарат целесообразно включать в комплексное лечение пациентов с тромбозом центральной вены сетчатки или ее ветвей. В ходе исследований выявлено статистически значимое улучшение остроты зрения вдаль и вблизи, уменьшение отека сетчатки, геморрагий и ишемии, что подтверждается данными офтальмоскопии и ангиографии.

ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛОДИСТРОФИЯ

Возрастная макулодистрофия (ВМД) — это заболевание, проявляющееся развитием хронического дегенеративного процесса в пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярном слое с последующим вовлечением в процесс фоторецепторов. ВМД представляет собой одно из самых распространенных заболеваний глаз у пожилых людей, которое значительно ухудшает зрение и качество жизни человека. Возраст больных, страдающих ВМД, колеблется от 45 до 80 лет. При этом число пациентов, страдающих ВМД, неуклонно растет. В структуре первичной инвалидности по ВМД больные трудоспособного возраста составляют 21%, а пенсионного возраста — 32% [44]. В развитых странах ВМД как причина слобовидения занимает третье место после катаракты и глаукомы [44-46]. В России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 человек населения [45-47]. ВМД относится к многофакторным заболеваниям, при этом существенную роль в его развитии отводят световому фактору, действующему на сетчатку [47, 48]. Многие исследования посвящены изучению взаимосвязи между антиоксидантным статусом и риском развития ВМД [49, 50]. Эффективной терапии для полного излечения от этого заболевания в настоящее время не существует. Однако оправдано включение препаратов с антиоксидантной активностью и ангиопротекторов в курс консервативной терапии ВМД. Дегенеративные изменения пигментного эпителия, мембраны Бруха и фоторецепторов связаны с повреждением капилляров, расстройствами кровообращения в макулярной области, нарушением метаболизма клеток сетчатки, активизацией перекисного окисления липидов и образованием большого числа свободных радикалов. Экспериментальные исследования эффективности нафтидрофурила на модели ВМД демонстрируют усиление кровообращения в сетчатке после его приема, что объясняется не только

реологическими эффектами препарата, но и его специфическим воздействием на сосудистую систему.

ГЛАУКОМА

Известно, что в последние годы представления о глаукоме коренным образом изменились. До недавнего времени ее основным критерием было наличие повышенного внутриглазного давления (ВГД). Сейчас к глаукоме относят заболевания, сопровождающиеся характерными изменениями диска зрительного нерва и поля зрения. Установлено, что при повышении ВГД до 30 мм рт. ст. нарушается ауторегуляция сосудистого тонуса, что приводит к ухудшению перфузии зрительного нерва. В связи с этим большой интерес представляют исследования, направленные на изучение влияния нафтидрофурила на течение глаукомы. Так, у пациентов с ишемией зрительного нерва на фоне нормотензивной глаукомы применяли нафтидрофурил в суточной дозе 400 мг. При этом отмечено улучшение остроты зрения и расширение полей зрения, а также усиление кровотока в глазной артерии, что определялось посредством лазерной доплеровской флоуметрии [51-52].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая доказанную эффективность и безопасность препарата нафтидрофурил при ишемических и гипоксических состояниях, обоснованно применять данный препарат для лечения широкого спектра заболеваний в различных областях медицины. Полученные данные позволяют рекомендовать включение препарата в комплексную терапию тромбозов центральной вены сетчатки и ее ветвей, диабетической ретинопатии, ВМД, глаукомных изменений диска зрительного нерва, периферических витреохориоретинальных дистрофий и дистрофической отслойки сетчатки с целью улучшения и стабилизации зрительных функций, нейропротекции и улучшения микроциркуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Negri L. Vittorio Ersamer (1909-1999). *Med. Secoli*. 2006; 18 (1): 97-113.
2. Twarog B.M., Page I.H. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. *Am.J. Physiol.* 1953; 175 (1): 157-161.
3. Cohen Z., Bouchelet I., Olivier A., Villemure J.G., Ball R., Stanimirovic D.B., Hamel E. Multiple microvascular and astroglial 5-hydroxytryptamine receptors subtypes in human brain: molecular and pharmacologic characterization. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999; 9 (8): 908-917.
4. Kaplan K.L., Broekman M.J., Chernoff A. Platelet a-granule proteins: studies on release and subcellular localization. *Blood*. 1979; 53 (4): 604-618.
5. Elhadd T., Kirk G., McLaren M., Newton R., Greene S., Belch J. Endothelial integrity, soluble adhesion molecules and platelet markers in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1999; 16 (1): 86-87.
6. Rea M.A., Rickard G.E. 5-HT (1B) receptor agonist inhibits light-induced suppression of pineal melatonin production. *Brain. Res.* 2000; 2: 424-428.
7. Nash M., Flanigan T., Leslie R., Osborne N. Serotonin 2A receptors mRNA expression in rat retinal pigment epithelial cells. *Ophthalmic Res.* 1999; 31 (1): 1-4.
8. Strader A.D., Woods S.C. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology*. 2005; 128: 175-191.
9. Zvenigorodskaya L.A., Kucherenko T.V. [Eating behavior and hormones of eating behavior in metabolic syndrome patients]. *Tipy pishchevogo povedeniya i gormony pishchevogo povedeniya u bol'nykh s metabolicheskim sindromom*. [Experimental & Clinical Gastroenterology]. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2007; 1: 24-27. (in Russ.).
10. Buczko W., Watys T., Kacharewicz I. The role of endothelium in antithrombotic effect of the rennin-angiotensin system blockade. *J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 50: 499-507.
11. Rabin R.A., Petruzzi E. Diabetes mellitus and subjects' ageing: A study on the ATP content and ATP- related enzyme activities in human erythrocytes. *Eur.J. Clin. Invest.* 1997; 4: 327-332.
12. Du Y., Cramer M., Lee C.A., Tang J., Muthusamy A., Antonetti D.A., Jin H., Palczewski K., Kern T.S. Adrenergic and serotonin receptors affect retinal superoxide generation in diabetic mice: relationship to capillary degeneration and permeability. *FASEB J.* 2015. [Epub ahead of print].
13. Grueb M., Rohrbach J.M., Schlote T., Mielke J. Serotonin (5-HT7) receptor-stimulated activation of cAMP-PKA pathway in bovine corneal epithelial and endothelial cells. *Ophthalmic Res.* 2012; 48 (1): 22-27.
14. Erie J.C., Brue S.M., Chamberlain A. M., Hodge D.O. Selective serotonin reuptake inhibitor use and increased risk of cataract surgery: a population-based, case-control study. *Am.J. Ophthalmol.* 2014; 158 (1): 192-197.
15. Etminan M., Mikelberg F.S., Brophy J.M. Selective serotonin reuptake inhibitors

- and the risk of cataracts: a nested case-control study. *Ophthalmology*. 2010; 117 (6): 1251-1255.
16. Gupta V.B., Rajagopala M., Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. *Indian J. Ophthalmol.* 2014; 62 (2): 103-110.
 17. Epperson C.N., Terman M., Terman J.S., Hanusa B.H., Oren D.A., Peindl K.S., Wisner K.L. Randomized clinical trial of bright light therapy for antepartum depression: preliminary findings. *J. Clin. Psychiatry*. 2004; 65: 421-425.
 18. Abizaid A., Mezei G., Thanarajasingam G., Horvath T.L. Estrogen enhances light-induced activation of dorsal raphe serotonergic neurons. *Eur. J. Neurosci*. 2005; 21: 1536-1546.
 19. Fite K.V., Janusonis S., Foote W., Bengston L. Retinal afferents to the dorsal raphe nucleus in rats and Mongolian gerbils. *J. Comp. Neurol.* 1999; 414: 469-484.
 20. Fite K.V., Wu P.S., Bellemer A. Photostimulation alters c-Fos expression in the dorsal raphe nucleus. *Brain Res*. 2005; 1031: 245-252.
 21. Goldsmith D.R., Wellington K. Naftidrofuryl: a review of its use in the treatment of intermittent claudication. *Drugs Aging*. 2005; 22 (11): 967-977.
 22. Marconi A., Darquenne S., Boulmerka A., Mosnier M., D'Alessio P. Naftidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide. *Free Radic. Biol. Med.* 2003; 34 (5): 616-625.
 23. Goldsmith D., Wellington K. Naftidrofuryl: a review of its use in the treatment of intermittent claudication. *Drugs Aging* 2005; 22 (11): 967-977.
 24. Brevetti G., Anecchini R., Bucur R. Intermittent claudication: pharmaco-economic and quality-of-life aspects of treatment. *Pharmacoeconomics*. 2002; 20 (3): 169-181.
 25. Butler J.V., Mulkerrin E.C., O'Keeffe S.T. Nocturnal leg cramps in older people. *Postgrad. Med. J.* 2002; 78: 596-598.
 26. De Backer T.L. M., Vander Stichele R., Lehert P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 16 (2): CD001368.
 27. Jacoby D., Mohler III E.R. Drug treatment of intermittent claudication. *Drugs*. 2004; 64 (15): 1657-1670.
 28. De Backer T.L. M., Vander Stichele R., Lehert P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *Br. Med. J.* 2009; 338: 603.
 29. Meng Y., Squires H., Stevens J.W., Simpson E., Harnan S., Thomas S., Michaels J., Stansby G., O'Donnell M.E. Cost-effectiveness of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Angiology*. 2014; 65 (3): 190-197.
 30. Squires H., Simpson E., Meng Y., Harnan S., Stevens J., Wong R., Thomas S., Michaels J., Stansby G. A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Health Technol. Assess.* 2011; 15 (40): 1-210.
 31. Möller H.J., Hartmann A., Kessler C., Rainer M., Brown T., Gamand S., Lehert P. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2001; 251 (6): 247-254.
 32. Moher D., Pham B., Aulsebrook M., Saenz A., Hoad S., Barber G. Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Drugs*. 2000; 59 (5): 1057-1070.
 33. Louis J.C. Effect of naftidrofuryl on metabolism and survival of cultured neurons. *Neurochem. Res.* 1989; 14 (12): 1195-1201.
 34. Takeo S., Tanonaka R., Miyake K., Tanonaka K., Taguchi T., Kawakami K., Ono M., Hiramatsu M., Okano K. Naftidrofuryl oxalate improves impaired brain glucose metabolism after microsphere-induced cerebral embolism in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991; 257 (1): 404-410.
 35. Ogawa S., Kameyama T., Nabeshima T. Naftidrofuryl oxalate, nootropic effects on the scopolamine- and the basal forebrain lesion-induced amnesia in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991; 39 (4): 997-1002.
 36. Kieffer E., Bahni A., Mouren X., Gamand S. A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication: findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int. Angiol.* 2001; 20: 58-65.
 37. Boeijinga P.H., Nedelec J.F., Demazieres A., Souan M.L., Gamand S., Gilles C., Parot P., Staner L., Luthringer R., Macher J.P. Characterization of the CNS effects of naftidrofuryl (Praxilene) by quantitative EEG and functional MRI: a study in healthy elderly subjects. *Neuropsychobiology*. 2003; 48: 160-168.
 38. De Backer T., Van der Stichele R., Lehert P., Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *Br. Med. J.* 2009; 338: 603.

Е. Ю. Маркова и др.

Перспективы применения селективных...

Дузофарм

нафтидрофурил

Улучшает периферическое
и мозговое кровообращение

УСТРАНЯЕТ

НАРУШЕНИЕ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

ВАЗОСПАЗМ

ОТЁК

ВЫЗВАННЫЕ СЕРОТОНИНОМ



Excellence is in idea

115093, Москва, ул. Павловская, д. 6, 2 этаж

Тел.: +7 (495) 980-95-15

E-mail: info@eskopharma.ru

39. Borzunov O.I., Korotkikh S.A. [Ophthalmoneuroprotection in open-angle glaucoma and diabetic retinopathy patients]. *Osobennosti oftal'moneiroproteksii u patsientov s otkrytougol'noy glaukomoii i diabeticheskoi retinopatiei.* [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya.* 2014; 11 (1): 66-72. (in Russ.).
40. 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.
41. Sultan M.B., Zhou D., Loftus J., Dombi T., Ise 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.
42. Stefanini F.R., Arevalo J.F., Maia M. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J. Diabetes.* 2013; 4 (2): 19-26.
43. Andzhelova D.V. [Current approaches to haemophthalmia treatment]. *Sovremennye podkhody k lecheniyu gemoftal'ma. Obzor.* [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya.* 2012; 9 (2): 8-10. (in Russ.).
44. Bressler N.M., Silva J.C., Bressler S.B., Fine S.L., Green W.R. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina.* 2005; 25:130-42.
45. Hyun H.J., Sohn J.H., Ha D.W., Ahn Y.H., Koh J.-Y., Yoon Y.H. Depletion of intracellular zinc and copper with TPEN results in apoptosis of cultured human retinal pigment epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42 (2): 460-465.
46. Klein R., Klein B.E., Jensen S.C., Cruickshanks K.J., Lee K.E., Danforth L.G., Tomany S.C. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119 (9): 1354-1359.
47. Kiseleva T.N., Polunin G.S., Budzinskaya M.V., Lagutina Yu.M., Vorob'eva M. V. [Current approaches to the treatment and prevention of age-related macular degeneration]. *Sovremennye podkhody k lecheniyu i profilaktike vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii.* [Russian Medical Journal]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2007; 2: 78-79. (in Russ.).
48. Kim S.R., Nakanishi K., Itagaki Y., Sparrow J.R. Photooxidation of A2-PE, a photoreceptor outer segment fluorophore, and protection by lutein and zeaxanthin. *Exp. Eye Res.* 2006; 82 (5): 828-839.
49. Mirzabekova K.A. [Novel approaches to the correction of metabolic disorders in primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration patients]. *Novye vozmozhnosti v korrektsii metabolicheskikh narusheniy setchatki u patsientov s pervichnoy otkrytougol'noy glaukomoy i vozrastnoy makulyarnoy degeneratsiyey* [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya.* 2014; 11 (4): 4-9. (in Russ.).
50. Mirzabekova K.A. [Age-related macular degeneration: prevention and treatment]. *Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya: profilaktika i lechenie.* [Ophthalmology]. *Oftal'mologiya.* 2014; 11 (2): 41-46. (in Russ.).
51. Achache F., Titze P., Movaffaghy A., Mermoud A. Effect of naftidrofryl (praxilene) on optic nerve head blood flow in the patient with glaucoma. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 1999; 214 (5): 260-262.
52. Mermoud A., Faggioni R., Van Melle G.D. Double-blind study in the treatment of normal tension glaucoma with naftidrofryl. *Ophthalmologia.* 1990; 201 (3): 145-151.

Роль антоцианидиновых пигментов в клинической офтальмологии: определение их профиля в лекарственных препаратах и пищевых добавках, содержащих экстракт черники



М. Б. Готтих¹



И. В. Воробьева^{2,3}



В. Н. Ташлицкий⁴

¹ Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, Ленинские горы, д. 1, стр. 40, Москва, 119992

² Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия постдипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123242, Россия

³ Филиал № 1 Городской клинической больницы им. С. П. Боткина, Мамоновский переулок, д. 7, Москва, 123001, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, Москва, 119991, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 83–90

В настоящее время в России зарегистрированы несколько пищевых добавок и лекарственных препаратов офтальмологического профиля, содержащих экстракты черники. Поскольку эффект препаратов черники напрямую зависит от содержания в них антоцианидинов, возникает научно и клинически обоснованная потребность в проведении экспертизы лекарственных препаратов и биологически активных добавок, содержащих экстракт черники, с целью определения их качественного и количественного состава.

Цель. Определение количественного и качественного содержания антоцианидиновых пигментов черники в пищевых добавках и лекарственных средствах.

Материалы и методы. Антоцианидины из пяти образцов были экстрагированы дистиллированной водой из расчета содержания антоцианидинов 0,05–0,2 мг/мл. Для этого образцы получены растворением 1 таблетки или капсулы в 10–50 мл воды. Экстракция проводилась при непрерывном перемешивании на термощейкере. Из полученных растворов отбирались аликвоты объемом 1 мл, которые центрифугировали в течение 10 мин. при 14000 об./мин. и фильтровали через шприцевые фильтры. С помощью ультрафиолетового спектрометрического анализа было исследовано суммарное содержание антоцианидиновых пигментов, т. е. определено количественное и качественное содержание антоцианидиновых пигментов черники в пяти препаратах. Для каждого образца (препарата) эксперимент проводили дважды, а для лекарственного препарата Миртиллене Форте – трижды. Качественный состав антоцианидиновых пигментов определялся методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Все исследованные образцы препаратов действительно содержат антоцианидиновые пигменты из экстрактов черники, а не из других природных источников. Количественное содержание этих соединений, определенное методом рН-дифференциальной спектрофотометрии, варьирует в широком диапазоне – от 0,168% до 8,30% – и может значительно отличаться от количества, заявленного производителем, что обусловлено растительным происхождением сырья и сложностями стандартизации содержания в нем активных компонентов.

Заключение. Полученные результаты позволяют оптимизировать выбор необходимой дозы пищевой добавки с экстрактом черники как практикующими офтальмологами, так и пациентами по индивидуальной переносимости, потребности и тяжести заболевания.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: антоцианидины, экстракт черники, диабетическая ретинопатия, ВЭЖХ, рН-дифференциальная спектрофотометрия

Anthocyanidin pigments in clinical ophthalmology. Analysis of their profile in eye supplements and food additives containing bilberry extract

M. B. Gottikh¹, I. V. Vorob'eva^{2,3}, V. N. Tashlitskiy⁴

¹ A.N. Belozersky Institute of Physical Chemical Biology, 1, Leninskiye gory Moscow, 119991, Russia;

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1, Barrikadnaya Str. Moscow, 125993, Russia;

³ S.P. Botkin City Clinical Hospital Branch #1, 5, Mamonovskiy Lane Moscow, 123001, Russia;

⁴ M.V. Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskiye gory Moscow, 119991, Russia

SUMMARY

Currently, several eye nutritional supplements and food additives with bilberry extract are approved in Russia. Bilberry effects directly depend on anthocyanidin content. Hence, the expertise of nutritional supplements and food additives with bilberry extract is required to determine their qualitative and quantitative composition.

Aim. To determine qualitative and quantitative content of bilberry anthocyanidin pigments in food additives.

Materials and methods. Anthocyanidins from five samples were extracted with distilled water per anthocyanidin content. The samples were obtained by the dilution of a pill or capsule in 50 mL of water. Extraction was performed under continuous mixing on hot shaker. 1 mL aliquots were taken from the solutions, centrifuged for 10 min at 14,000 rpm, and filtered through syringe filters. Total level (i.e., quantitative and qualitative content) of bilberry anthocyanidin pigments in five samples was evaluated using UV spectroscopy. Experiment was performed twice for each sample. Qualitative content of anthocyanidin pigments was evaluated using reversed-phase HPLC.

Results. All examined samples contain anthocyanidin pigments from bilberry extracts but no other natural sources. Their quantity which was measured by pH differential spectrophotometry varies greatly (from 0.168% to 8.30%) and may significantly differ from that of declared by manufacturer. This is due to phytogetic raw material and difficulties in standardization of active component content.

Conclusions. The data obtained optimize dosing of food additives with bilberry extract by clinicians and patients considering individual tolerance, needs, and disease severity.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Key words: anthocyanidins, bilberry extract, diabetic retinopathy, HPLC, pH-differential spectrophotometry.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 83–90

ВВЕДЕНИЕ

О пользе черники для глаз известно давно. Первыми пользу черники оценили долгожители планеты — японцы. В России изучалась не только сама черника, но и лекарственные препараты, сделанные на основе этой ягоды. На сегодняшний день накоплено значительное количество научных публикаций, посвященных антоцианидинам черники и эффектам их применения в клинической офтальмологии.

Отечественные ученые Егоров Е.А. и Ставицкая Т.В. в начале 2000-х гг. изучали эффективность препарата «Миртиллен форте», содержащего антоцианидины черники, у больных с сухой формой возрастной макулодистрофии. Оценивая изменения параметров макулярной электроретинографии (ЭРГ), авторы установили, что увеличение амплитуды волн макулярной ЭРГ наблюдается более чем у 75% больных, что положительно сказывается на зрении [1, 2].

В ходе исследования эффективности антоцианидинов у пациентов с сахарным диабетом было продемонстрировано, что применение препарата «Миртиллен

форте» при непролиферативной диабетической ретинопатии с макулопатией позволяет улучшить остроту зрения, уменьшить отек сетчатки и количество твердых экссудативных очагов [3, 4].

Кроме того, проведены эксперименты по изучению влияния препаратов черники («Стрикс» и «Стрикс форте») на зрительные функции у больных с возрастной патологией сетчатки и зрительного нерва [5, 6] и эффекта антоцианидинов при заболеваниях с повышенной ломкостью капилляров [7].

Rispoli и соавт. анализировали скотопический пороговый ответ (СПО) сетчатки у пациентов с диабетом при хорошем метаболическом контроле и без каких-либо клинических признаков диабетической ретинопатии. Показано, что СПО является ранним маркером нарушения функции сетчатки [8].

Таким образом, благодаря антиоксидантному действию антоцианидины и флавоноиды, содержащиеся в листьях и плодах черники (*Vaccinium myrtillus*), способны связывать радикалы в клетках сетчатки, но при этом активность антоцианидинов должна

быть очень высока [9]. Исследование экстракта черники выявило наличие у него противоопухолевого эффекта в отношении клеток карциномы прямой кишки человека. Было обнаружено, что антоцианидины способны защищать ДНК от повреждений [10]. Нейропротекторное действие антоцианидинов заключается в их способности положительно влиять на мозговую деятельность. При этом улучшаются способность к обучению и память. Антоцианы могут замедлять процессы старения и развитие болезни Альцгеймера [11]. Антоцианидины экстракта черники и биофлавоноиды обладают противовоспалительным действием, которое заключается в существенном снижении содержания факторов воспаления в плазме крови, таких как С-реактивный белок, концентрация которого определяется высокочувствительными методами (hsCRP), и растворимая молекула клеточной адгезии (sVCAM-1), а также в уменьшении содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышении содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что является благоприятным индикатором лечения атеросклероза [12]. Рядом исследователей была установлена способность антоцианидинов препятствовать накоплению жировых отложений и развитию преддиабетических состояний, а также облегчать течение диабета второго типа [13].

В настоящее время в России зарегистрированы несколько лекарственных препаратов черники и несколько пищевых добавок, содержащих экстракты черники, которые используются в клинической офтальмологии. Определить наиболее эффективные из них на сегодняшний день непросто. Результаты фармакокинетических исследований у здоровых добровольцев [14] свидетельствуют о наличии четких дозозависимых характеристик при оральном приеме антоцианидинов: при удвоении дозы принимаемого продукта C_{\max} и AUC увеличиваются вдвое. Доклинические исследования на животных продемонстрировали дозозависимый эффект антоцианидинов, который заключается в их способности предотвращать повреждение сосудов микроциркуляторного русла. Следовательно, концентрация антоцианидинов в существующих препаратах черники должна быть как можно выше. Поскольку эффект препаратов черники напрямую зависит от содержания в них антоцианидинов, возникает научно и клинически обоснованная потребность в проведении экспертизы лекарственных препаратов и биологически активных добавок, содержащих экстракт черники, с целью определения их качественного и количественного состава.

Этот анализ проводился с использованием методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и рН-дифференциальной ультрафиолетовой (УФ) спектрофотометрии, описанных ранее [15].

ВЭЖХ — это современная методика разделения и анализа сложных субстанций, в которой подвижной фазой является жидкость. Подвижная фаза в жидкост-

ной хроматографии выполняет важную функцию, т.к. обеспечивает перенос десорбированных молекул по колонке (подобно подвижной фазе в газовой хроматографии). В ВЭЖХ природа подвижной фазы имеет большое значение. В результате комбинации ограниченного числа сорбентов и неограниченного числа различных по составу подвижных фаз возможно решение чрезвычайно большого числа встречающихся на практике задач. Метод ВЭЖХ применим для разделения значительно более широкого круга веществ, чем газовая хроматография, при этом разделение с помощью ВЭЖХ обычно происходит при комнатной температуре [16].

Применяемый в нашем исследовании обращенно-фазовый вариант ВЭЖХ (оф-ВЭЖХ) имеет ряд преимуществ перед другими вариантами жидкостной хроматографии. Во-первых, это очень гибкий метод: изменяя состав водно-органических смесей, используемых в качестве подвижной фазы, можно добиться разделения соединений различной природы на одной колонке. Во-вторых, селективность данного метода почти всегда значительно выше, чем других вариантов хроматографии для всех соединений. В-третьих, при использовании гидрофобизированных силикагелей быстро устанавливается равновесие между подвижной и неподвижной фазами, а сорбенты отличаются высокой эффективностью разделения [16].

УФ-спектрофотометрия — простой и широко применяемый метод, пригодный для решения множества химико-аналитических задач. В фармацевтическом анализе с его помощью проводят испытание подлинности и доброкачественности лекарственных препаратов, а также количественное определение их активных компонентов. За последние годы разработано немало новых методик анализа лекарственных форм и препаратов по их УФ спектрам поглощения. В смесях, содержащих одно действующее соединение, его содержание обычно определяют по собственному светопоглощению при заранее выбранной аналитической длине волны (АДВ). Расчет концентраций обычно ведут с применением метода внешнего стандарта [17].

ЦЕЛЬ

Определение количественного и качественного содержания антоцианидиновых пигментов черники в пяти продуктах — «Фокус» (АКВИОН, Россия), «Миртиллене форте» (S.I.F.I., Италия), «Черника-форте» (Эвалар, Россия), «Окулист» (ДИОД, Россия), «Стрикс» (Ferrosan, Дания).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения данного исследования были приобретены пять коммерческих образцов лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, в составе которых имеется экстракт черники: «Миртиллене форте», «Фокус», «Стрикс», «Окулист», «Черника-форте».

Таблица 1. Расчет среднего содержания суммы антоцианидиновых пигментов в образцах № 1-5 методом pH-дифференциальной спектрофотометрии.

№ образца	A510 pH 1	A700 pH 1	A510 pH 4,5	A700 pH 4,5	F	m капсулы (таблетки), мг	C образца, г/л	Суммарная С антоцианидиновых пигментов, %	Масса суммы антоцианидиновых пигментов в капсуле (таблетке), мг	Средняя масса антоцианидиновых пигментов в капсуле (таблетке), мг	σ массы суммы антоцианидиновых пигментов в капсуле (таблетке), мг
1	1,0375	0,0015	0,0755	0,0032	50	484,74	9,69	8,30	40,23	36,11	4,33
	0,8178	0,0020	0,0618	0,0029	50	486,86	9,74	6,49	31,60		
	0,9473	0,0014	0,0750	0,0035	50	482,66	9,65	7,56	36,50		
2	0,2832	0,0007	0,0258	0,0030	50	408,85	8,18	2,65	10,84	11,45	0,86
	0,3145	0,0002	0,0263	0,0010	50	398,83	7,98	3,03	12,06		
3	0,4581	0,0000	0,0521	0,0012	50	498,94	9,98	3,41	17,00	19,09	2,96
	0,558	0,0001	0,0525	0,0021	50	508,1	10,16	4,17	21,19		
4	0,2506	0,0033	0,0220	0,0018	20	367,77	7,36	1,03	3,79	4,50	1,00
	0,3366	0,0032	0,0226	0,0014	20	385,33	7,71	1,35	5,21		
5*	0,1142	0,0004	0,0141	0,0011	20	1010,13	20,20	0,168	1,70	1,87	0,24
	0,1366	0,0004	0,0151	0,0012	20	1002,78	20,06	0,204	2,04		

Примечание: F — фактор разбавления, C — концентрация, σ — стандартное отклонение. * — для образца №5 все данные приводятся из расчета на 4 таблетки.

Table 1. Average concentration of total anthocyanidins in samples 1-5 measured with pH differential spectrophotometry.

Sample	A510 pH 1	A700 pH 1	A510 pH 4.5	A700 pH 4.5	F	m of capsule (pill), mg	C of sample, g/L	Total C of anthocyanidin pigments, %	Mass of total anthocyanidin pigments in a capsule (pill), mg	Average mass of anthocyanidin pigments in a capsule (pill), mg	SD of mass of total anthocyanidin pigments in a capsule (pill), mg
1	1.0375	0.0015	0.0755	0.0032	50	484.74	9.69	8.30	40.23	36.11	4.33
	0.8178	0.0020	0.0618	0.0029	50	486.86	9.74	6.49	31.60		
	0.9473	0.0014	0.0750	0.0035	50	482.66	9.65	7.56	36.50		
2	0.2832	0.0007	0.0258	0.0030	50	408.85	8.18	2.65	10.84	11.45	0.86
	0.3145	0.0002	0.0263	0.0010	50	398.83	7.98	3.03	12.06		
3	0.4581	0.0000	0.0521	0.0012	50	498.94	9.98	3.41	17.00	19.09	2.96
	0.558	0.0001	0.0525	0.0021	50	508.1	10.16	4.17	21.19		
4	0.2506	0.0033	0.0220	0.0018	20	367.77	7.36	1.03	3.79	4.50	1.00
	0.3366	0.0032	0.0226	0.0014	20	385.33	7.71	1.35	5.21		
5*	0.1142	0.0004	0.0141	0.0011	20	1010.13	20.20	0.168	1.70	1.87	0.24
	0.1366	0.0004	0.0151	0.0012	20	1002.78	20.06	0.204	2.04		

Note: F — dilution factor, C — concentration, SD — standard deviation. * — per 4 tablets.

В исследовании имеющиеся образцы были зашифрованы следующим образом:

- 1 — «Миртиллене форте» (S. I. F. I., Италия)
- 2 — «Фокус» (АКВИОН, Россия)
- 3 — «Стрикс» (Ferrosan, Дания)
- 4 — «Окулист» (ДИОД, Россия)
- 5 — «Черника-форте» (Эвалар, Россия)

Подготовка образцов для проведения исследования

Антоцианидины из образцов были экстрагированы дистиллированной водой из расчета содержания антоцианидинов 0,05-0,2 мг/мл [9]. Для этого образцы № 1-4 получены растворением 1 таблетки или капсулы в 50 мл воды, а образец № 5 — растворением 4 таблеток в 50 мл воды. Экстракция проводи-

лась при непрерывном перемешивании на термошейкере C24KC Refrigerated incubator shaker (Edison, США) при 160 об./мин. и температуре 37°C в течение 30 мин. Из полученных растворов отбирались аликвоты объемом 1 мл, которые центрифугировали в течение 10 мин. при 14000 об./мин., фильтровали через шприцевые фильтры Millex-GP Filter Unit 0.22 диаметром 13 мм с мембраной MILLIPORE и хранили при -10°C.

Определение суммарного содержания антоцианидиновых пигментов методом pH-дифференциальной спектрофотометрии

Для метода pH-дифференциальной спектрофотометрии были использованы буферные растворы № 1 и № 2.

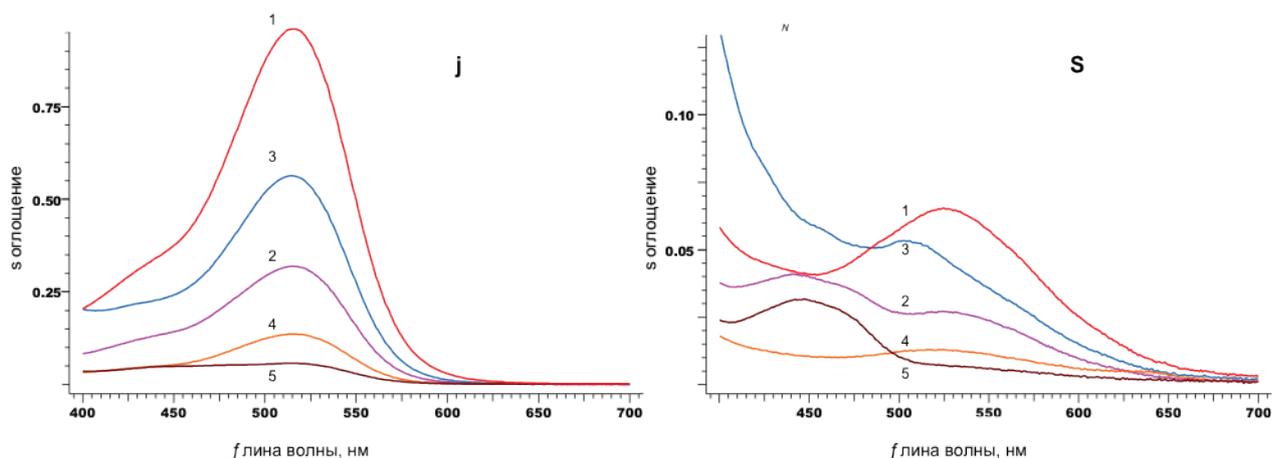


Рис. 1. Примеры спектров поглощения растворов образцов при pH 1,0 (А) и 4,5 (Б), где 0 – базовая линия, 1-5 – образцы №№ 1-5.
Fig. 1. Absorption spectrum of sample solutions (A – pH = 1.0, B – pH = 4.5). 0 – baseline, 1-5 – samples 1-5.

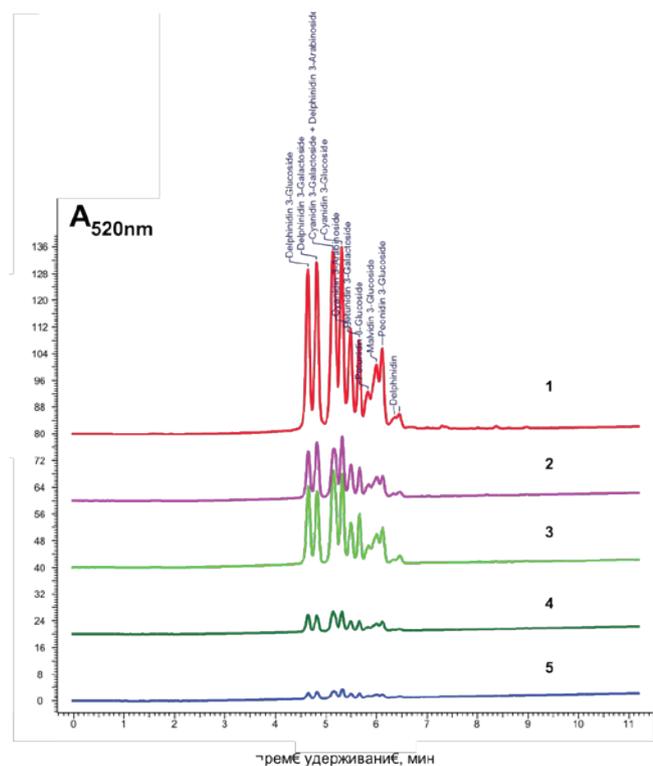


Рис. 2. Примеры хроматограмм экстрактов образцов № 1-5, полученные градиентным методом оф-ВЭЖХ с детекцией при 520 нм.
Fig. 2. Chromatograms of sample (1-5) extracts (gradient reversed-phase HPLC, detection at 520 nm).

Раствор №1: pH 1 — 4,05 мг хлорида калия и 1,238 мл концентрированной соляной кислоты в 100 мл воды.

Раствор №2: pH 4,5 — 1,64 г натрия ацетата в 100 мл воды и соляная кислота до pH 4,5.

К 0,96 мл буферного раствора № 1 или № 2 добавляли 40 мкл экстракта, приготовленного, как описано выше, и определяли оптическую плотность при 510 нм и 700 нм с соответствующим буфером в качестве раствора сравнения на УФ-спектрофотометре Cary 50bio

(Varian, США). Для каждого образца эксперимент проводили дважды.

Суммарное содержание антоцианиновых пигментов рассчитывали по формуле [7]:

$$C(\sum \text{антоцианин, масс. \%}) = 100\% \times [(A_{510\text{pH}1} - A_{700\text{pH}2}) - (A_{510\text{pH}4,5} - A_{700\text{pH}4,5})] \times MW \times F / (\epsilon \times l \times C),$$

где:

ϵ и MW — коэффициенты молярного поглощения и молекулярная масса антоцианина, используемого в качестве стандарта (для цианидин-3-глюкозида эти значения составляют 26900 и 449,2, соответственно);

F = 25 — коэффициент разведения;

l = 1 — длина оптического пути кюветы, см;

C — концентрация приготовленного раствора образца, г/л.

Определение качественного состава антоцианидиновых пигментов методом ВЭЖХ

Качественный состав антоцианидиновых пигментов определялся методом обращенно-фазной ВЭЖХ (оф-ВЭЖХ) на колонке Gemini C18 (2) 4,6г 150 мм (5 мкм) производства Phenomenex (США). Использовалось градиентное элюирование с подвижной фазой А (0,151% раствор трифторуксусной кислоты в воде) и подвижной фазой В (0,151% раствор трифторуксусной кислоты в ацетонитриле) по программе 5-40% В за 11 мин. при скорости потока 1,5 мл/мин. и температуре 25°C с УФ-детекцией при 520 нм и УФ-спектральными данными от 230 нм до 800 нм. Исследование проводилось с использованием хроматографа Agilent1100, состоящего из четырехканального градиентного насоса с дегазатором, автосамплера, термоста и диодно-матричного детектора. Сбор и обработка хроматограмм осуществлялись с помощью программ «ChemStation B.01.03» и «ACD/SpecManager 12.01».

Таблица 2. Средние времена удерживания и площади хроматографических пиков, полученных при ВЭЖХ-анализе образцов № 1-5.

№	Название компонента	Время удерживания, мин	Площадь пика при 520 нм, мкВ × сек				
			№1	№2	№3	№4	№5*
1	Дельфинидин-3-глюкозид	4,65	2,59E + 05	7,34E + 04	1,26E + 05	2,79E + 04	9,37E + 03
2	Дельфинидин-3-галактозид	4,82	2,93E + 05	9,15E + 04	1,20E + 05	2,79E + 04	1,15E + 04
3	Цианидин-3-галактозид + дельфинидин-3-арабинозид	5,14	3,96E + 05	1,08E + 05	2,04E + 05	4,33E + 04	1,68E + 04
4	Цианидин-3-глюкозид	5,32	2,82E + 05	9,20E + 04	1,36E + 05	2,96E + 04	1,35E + 04
5	Цианидин-3-арабинозид	5,49	1,91E + 05	5,79E + 04	7,25E + 04	1,81E + 04	7,78E + 03
6	Петунидин-3-галактозид	5,66	1,43E + 05	4,36E + 04	7,39E + 04	1,51E + 04	6,99E + 03
7	Петунидин-3-глюкозид	5,84	8,33E + 04	2,62E + 04	3,72E + 04	8,22E + 03	3,84E + 03
8	Мальвидин-3-глюкозид	6,00	1,55E + 05	4,63E + 04	7,01E + 04	1,69E + 04	7,81E + 03
9	Пеонидин-3-глюкозид	6,12	1,44E + 05	3,55E + 04	6,13E + 04	1,65E + 04	5,57E + 03
10	Дельфинидин	6,34	3,12E + 04	5,49E + 03	7,12E + 03	1,45E + 03	8,31E + 02

* – для образца №5 все данные приводятся из расчета на 4 таблетки.

Table 2. Average hold times and areas under HPLC peaks (samples 1-5).

№	Component	Hold time, min	Peak area at 520 nm, mAU × sec				
			№1	№2	№3	№4	№5*
1	Delphinidin 3-Glucoside	4.65	2.59E + 05	7.34E + 04	1.26E + 05	2.79E + 04	9.37E + 03
2	Delphinidin 3-Galactoside	4.82	2.93E + 05	9.15E + 04	1.20E + 05	2.79E + 04	1.15E + 04
3	Cyanidin 3-Galactoside + Delphinidin 3-Arabinoside	5.14	3.96E + 05	1.08E + 05	2.04E + 05	4.33E + 04	1.68E + 04
4	Cyanidin 3-Glucoside	5.32	2.82E + 05	9.20E + 04	1.36E + 05	2.96E + 04	1.35E + 04
5	Cyanidin 3-Arabinoside	5.49	1.91E + 05	5.79E + 04	7.25E + 04	1.81E + 04	7.78E + 03
6	Petunidin 3-Galactoside	5.66	1.43E + 05	4.36E + 04	7.39E + 04	1.51E + 04	6.99E + 03
7	Petunidin 3-Glucoside	5.84	8.33E + 04	2.62E + 04	3.72E + 04	8.22E + 03	3.84E + 03
8	Malvidin 3-Glucoside	6.00	1.55E + 05	4.63E + 04	7.01E + 04	1.69E + 04	7.81E + 03
9	Peonidin 3-Glucoside	6.12	1.44E + 05	3.55E + 04	6.13E + 04	1.65E + 04	5.57E + 03
10	Delphinidin	6.34	3.12E + 04	5.49E + 03	7.12E + 03	1.45E + 03	8.31E + 02

* – per 4 tablets.

Для ВЭЖХ-анализа образцов № 1, 4, 5 с концентрацией 20 мг/мл использовалась аликвота 1 мкл, а для образцов № 2 и 3 с концентрацией 40 и 50 мг/мл — аликвота 10 мкл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При помощи УФ-спектрометрического анализа определялось общее содержание антоцианидиновых пигментов во всех имеющихся образцах (см. Табл. 1 и Рис. 1).

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что все анализируемые образцы содержат антоцианидиновые пигменты, при этом их содержание в разных образцах варьирует в широком диапазоне — от 0,168% до 8,30%, а абсолютное содержание в одной

таблетке или капсуле составляет от 1,87 мг до 36,11 мг.

Для определения качественного состава образцов применялся метод оф-ВЭЖХ (см. Рис. 2).

Отнесение пиков проводилось на основании времени удерживания и соотношения площадей (см. Табл. 2). Как видно из полученных хроматограмм и таблицы 2, качественный состав и соотношение компонентов во всех исследованных образцах практически одинаковы (в пределах погрешности метода определения площади плохо разрешенных пиков) и соответствуют литературным данным для экстрактов черники.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты качественного анализа методом оф-ВЭЖХ свидетельствуют о том, что все исследованные

ВЫСОКИЙ ЗАРЯД ЧЕРНИКИ

ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ВАШИХ ГЛАЗ

- Высокий заряд черники в каждой капсуле*
- Способствует снижению нагрузки на глаза
- Способствует улучшению зрения в темноте
- Помогает улучшению остроты зрения и замедляет прогрессирование глазных болезней

**ООО «НоваМедика», 125047, Москва,
ул. 1-ая Брестская, д. 29,
Телефон: +7(495)2300290
www.novamedica.com**

Регистрационное удостоверение: П №014749/01
РИМ №27

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения МИРТИЛЕНЕ ФОРТЕ

Регистрационный номер: П №014749/01. Торговое название: Миртиллене форте. Лекарственная форма: капсулы. Состав. Одна капсула содержит: активный компонент: черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.) плодов экстракт сухой с содержанием суммы антоцианидинов 25% (76-153:1)-177 мг; вспомогательные вещества: соевых бобов масло 131 мг; масло растительное гидрированное 40 мг; оболочка капсуль: желатин 94 мг; глицерол 36 мг; краситель железа оксид красный 0,5 мг; краситель железа оксид черный 1,2 мг; этилпарагидроксibenзоат натрия 0,4 мг; пропилпарагидроксibenзоат натрия 0,2 мг. Описание. Мягкие желатиновые капсулы овальной формы коричневого цвета. Содержимое капсулы – густая маслянистая масса черного цвета. Фармакотерапевтическая группа. Растительного происхождения средство для регенерации фоторецепторов сетчатки. Код АТХ: S01 XA. Фармакологические свойства. Фармакодинамика. Антоцианоиды черники (*Vaccinium myrtillus* L.) стимулируют синтез и регенерацию родопсина, светочувствительного пигмента сетчатки, повышая её чувствительность к изменению интенсивности света, улучшают остроту зрения и адаптацию к темноте при пониженной освещённости, способствуют улучшению кровоснабжения сетчатки. Показания к применению. Миопия средней и высокой степени, приобретенная гемалопия, диабетическая ретинопатия, нарушение механизмов адаптации зрения к темноте (при ночном и сумеречном зрении), мышечная астения, центральная атеросклеротическая дегенерация сетчатки типа Кунт-Юниуса, тапеторетинальная абитрофия сетчатки (пигментная дегенерация сетчатки). Противопоказания. Индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или к каким-либо вспомогательным ингредиентам, входящим в его состав. Поскольку нет данных по использованию препарата во время беременности, в период кормления грудью и у детей, не следует применять препарат у этих категорий пациентов. Способ применения и дозы. Внутрь по 1 капсуле 3 раза в сутки. Курс лечения – 1 месяц. Побочные эффекты. Возможны аллергические реакции на компоненты препарата. Передозировка. Сведения о передозировке препарата отсутствуют. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Сведения относительно взаимодействий Миртиллене форте с другими препаратами отсутствуют. Форма выпуска. Капсулы 177 мг. По 20 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению в пачку картонную. Условия хранения. При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 2,5 года. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек. Без рецепта. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: С.И.Ф.И. С.п.А. Виа Эрколе Патти, 36, 95020, Аци С. Антонио, Катания, Италия. Производитель, осуществляющий выпускающий контроль качества: С.И.Ф.И. С.п.А. Виа Эрколе Патти, 36, 95020, Аци С. Антонио, Катания, Италия. Производитель готовой лекарственной формы: Каталент Италия С.п.А. Виа Неттуненсе 20 КМ., 100-04011, Априлия (Латина), Италия. В случае необходимости претензии потребителей направлять по адресу: ООО «НоваМедика», Россия, 125047, Москва, 1-я Брестская ул., д. 29, Бизнес-центр «Капитал Тауэр», тел/факс +7 (495) 230-02-90.

* активный компонент: черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.) плодов экстракт сухой с содержанием суммы антоцианидинов 25% (76 -153:1)

Является лекарственным препаратом

Произведено в Италии

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Таблица 3. Количественное содержание антоцианидиновых пигментов из экстрактов черники в исследуемых образцах.

№ образца	Препарат	Содержание, мг/таблетка (концентрация, %)	Заявленное содержание, мг/таблетка
1	«Миртилене форте» (S. I. F. I., Италия)	36,11 (7,45%)	44,25
2	«Фокус» (АКВИОН, Россия)	11,45 (2,84%)	12,5
3	«Стрикс» (Ferrosan, Дания)	19,09 (3,79%)	31
4	«Окулист» (ДИОД, Россия)	4,60 (1,22%)	10
5	«Черника-форте» (4 табл.) (Эвалар, Россия)	0,47 (0,19%)	1,2

образцы действительно содержат антоцианидиновые пигменты из экстрактов черники, а не из других растительных материалов. Количественное содержание этих веществ, определенное при помощи рН-дифференциальной спектрофотометрии, варьирует в широком диапазоне. В таблице 3 приведены сравнительные данные по количественному содержанию антоцианидиновых

Table 3. Content of anthocyanidin pigments from bilberry extracts in the samples.

Sample	Supplement	Content, mg per tablet (concentration, %)	Declared content, mg per tablet
1	«Mirtilene-forte» (S. I. F. I., Italy)	36.11 (7.45%)	44.25
2	«Focus» (AQUION, Russia)	11.45 (2.84%)	12.5
3	«Strix» (Ferrosan, Denmark)	19.09 (3.79%)	31
4	«Oculist» (DIOD, Russia)	4.60 (1.22%)	10
5	«Chernika-forte» (4 tablets) (Evalar, Russia)	0.47 (0.19%)	1.2

пигментов, определенному экспериментально и заявленному производителем.

Полученные результаты позволяют оптимизировать выбор лекарственного средства с экстрактом черники как практикующими офтальмологами, так и пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Egorov E.A., Stavitskaya T.V., Strizhkova A.V. [The study of «Mirtilene forte» efficacy in age-related macular degeneration patients]. *Izucheniye effektivnosti primeneniya preparata «Mirtilene forte» u bol'nykh s vozrastnoy makulyarnoy degeneratsiyey*. [Clinical Ophthalmology]. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2005; 46: 163. (in Russ.).
- Stavitskaya T.V. [Bilberry extract use in ophthalmology]. *Primeneniye ekstrakta cherniki v oftalmologii*. [Clinical Ophthalmology]. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2002; 3 (2): 86. (in Russ.).
- Milen'kaya T. M. [Efficacy of anthocyanidines in non-proliferative diabetic retinopathy treatment]. *Effektivnost' primeneniya antotsianidinov v lechenii bol'nykh s neproliferativnoy diabeticheskoy retinopatiyey*. [Clinical Ophthalmology]. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2008; 4: 159. (in Russ.).
- Milen'kaya T. M., Bessmertnaya E. G., Aleksandrova V. K., Ishchenko I. M. [Diabetic retinopathy and antioxidants]. *Diabeticheskaya retinopatiya i antioksidanty*. [Diabetes]. *Sakharnyy diabet*. 2003; 2: 32-34. (in Russ.).
- Malishevskaya T. N., Dolgova D. L., Ortenberg E. A. [Strix and Strix Forte effect on visual functions in age-related retinal and optic nerve disorders]. *Izucheniye vliyaniya preparatov Strix i Strix forte na zritel'nye funktsii bol'nykh s vozrastnoy patologiyei setchatki i zritel'nogo nerva*. [Clinical Ophthalmology]. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2008; 1: 20. (in Russ.).
- Egorov E.A., Romanenko I.A. [Modern aspects of pathogenesis, diagnosis, clinical and treatment of age-related macular degeneration]. *Sovremennyye aspekty patogeneza, diagnostiki, kliniki i lecheniya vozrastnoy makulyarnoy degeneratsii*. [Ophthalmology]. *Oftalmologiya*. 2009; 6 (1): 51-55. (in Russ.).
- Yang Y., Shi Z., Reheman A., Jin J.W., Li C., Wang Y., Andrews M.C., Chen P., Zhu G., Ling W., Ni H. Plant food delphinidin-3-glucoside significantly inhibits platelet activation and thrombosis: novel protective roles against cardiovascular diseases. *PLoS ONE*. 2012; 7 (5): e37323.
- Rispoli E., Tommasini P., Carrozzoni M.P., De Leo A., Guizzi M., Rispoli M. Studio della scotopic threshold response su pazienti miopi e diabetici prima e dopo trattamento con antocianosidi. *Boll. Oculistica*. 1995; 74 (6): 5.
- Hwang J.W., Kim E.K., Lee S.J., Kim Y.S., Moon S.H., Jeon B.T., Sung S.H., Kim E.T., Park P.J. Antioxidant activity and protective effect of anthocyanin oligomers on H2O2-triggered G2/M arrest in retinal cells. *J. Agric. Food Chem.* 2012; 60 (17): 4282-4288.
- Esselen M., Fritz J., Hutter M., Teller N., Baechler S., Boettler U., Marczylo T.H., Gescher A.J., Marko D. Anthocyanin-rich extracts suppress the DNA-damaging effects of topoisomerase poisons in human colon cancer cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 55 (S1): 143-153.
- Shih, P. H., Chan Y.C., Liao J.W. Antioxidant and cognitive promotion effects of anthocyanin-rich mulberry (*Morusatropurpurea* L.) on senescence-accelerated mice and prevention of Alzheimer's disease. *J. Nutr. Biochem.* 2010; 21 (7): 598-605.
- Zhu Y., Ling W., Guo H., Song F, Ye Q, Zou T, Li D, Zhang Y, Li G, Xiao Y, Liu F, Li Z, Shi Z, Yang Y. Anti-inflammatory effect of purified dietary anthocyanin in adults with hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23 (9): 843-849.
- Tsuda T. Dietary anthocyanin-rich plants: Biochemical basis and recent progress in health benefits studies. *Mol. Nutr. Food Res.* 2011; 56 (1): 159-170.
- Seymour E.M., Lewis S.K., Urcuyo-Llanes D.E., Tanone I.I., Kirakosyan A., Kaufman P.B., Bolling S.F. Anthocyanin pharmacokinetics and dose-dependent plasma antioxidant pharmacodynamics following whole tart cherry intake in healthy humans. *J. Funct. Foods*. 2014; 11: 509-516.
- Gottikh M.B., Tashlitskiy V.N. [Expertise of eye supplements and biologically active additives. Qualitative and quantitative assessment of anthocyanidin pigments]. [Annals of Optometry]. *Vestnik optometrii*. 2010; 1: 50-53. (in Russ.).
- Shapovalova E.N., Pirogov A.V. [Chromatography: Guidelines for a specialized course]. *Khromatograficheskie metody analiza: Metodicheskoe posobie dlya spetsial'nogo kursa*. Moscow, Moscow State University, 2007.
- Vlasova I.V., Shilova A.V., Fokina Yu.S. [Spectrophotometric methods in drug analysis (a review)]. *Spektrofotometricheskie metody v analize lekarstvennykh preparatov (obzor)*. [Factory Laboratory. Diagnostics of Materials]. *Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov*. 2011; 77 (1): 21-28. (in Russ.).

Лечение травм глаза у пациентов реанимационных отделений

Л. Н. Мошетьова¹С. А. Кочергин¹А. С. Кочергин²

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия постдипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123242, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения Москвы, ул. Саляма Адила, д. 2/44, Москва, 123423, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 91–95

Цель. Определить характер повреждений органа зрения у пациентов реанимационных отделений с сочетанными повреждениями головы, глаз и других органов, изучить микрофлору конъюнктивальной полости у этих больных и обосновать этиопатогенетическую терапию для лечения и профилактики осложнений раневого процесса.

Материалы и методы. Группу наблюдения составили 50 пациентов (54 глаза) с механической комбинированной черепно-мозговой и глазной травмой. Всем пациентам проведено возможное офтальмологическое обследование (биомикроскопия, офтальмоскопия с фотографированием глазного дна портативной фундус-камерой, тонометрия), КТ и МРТ головы с визуализацией внутренних оболочек глаза, бактериологические посевы мазков с конъюнктивы.

Результаты. Внедрение современных технологий в офтальмологическое обследование пациентов непрофильного стационара позволило с максимальной точностью устанавливать диагноз и прогнозировать течение раневого процесса. Используемая схема лечения пациентов с травмами глаза в отделениях реанимации обеспечила максимально возможные результаты во всех случаях. Наличие внутрибольничной инфекции обуславливает диссеминацию патогенных микроорганизмов по поверхности глаза, которая может протекать бессимптомно.

Заключение. Местная терапия продолжительностью 14 дней, включающая антибактериальные и кортикостероидные препараты и НПВС, купирует воспалительный посттравматический процесс после механических травм глаза у пациентов реанимационных отделений. Результаты бактериологического исследования смывов конъюнктивы доказывают наличие патогенной микрофлоры у больных реанимационных отделений. Наиболее эффективными антибактериальными препаратами в таких случаях являются фторхинолоны III поколения.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: травма глаза, отделение реанимации, бактериологическое исследование, сочетанные контузии, инородное тело.

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

ENGLISH

Eye injury treatment in intensive care unit patients

L. N. Moshetova¹, S. A. Kochergin¹, A. S. Kochergin²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1, Barrikadnaya Str. Moscow, 125993, Russia;

² Clinical City Hospital #67, 2/44, Salyam Adil' Str, Moscow, 123423, Russia

SUMMARY

Aim. To describe eye injuries in intensive care unit (ICU) patients with multitrauma, to study conjunctival microflora in these patients, and to develop etiologically and pathogenically targeted treatment and prevention of wound compli-

cations.

Materials and methods. Study group included 50 patients (54 eyes) with combined mechanical cerebral and eye injury. All patients underwent possible ophthalmological examination (biomicroscopy, ophthalmoscopy and ocular fundus photographing with portative fundus camera, tonometry), cranial CT and MRT, and bacteriological study of conjunctival smears.

Results. Modern methods of ophthalmological examination of ICU patients provided correct diagnosis and prediction of wound healing. Eye injury treatment schedule provided maximum possible results in all ICU patients. Hospital-acquired infection results in asymptomatic dissemination of pathogenic microbes on ocular surface.

Conclusions. 14-day topical treatment with antimicrobials, steroids, and NSAIDs reduces posttraumatic inflammation caused by mechanical eye injuries in ICU patients. Bacteriological studies of conjunctival smears demonstrate the presence of pathogenic flora in ICU patients. In these patients, the most effective antibacterial agents are third-generation fluoroquinolones.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: eye trauma, intensive care unit, bacteriological study, multitrauma, foreign body.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 91–95

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты реанимационных отделений, нуждающиеся в офтальмологической помощи, — это группа больных с тяжелыми сочетанными и комбинированными травмами, в том числе и черепно-мозговыми, возникшими при различных обстоятельствах (ДТП, криминальные или террористические акты, несчастные случаи на производстве). Ввиду тяжести состояния пострадавших реанимационные мероприятия направлены в первую очередь на поддержание жизнедеятельности организма, устранение общих последствий травмы, восстановление функции головного мозга и других органов и систем.

Травма глаза у пациентов реанимационных отделений чаще носит сочетанный характер и представляет собой полисиндромное состояние [1, 2].

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе нет каких-либо убедительных данных о тактике хирургического и консервативного лечения офтальмологической патологии у пациентов с комбинированными поражениями головы и глаз в условиях реанимации.

Первичный осмотр окулиста обычно проходит в сроки от 6 до 24 часов с момента госпитализации, что может отрицательно сказаться на течении раневого процесса и привести к необратимым последствиям [3, 4].

Учитывая трудности диагностики и зачастую невозможность сбора анамнеза, выявление истинного объема повреждения органа зрения остается сложным аспектом в работе с такими пациентами. Наряду с общими офтальмологическими методами обследования (осмотр глазничной области, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия), в настоящее время «золотым стандартом» определения характера и объема повреждений у больных данной категории является компьютерная (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) головы.

Классифицируя характер травмы глаза и тактику дальнейшего лечения, врач-офтальмолог должен выбрать наиболее подходящую и оправданную схему ведения таких пациентов [5].

Методика первичной хирургической обработки открытых ранений глаз является достаточно известной и включает в себя удаление или иссечение нежизнеспособных тканей глаза, удаление (по возможности) инородных тел, в том числе внутриглазных, а также восстановление анатомической целостности и герметизацию глаза [1, 3, 4, 6]. К сожалению, использование других, более современных хирургических технологий (витрэктомия и т.д.), в условиях реанимационного отделения в настоящее время практически не представляется возможным.

В то же время местная послеоперационная консервативная терапия в условиях реанимации остается открытым вопросом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования вошло 50 пациентов (54 глаза) с комбинированными травмами головы, глаза и других органов. Время первичного осмотра — от 3 часов до 6 суток после получения травмы. Все пациенты на момент осмотра находились в бессознательном состоянии (от 4 до 10 баллов по шкале комы Глазго).

Офтальмологическое обследование проводилось на базе отделений реанимации Городской клинической больницы №67 им. Л.А. Ворохобова, Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова, Городской клинической больницы №36 и НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

В исследование вошли 44 мужчины (88%) и 6 женщин (12%), средний возраст составил $43,3 \pm 12,3$ лет.

Общее количество койко-дней, проведенных пациентами в реанимации, составило $11,8 \pm 2,8$ суток. Два

пациента в процессе лечения скончались от полученных травм, не совместимых с жизнью, не приходя в сознание.

Ввиду особенности состояния (сопор, коматозное состояние) пациентам проводилось возможное в данных условиях офтальмологическое обследование — осмотр орбитальной области и век, пальпаторная тонометрия, биомикроскопия с помощью портативной щелевой лампы, прямая офтальмоскопия (см. Рис. 1). В последующем при необходимости проводилась транспальпебральная тонометрия для контроля за динамикой внутриглазного давления (ВГД).

Состояние целостности стенок орбиты, глазного яблока, глазодвигательных мышц, зрительного нерва и внутриорбитальных тканей оценивалось по результатам КТ (Toshiba Aquilion Prime, Япония). Изменения глаза и мягких тканей орбиты в отдельных случаях оценивались посредством МРТ (Toshiba EXCELART Vantage 1,5T, Япония).

Кроме того, при наличии контузионного повреждения сетчатки для контроля изменений состояния глазного дна осуществлялось его фотографирование с помощью портативной фундус-камеры (Optomed Smartscope® M5, Финляндия).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от характера повреждения глаз: группа 1 — открытые травмы (проникающие ранения глазного яблока) и группа 2 — закрытые травмы (контузии глазного яблока).

В первую группу было включено 15 человек (16 глаз). Проникающие роговично-склеральные повреждения выявлены в 6 случаях (40,0%), повреждения роговицы — в 4 случаях (26,67%), повреждения склеры — в 4 случаях (26,67%). У 1 пациента диагностирован двусторонний посттравматический анофтальм.

В 4 случаях у пациентов с проникающими ранениями выявлены внутриглазные магнитные инородные тела пристеночной локализации. В 1 случае инородным телом оказался крупный фрагмент костей глазницы. Наилучшим диагностическим методом для выявления внутриглазного инородного тела в условиях реанимации оказалась МРТ, которая проводилась всем пациентам с черепно-мозговой травмой. Рентгенография орбиты в этих случаях не выполнялась, т.к. данные МРТ позволили достоверно определить наличие и локализацию инородных тел.

В первые сутки после осмотра и установления диагноза всем больным была оказана первичная хирургическая помощь с обработкой ран и удалением инородных тел магнитным способом.

В одном случае костный фрагмент был удален из глаза пинцетом через 7 дней после полученной травмы, т.к. пациент был доставлен в клинику г. Москвы именно в эти сроки.

В 2 случаях диагностировано разможнение глазного яблока с выраженными дефектами роговицы



Рис.1. Осмотр пострадавшего в отделении реанимации.
Fig. 1. Patient examination at intensive care unit.

и склеры, а также значительным уменьшением объема глазного содержимого за счет выпадения внутренних оболочек. Попытка сопоставить края раны, восстановить и сохранить анатомическую целостность глаза оказалась безуспешной. По решению консилиума этим пациентам проведена первичная энуклеация с последующей санацией конъюнктивальной полости.

У одного пациента с последствиями взрыва отмечался двусторонний посттравматический анофтальм с частичным отрывом и разрывом век. В этом случае была проведена частичная пластика век и конъюнктивальной полости.

Во вторую группу вошло 35 пациентов (38 глаз). У 27 пострадавших (77,14%) диагностирована прямая контузия глазного яблока, у 8 (22,86%) — непрямая контузия.

В 6 случаях (15,38%) в ходе обследования выявлены переломы стенок орбиты (в 3 случаях имел место перелом нижней стенки без смещения, в 2 случаях — сочетанный перелом нижней и медиальной стенок, в 1 случае — перелом в области верхне-глазничной щели).

Повреждения век в виде односторонней или двусторонней гематомы отмечены у 27 пациентов (77,14%). В 2 случаях диагностирован отрыв верхнего века, в 2 случаях — разрыв интрамаргинального края век, в 1 случае — отрыв нижнего века с разрывом слезного канальца. Во всех этих случаях была проведена хирургическая пластика век с восстановлением интрамаргинальных краев век и слезных канальцев.

В 10 случаях (25,64%) у пациентов с контузиями наблюдался экзофтальм, вызванный обширной ретробульбарной гематомой, причем в 2 случаях он носил двусторонний характер. На фоне проводимой общей и местной терапии экзофтальм имел тенденцию к уменьшению и в сроки 7±1,8 дней исчез во всех наблюдаемых случаях.

Таблица 1. Результаты бактериологического исследования мазков из конъюнктивной полости в первые сутки пребывания в реанимационном отделении

Вид микроорганизма	Количество пациентов (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (10,86%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (6,52%)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	2 (4,34%)
<i>Escherichia coli</i>	4 (8,69%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 (0,0%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 (0,0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0,0%)

Table 1. Microbial study of ICU patient conjunctival smears.

Microbial agent	Patients, n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (10.86%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (6.52%)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	2 (4.34%)
<i>Escherichia coli</i>	4 (8.69%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0 (0.0%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0 (0.0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0.0%)

Таблица 2. Результаты бактериологического исследования мазков из конъюнктивной полости после проведенного лечения.

Вид микроорганизма	Количество пациентов (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	21 (45,65%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19 (41,30%)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	22 (47,82%)
<i>Escherichia coli</i>	10 (21,74%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (21,74%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 (6,52%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (4,34%)

Table 2. Microbial study of ICU patient conjunctival smears after antimicrobial therapy.

Microbial agent	Patients, n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	21 (45.65%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19 (41.30%)
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	22 (47.82%)
<i>Escherichia coli</i>	10 (21.74%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (21.74%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3 (6.52%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (4.34%)

Со стороны глазного яблока отмечены следующие симптомы: субконъюнктивальные кровоизлияния различной степени — 20 глаз (51,28%), посттравматические эрозии роговицы — 8 глаз (20,51%), гифема — 12 глаз (34,28%), причем в 4 случаях гифема была тотальной. В 3 случаях выявлен ириодиализ протяженностью от 3 до 5 мм. Надрыв связок хрусталика и его сублюксация различной степени обнаружена в 10 случаях (28,57%). На 2 глазах имела место люккация хрусталика в стекловидное тело. Гемофтальм диагностирован в 20 случаях (57,14%), из них тотальный гемофтальм выявлен в 12 случаях. Берлиновский отек сетчатки обнаружен в 15 случаях (42,85%), а субретинальное кровоизлияние — в 9 случаях (23,07%).

В 5 случаях (14,28%) развилась офтальмогипертензия, обусловленная дислокацией хрусталика и стекловидного тела, наличием крови внутри глаза, постконтузионным увеитом и блокадой путей оттока внутриглазной жидкости. ВГД повышалось в среднем на 2-й день нахождения в стационаре. Его уровень варьировал в пределах от 30 до 46 мм рт. ст., что явилось причиной назначения гипотензивной и противовоспалительной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью исследования микрофлоры конъюнктивной полости, а также её чувствительности к антибактериальным препаратам, всем пациентам произведено бактериологическое исследование мазка конъюнктивы пораженного глаза.

Наибольший рост показали бактерии, являющиеся собственной микрофлорой поверхности кожи (см. Табл. 1). Также стоит отметить наличие патогенной микрофлоры, не присутствующей в норме (*Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*). Их наличие, скорее всего, обусловлено присутствием этих микроорганизмов в реанимационном отделении.

Исследование чувствительности колоний микроорганизмов *in vitro* показало, что наибольшую чувствительность такая микрофлора имеет к антибиотикам фторхинолонового ряда, а точнее, к левофлоксацину. Левофлоксацин также являлся препаратом выбора в связи с отсутствием воспалительных реакций со стороны внутренних оболочек глаза у всех пациентов.

Пациентам всех групп в качестве местной терапии были назначены стероиды (Дексаметазон 0,1% 3 раза/день), антибиотики (Офтаквикс 0,5% 3 раза/день) и нестероидные противовоспалительные средства/НПВС (Неванак 0,1% 3 раза/день). Средняя продолжительность курса лечения составила $12 \pm 2,8$ дней.

При назначении НПВС выбор был сделан в пользу препарата Неванак ввиду его способности проникать в стекловидное тело и воздействовать непосредственно на внутренние оболочки глаза.

При выявлении офтальмогипертензии назначался гипотензивный препарат из группы ингибиторов карбоангидразы (дорзоламид 2,0% 2 раза/день). Выбор препарата этой группы обусловлен его хорошим гипотензивным эффектом, возможностью применения с большинством других лекарственных средств и наименьшим количеством побочных эффектов.

В среднем через $12 \pm 2,2$ дней был проведен повторный бактериологический анализ мазков из конъюнктивной полости. Результаты бактериологического исследования продемонстрировали правильность выбора антибактериального препарата, а также высокий положительный эффект проводимой терапии. (см. Табл. 2). Оставшиеся интактными бактериальные колонии, по всей видимости, являются мультирезистентными и не представляют угрозы в плане развития бактериальной инфекции.

По завершении интенсивной терапии 48 пациентов из 50 были

переведены из отделения реанимации в стационар. Больные по-прежнему находились под наблюдением офтальмолога, и в различные сроки в глазном отделении было проведено стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия) и ультразвуковая эхография.

Острота зрения 0,8-1,0 определена в 7 случаях; 0,4-0,7 — в 13 случаях; 0,1-0,3 — в 18 случаях, правильная светопроекция-0,09 — в 7 случаях; неправильная светопроекция — в 1 случае; 0 (ноль) — в 3 случаях.

При тонометрии по Маклакову уровень ВГД у всех пациентов соответствовал норме.

По результатам проведенного исследования всем пациентам даны рекомендации по дальнейшему лечению. Пациенты, нуждающиеся в лечении в условиях глазного стационара, были направлены в соответствующие учреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При пребывании в отделении реанимации пациенты с комбинированными травмами головы, глаз и других органов и частей тела должны находиться под ежедневным контролем врача-офтальмолога. Медицинский персонал реанимационного отделения должен знать офтальмологический статус пострадавшего и строго соблюдать назначения специалиста.

Изменения со стороны органа зрения при механических травмах глаз и головы у пациентов отделения реанимации носят сочетанный характер и представляют собой полисиндромное состояние. Лечение общего состояния пострадавшего всегда должно сопровождаться местной антибактериальной и противовоспалительной терапией.

Включение в схему местной терапии антибактериальных препаратов (Офтаквикс), стероидов (Дексаметазон) и НПВС (Неванак 0,1%) с первых дней установления диагноза травмы глаза наиболее оправдано и позволяет избежать осложнений раневого процесса. При выявлении офтальмогипертензии предпочтение отдается гипотензивным препаратам из группы ингибиторов карбоангидразы (дорзоламид).

Для профилактики осложнений на парном глазу необходимо назначать корнеопротекторную терапию (Солкосерил 20% глазной гель, Офтагель 0,25% глазной гель, Катионорм).

Бактериологическое исследование микрофлоры конъюнктивальной полости и раны у пациентов с сочетанными травмами головы и глаз дает возможность с высокой точностью подобрать правильное антибактериальное лечение и избежать септических осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Gundorova R.A., Stepanov A.V., Kurbanova N.F. [Current ophthalmic traumatology]. *Sovremennaya oftal'motraummatologiya*. Moscow, Medicina, 2007. (in Russ.).
2. Stepanov A.V., Zelentsov S.N. [Ocular contusions]. *Kontuziya glaza*. St. Petersburg, Levsha, 2005.
3. Gundorova R.A., Kashnikov V.V., Neroev V.V. [Clinical atlas of eye trauma]. *Klinicheskiy atlas travmy glaza*. Novosibirsk, SO RAMN, 2005.
4. Volkov V.V., Dal' G. A., Tulina V.M., Kulikov V.S., Gavrilova N.K., Nikolaenko V.P., Gundorova R.A., Malaev A.A., Yuzhakov A.M. [Eye traumas]. *Travmy glaza*. Moscow, Medicina, 1986.
5. Gurevich K.G., Rybakova E.G., Cherepakhina M.A. [Quality of life assessment in ophthalmology]. *Metody izmereniya kachestva zhizni v oftal'mologii*. [Systemic Analysis and Management in Biomedical Systems]. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2010; 9 (4): 837-842.
6. Volkov V.V., Dal' G. A., Tulina V.M., Kulikov V.S., Gavrilova N.K., Nikolaenko V.P. [Contusion ruptures of eye capsule along post-op corneal limbal scars]. *Kontuzionnye razryvy kapsuly glaza vdol' posleoperatsionnykh rogovichno-limbal'nykh rubtsov*. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 1998; 114 (2): 17-20.

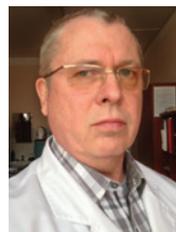
Восстановление структурной и функциональной целостности эндотелиального слоя роговицы человека после обширного дефекта десцеметовой мембраны (клинический случай)



С. В. Труфанов



С. А. Маложен



Е. А. Пивин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11А, Москва, 119021, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 96–100

Представлен клинический случай разрыва десцеметовой мембраны в процессе факоемульсификации катаракты. В раннем послеоперационном периоде развился отек роговицы с вовлечением оптической зоны. Через 1 месяц безуспешного консервативного лечения отека был поставлен вопрос о целесообразности проведения эндотелиальной кератопластики. С учетом того, что эндотелий может покрывать зоны дефекта на локальных участках отсутствующей десцеметовой мембраны при его достаточном количестве, было принято решение отложить эндотелиальную кератопластику на несколько месяцев и понаблюдать пациента в динамике. Местное лечение хронического отека роговицы включало осмотический компонент, противовоспалительную и гипотензивную терапию. Через 2,5 месяца после факоемульсификации отек роговицы стал постепенно уменьшаться, и через 4 месяца после операции роговица стала практически прозрачной. Плотность эндотелиальных клеток в центральной зоне роговицы, в которой отсутствовала десцеметовая мембрана, равнялась 1002 кл/мм². В дальнейшем роговица сохраняла прозрачность в течение 2 лет наблюдения. Острота зрения через год после операции повысилась до 0,7 и оставалась стабильной. Таким образом, в результате проведенного консервативного лечения послеоперационной буллезной кератопатии был получен удовлетворительный лечебный и оптический эффект. Клинический случай полной резорбции значительного отека роговицы у пациента с разрывом десцеметовой мембраны, который сохранялся на протяжении 4 месяцев после осложненной факоемульсификации катаракты, свидетельствует о том, что восстановление структурной целостности и функций эндотелиального слоя роговицы принципиально возможно даже при обширных дефектах десцеметовой мембраны. При отеке роговицы после механической травмы эндотелиального слоя кератопластику целесообразно выполнять не ранее, чем через 3-4 месяца после травмы, т.к. в эти сроки еще возможно восстановление функции клеток эндотелия при их исходно высокой численности.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: эндотелий роговицы, разрыв десцеметовой мембраны, буллезная кератопатия.

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

ENGLISH

Restoring anatomical and functional integrity of human corneal endothelium after large Descemet's membrane tear (clinical case)

S. V. Trufanov, S. A. Malozhen, E. A. Pivin

Research Institute of Eye Diseases, 11A, Rossolimo Str. Moscow, 119021, Russia

SUMMARY

This case report describes Descemet's membrane tear occurred during phaco. Early post-op corneal edema involved optical zone. 1-month treatment was ineffective, and the patient was referred to endothelial keratoplasty. Considering that corneal endothelium is able to cover local Descemet's membrane defects if endothelial cell density is initially high, we decided to postpone endothelial keratoplasty and to observe the patient. Topical medications included osmotic, anti-

inflammatory, and hypotensive agents. 2 months after phaco, corneal edema began to reduce. 4 months after phaco, the cornea was almost transparent. Endothelial cell density in the central zone (where Descemet's membrane was absent) was 1002 cells/mm². The cornea remained transparent for 2-year observation. In a year after phaco, visual acuity was 20/32. Post-op bullous keratopathy treatment provided good therapeutic and optical outcome. Complete resolution of corneal edema due to Descemet's membrane tear that persisted for 4 months after complicated cataract surgery demonstrates the possibility to recover structural integrity and functions of corneal endothelium even in large Descemet's membrane tears. In corneal edema due to mechanical injury, endothelial keratoplasty should be performed at least 3 or 4 months after the injury since endotheliocyte function recovery is possible if endothelial cell density is initially high.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: corneal endothelium, Descemet's membrane tear, bullous keratopathy.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 96–100

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелий (задний эпителий) представляет собой физиологически наиболее важный монослой роговицы человека, который является ее внутренним слоем, расположенным на десцеметовой мембране. В процессе эмбриологического развития он формируется из нервного гребня. Полное покрытие эндотелиальными клетками задней поверхности роговицы происходит уже во втором триместре беременности. В норме эндотелий роговицы представляет собой монослой однородных клеток преимущественно гексагональной формы. Порядок расположения клеток на плоскости в виде пчелиных сот дает наибольшую эффективность с точки зрения общей площади межклеточного взаимодействия и компактности. Основные функции эндотелиального слоя — барьерная и насосная (помповая). Уникальные шестиугольные эндотелиальные клетки действуют в качестве барьера для внутриглазной жидкости, которая движется из передней камеры глаза в роговичную строму, содержащую большое количество гликозаминогликанов. Гликозаминогликаны способны адсорбировать значительное количество жидкости, провоцируя тем самым отек роговицы, что, в свою очередь, может вести к снижению остроты зрения [1, 2]. Эндотелиальные клетки — наиболее метаболически активный компонент роговицы. Их жидкостные насосы (помпы) работают непрерывно, активно перемещая воду из стромы в переднюю камеру глаза [3-5]. Динамическое равновесие между эндотелиальными барьерными и активными насосными функциями регулирует гидратацию роговицы, сохраняя ее прозрачность [1, 6-8]. Существует обратная зависимость между возрастом и плотностью эндотелиальных клеток роговицы [3, 9-11]. При рождении эндотелий человека представляет собой монослой, в котором количество клеток достигает 500000. При этом их плотность может превышать 7500 кл/мм². В течение жизни плотность клеток эндотелия роговицы снижается [9, 12]. Плотность клеток эндотелия роговицы 2-месячного младенца достигает 5624 кл/мм², а к концу первого года жизни ребен-

ка — 4252 кл/мм² [13]. Быстрое снижение плотности эндотелиальных клеток, происходящее в течение первого года жизни, отражает взаимосвязь между фиксированной численностью популяции эндотелиальных клеток и увеличением размера роговицы при нормальном росте глаза [10, 13-15].

В возрасте 5 лет плотность клеток эндотелия роговицы составляет около 3591 кл/мм², в возрасте 10 лет — примерно 2697 кл/мм² [11]. Плотность клеток продолжает неуклонно сокращаться вплоть до 20-25 лет. Затем происходит медленное постепенное снижение [3, 10, 16-19]. Подсчитано, что в возрасте от 20 до 80 лет снижение средней плотности клеток составляет 0,52-0,6% в год, что связано уже только с апоптозом отдельных клеток эндотелия [10]. Одновременно с уменьшением численности клеток наблюдается увеличение средней площади клетки из оставшейся живой популяции (полимегатизм), повышается уровень неоднородности их размера (плеоморфизм) [20, 21]. Это свидетельствует о том, что эндотелиальные клетки роговицы человека лимитированы в количестве и не могут размножаться в естественных условиях (либо возможности их деления резко ограничены) [22].

Поскольку эндотелий роговицы человека не способен активно делиться, мертвые или травмированные клетки не замещаются новыми (т.е. регенеративное заживление не происходит). Вместо этого существующие клетки эндотелия «распластаются» для поддержания функциональной целостности эндотелиального слоя, сохраняя постоянство водного состава роговицы и ее прозрачность [10, 23-25]. При этом даже с учетом возрастного снижения плотности эндотелия роговицы его средний резерв обычно достаточен, чтобы поддерживать барьерную и насосную функции в течение всей жизни [23].

В процессе осложненных хирургических вмешательств на переднем отрезке глаза при контакте инструмента или структур глаза с задней поверхностью роговицы может происходить локальное обнажение десцеметовой мембраны. До момента заживле-

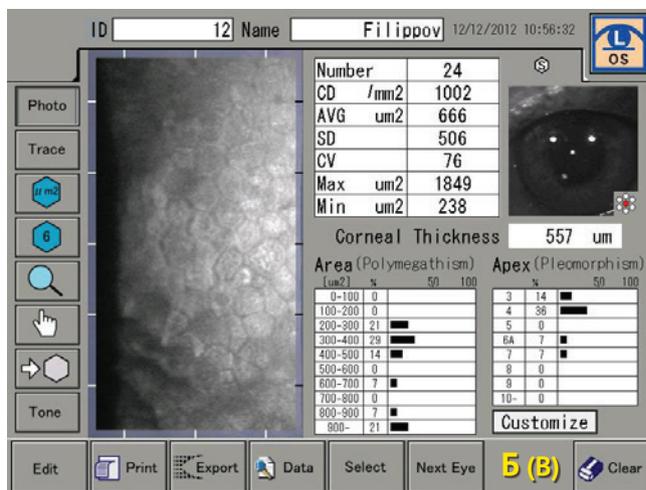
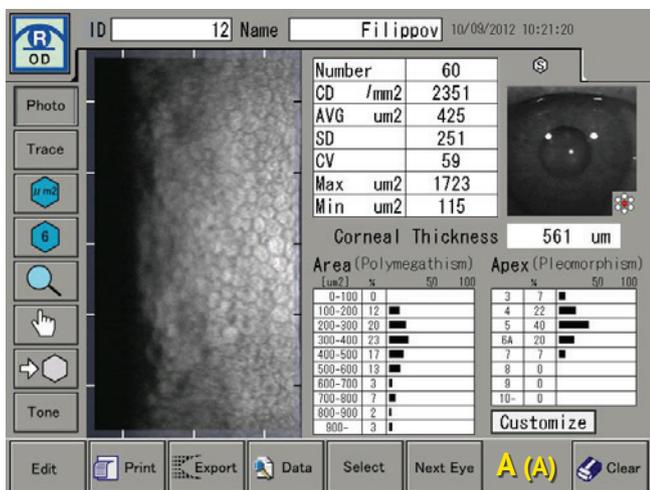


Рис. 1. Зеркальная микроскопия эндотелия роговицы пациента К. через месяц после операции: А – правого глаза, Б – левого глаза.
Fig. 1. Endothelial microscopy 1 month after phaco: A – right eye, B – left eye.

ния поврежденного участка эндотелий лишен барьерных и насосных функций, из-за чего возникает отек роговицы. После травмы роговицы у человека деление клеток посредством митоза играет несущественную роль в процессе восстановления эндотелиального слоя. Процессы заживления начинаются с растяжения и смещения прилежащих эндотелиальных клеток в область повреждения. При небольшом дефекте монослой, покрывающий десцеметовую мембрану, восстанавливается в течение 3 дней. К этому времени эндотелиальный барьер начинает вновь функционировать, а отек роговицы уменьшается. Помпы регенерируют в течение следующих 3-4 дней, в результате чего толщина роговицы возвращается к исходному значению. Ремоделирование эндотелия и нормализация клеточной морфологии (гексагональность и сходные размеры) происходят в последующие 2-3 месяца.

Клинический случай

Больной К., 68 лет, наблюдался в Научно-исследовательском институте глазных болезней с диагнозом: OD — открытоугольная II а глаукома, артифакция; OS — буллезная кератопатия, открытоугольная II а глаукома, артифакция.

Из анамнеза известно, что за 4 года до описываемых событий выполнена фактоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ на правом глазу (операция прошла без осложнений). За месяц до описываемых событий выполнена фактоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ на левом глазу. В ходе операции при формировании доступа в переднюю камеру глаза имел место контакт ножа для тоннельного разреза с задней поверхностью роговицы. Вследствие этого произошел разрыв десцеметовой мембраны площадью 5×3 мм. В раннем послеоперационном периоде развился отек роговицы с вовлечением оптической зоны. После безуспешного консервативного ле-

чения на протяжении 1 месяца пациент был направлен в отдел патологии роговицы для проведения кератопластики [26-29].

На момент осмотра острота зрения OD равнялась 0,6 без коррекции и 0,9 с коррекцией, а острота зрения OS равнялась 0,04 и не поддавалась коррекции. При биомикроскопии левого глаза отмечался отек всех слоев роговицы с мелкими буллами эпителия, более выраженный над зоной дефекта десцеметовой мембраны. Роговично-компенсированное ВГД по данным пневмотонометрии с двунаправленной аппланацией роговицы (ORA) равнялось 20 мм рт. ст. на фоне 2-кратной инстилляции 0,5% бета-блокатора. Оценить плотность клеток эндотелия левого глаза методом зеркальной микроскопии не удалось из-за отека роговицы. Плотность эндотелия правого глаза составляла 2351 кл/мм² (см. Рис. 1).

Тактика ведения больного была выбрана, исходя из нескольких предпосылок. В частности, учитывался известный факт о возможности эндотелия покрывать зоны дефекта на локальных участках отсутствующей десцеметовой мембраны при его достаточном количестве. Также принимали во внимание клинический опыт проведения глубоких послойных кератопластик, когда при разрыве десцеметовой мембраны реципиента послойный трансплантат сохранял прозрачность. Основываясь на вышеизложенном, мы решили отложить эндотелиальную кератопластику на несколько месяцев и понаблюдать пациента в динамике. Назначено местное лечение левого глаза: сульфацил натрия 20% 3 раза/день (в качестве осмотического компонента лечения отека), офтан-дексаметазон 2 раза/день (для уменьшения воспалительных явлений и профилактики развития фибротических изменений в передних слоях роговицы), Офтагель 3 раза/день (лубрикант), препараты, способствующие регенерации эпителия, и Тафлотан вечером (гипотензивный препарат).

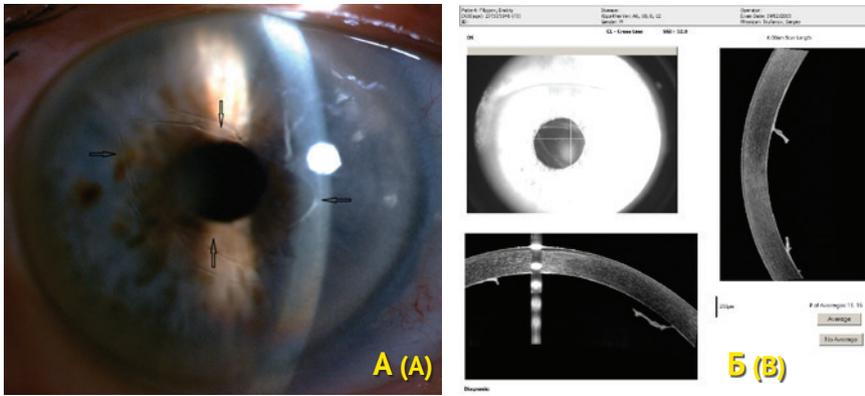


Рис. 2. Левый глаз пациента через год после операции. А – фотография (стрелками указаны границы дефекта), Б – ОКТ роговицы.
Fig. 2. Left eye a year after phaco: А – photo (defect borders are indicated by arrows), В – anterior segment OCT.

Контроль ВГД и своевременное его снижение — обязательный компонент лечения хронического отека роговицы. Повышенное ВГД усугубляет отек, угнетает функции эндотелия и ведет к дальнейшему повреждению клеток. Более того, применение гипотензивных препаратов местного действия у пациентов с пограничными параметрами функций эндотелия роговицы для уменьшения отека роговицы целесообразно даже тогда, когда уровень ВГД в норме. Местных ингибиторов карбоангидразы следует избегать, поскольку они угнетают активность эндотелиальных помп. Учитывая, что у наиболее эффективных гипотензивных препаратов и действующий компонент, и консервант оказывают более или менее выраженное цитотоксическое действие на глаз, больным с патологией роговицы целесообразно назначать гипотензивные препараты с минимальной кратностью инстилляций и (по возможности) отсутствием консервантов в их составе. В этой связи представляется перспективным, в том числе при необходимости усиления недостаточно эффективной уже применяемой местной гипотензивной терапии, использование первого коммерчески доступного аналога простагландина без консерванта в форме монодозы — Тафлотана. Тафлотан (Santen, Финляндия) обеспечивает выраженный стабильный гипотензивный эффект. Для него характерна хорошая переносимость и низкий уровень цитотоксичности.

Через 1,5 месяца наблюдения (2,5 месяца после факкоэмульсификации) отек роговицы стал постепенно уменьшаться, и к третьему месяцу (т.е. через 4 ме-

сяца после операции) роговица стала практически прозрачной. Эпителий не имел признаков отека, был гладким и блестел. При биомикроскопии четко просматривался дефект десцеметовой мембраны (см. Рис. 2А), о наличии которого также свидетельствовали данные оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза (см. Рис. 2Б). Острота зрения с коррекцией повысилась до 0,6. Уровень ВГД на медикаментозном режиме составлял 12 мм рт. ст. Плотность эндотелиальных клеток в центральной зоне роговицы, в которой отсутствовала десцеметова мембрана, равнялась 1002 кл/мм^2 (см. Рис. 1Б). В дальнейшем роговица левого глаза сохраняла прозрачность в течение 2 лет наблюдения. Острота зрения через год повысилась до 0,7 и оставалась стабильной. К концу первого года наблюдения за пациентом потеря плотности клеток эндотелиального слоя роговицы достигла 5%, а во второй год наблюдения была равна 3%.

Таким образом, в результате проведенного консервативного лечения буллезной кератопатии был получен удовлетворительный лечебный и оптический эффект.

Учитывая обширный дефект десцеметовой мембраны и достаточную плотность эндотелиального слоя в зоне повреждения после резорбции отека, можно предположить, что миграция клеток эндотелия в область дефекта происходила не только со стороны неповрежденной ткани, но и с участков травмированной отслоенной десцеметовой мембраны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление структурной целостности и функций эндотелиального слоя роговицы принципиально возможно даже при обширных дефектах десцеметовой мембраны.

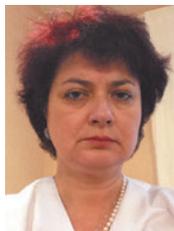
При отеке роговицы после механической травмы эндотелиального слоя кератопластику целесообразно выполнять не ранее, чем через 3-4 месяца после травмы, т.к. в эти сроки еще возможно восстановление функции клеток эндотелия при их исходно высокой численности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Carlson K.H., Bourne W.M., McLaren J. W., Brubaker R.F. Variations in human corneal endothelial cell morphology and permeability to fluorescein with age. *Exp. Eye Res.* 1988; 47 (1): 27-41.
- Jones R.F., Maurice D.M. New methods of measuring the rate of aqueous flow in man with fluorescein. *Exp. Eye Res.* 1966; 5: 208.
- Bourne W.M., Nelson L.R., Hodge D.O. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; 38: 779-782.
- Fischbarg J., Lim J.J. Role of cations, anions and carbonic anhydrase in fluid transport across rabbit corneal endothelium. *J. Physiol.* 1974; 241: 647-675.
- Maurice D.M. The location of the fluid pump in the cornea. *J. Physiol.* 1972; 221: 43.
- Bourne W.M. Clinical estimation of corneal endothelial pump function. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1998; 96: 229-239.
- Polse K.A., Brand R., Mandell R., Vastine D., Demartini D., Flom R. Age differenc-

- es in corneal hydration control. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; 30: 392.
8. Riley M.V., Winkler B. S., Starnes C.A., Peters M.I., Dang L. Regulation of corneal endothelial barrier function by adenosine, cyclic AMP, and protein kinases. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39: 2076.
 9. Laing R.A., Sanstrom M.M., Berrospi A.R., Leibowitz H.M. Changes in the corneal endothelium as a function of age. *Exp. Eye Res.* 1976; 22: 587-594.
 10. Murphy C., Alvarado J., Juster R., Maglio M. Prenatal and postnatal cellularity of the human corneal endothelium. A quantitative histologic study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1984; 25: 312-322.
 11. Nucci P., Brancato R., Mets M.B., Shevell S.K. Normal endothelial cell density range in childhood. *Arch. Ophthalmol.* 1990; 108: 247.
 12. Bourne W.M., Kaufman H.E. Specular microscopy of human corneal endothelium in vivo. *Am.J. Ophthalmol.* 1976; 81: 319-323.
 13. Speedwell L., Novakovic P., Sherrard E.S., Taylor D.S. The infant corneal endothelium. *Arch. Ophthalmol.* 1988; 106: 771-775.
 14. Bahn C.F., Glassman R.M., MacCallum O. K., Lillie J.H., Meyer R.F., Robinson B.J., Rich N.M. Postnatal development of corneal endothelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1986; 27: 44-51.
 15. Hiles D.A., Biglan A.W., Fetherolf E.C. Central corneal endothelial cell counts in children. *Am. Intra-Ocular Implant Soc.J.* 1979; 5: 292-300.
 16. Hoffer K.J., Kraff M.C. Normal endothelial cell count range. *Ophthalmology.* 1980; 87: 861-865.
 17. Sturrock G.O., Sherrard E.S., Rice N.S. C. Specular microscopy of the corneal endothelium. *Br.J. Ophthalmol.* 1978; 62: 809-814.
 18. Wilson R.S., Roper-Hall M.J. Effect of age on the endothelial cell count in the normal eye. *Br.J. Ophthalmol.* 1982; 66: 513-515.
 19. Williams K.K., Noe R.L., Grossniklaus H.E., Drews-Botsch C., Edelhauser H.F. Correlation of histologic corneal endothelial cell counts with specular microscopic cell density. *Arch. Ophthalmol.* 1992; 110: 1146.
 20. Blatt H.L. Endothelial cell density in relation to morphology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1979; 18: 856-859.
 21. Laule A., Cable M.K., Hoffman C.E., Hanna C. Endothelial cell population changes of human cornea during life. *Arch. Ophthalmol.* 1978; 96: 2031-2035.
 22. Kasparova Evg.A., Subbot A.M., Kalinina D.B. [Proliferative potential of human corneal posterior epithelium]. *Proliferativnyy potentsial zadnego epiteliya rogovitsy cheloveka. [Annals of Ophthalmology]. Vestnik oftal'mologii.* 2013; 129 (3): 82-88. (in Russ.).
 23. Edelhauser H.F. The resiliency of the corneal endothelium to refractive and intraocular surgery. *Cornea.* 2000; 19: 263-273.
 24. Joyce N.C. Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog. Retin. Eye Res.* 2003; 22: 359-389.
 25. Klintworth G.K. Corneal dystrophies. *Orphanet J. Rare Dis.* 2009; 4: 7.
 26. Trufanov C.V., Malozhen S.A., Lyutkevich V.G., Pivin E.A. [Descemet's membrane transplantation in bullous keratopathy surgical rehabilitation]. *Transplantatsiya destsemetovoy membrany v khirurgicheskoy reabilitatsii bol'nykh s bulleznoy keratopatiy. [Fundamental Researches]. Fundamental'nye issledovaniya.* 2012; 12 (2): 273-376. (in Russ.).
 27. Trufanov S.V., Polunina E.G. [Thin descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) in bullous keratopathy patients with pre-op low vision]. *Avtomatizirovannaya endotelial'naya keratoplastika s udaleniem destsemetovoy membrany (DSAEK) pri ispol'zovanii tonkikh transplantatov u bol'nykh bulleznoy keratopatiy s nizkoy dooperatsionnoy ostrotay zreniya. [Ophthalmology]. Oftal'mologiya.* 2013; 10 (2): 24-30. (in Russ.).
 28. Trufanov S.V. [Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty (DSAEK) outcomes in bullous keratopathy.] *Rezultaty avtomatizirovannoy jendotelial'noj keratoplastiki s udaleniem descemetovoy membrany (DSAEK) pri bulleznoy keratopatii. [Ophthalmology]. Oftal'mologiya.* 2012; 9 (1): 33-36. (in Russ.).
 29. Trufanov S.V. [Partial top-hat keratoplasty for bullous keratopathy.] *Chastichnaya obratnaya gribovidnaya keratoplastika v lechenii bulleznoy keratopatii. [Ophthalmology]. Oftal'mologiya.* 2012; 9 (3): 14-19. (in Russ.).

Глазные проявления при узловой эритеме у детей (клинический случай)



Е. Ю. Маркова



М. А. Ерашов

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9, Москва, 119049, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2015. — Т. 12, № 1. — С. 101–105

Заболевания сетчатки являются второй по частоте причиной слепоты и слабовидения у детей. Своевременное выявление, адекватная трактовка патологических изменений глазного дна, использование современных методов обследования позволяют повысить эффективность лечения и предотвратить тем самым необратимые осложнения. В последнее время отмечается увеличение числа атипичных форм патологии глазного дна в детском возрасте, что требует более точной дифференциальной диагностики с использованием современных неинвазивных методик. Одним из редких заболеваний, выявляемых у детей дошкольного возраста и требующих системного дифференцированного подхода многих специалистов, включая офтальмолога, является узловатая эритема. Узловатая эритема (*erythema nodosum*; синоним нодозная эритема) представляет собой глубокий дермо-гиподермальный васкулит кожи, протекающий в острой и хронической формах. Причинами узловатой эритемы могут быть различные инфекционные заболевания. Факторами риска развития узловатой эритемы также служат грибковые заболевания, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенный колит, болезнь Крона), нарушения гормонального фона, саркоидоз, ревматоидный артрит, туберкулез. Прием некоторых медикаментов также может стать причиной развития данного заболевания. Однако узловатая эритема может возникать и самостоятельно, без каких-либо видимых предпосылок. В мировой литературе описаны единичные случаи поражения глаз у детей при данной патологии. В основном речь идет о патологии переднего отрезка глаза (эписклерит, пигментная эпителиопатия). Описываемый клинический случай острого двустороннего нейрорхориоретинита, осложнённого серозной отслойкой нейрорепителлярной макулярной зоны у девочки 5 лет, представляет интерес для клиницистов, педиатров и офтальмологов.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Ключевые слова: сетчатка, воспаление, узловатая эритема, дети, оптическая когерентная томография.

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

ENGLISH

Ocular manifestations of erythema nodosum in children (clinical case)

E. Yu. Markova, M. A. Erashov

Morozov Children's Hospital, 1/9, 4th Dobryninsky Lane Moscow, 119049, Russia

SUMMARY

Retinal disorders are the second leading cause of blindness and low vision in children. Early diagnosis and accurate interpretation of optic fundus abnormalities and novel diagnostic tools improve outcomes and prevent irreversible complications. Recently, the occurrence of atypical optic fundus pathology in children has increased. This requires correct differential diagnosis using modern non-invasive methods. Erythema nodosum (EN) is a rare condition that affects pre-school children. This condition is characterized by acute or chronic deep dermal hypodermal skin vasculitis. Infectious diseases are considered as one of EN causes. EN is also associated with fungal diseases, inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease), hormone imbalance, sarcoidosis, rheumatoid arthritis, tuberculosis, medications.

However, EN may occur as an isolated condition as well. Literature data on ocular manifestations of erythema nodosum are limited (episcleritis, pigment epitheliopathy). Acute bilateral neurochorioretinitis with serous MZ neuroepithelium detachment in a 5-year girl is of interest for clinicians, pediatricians, and ophthalmologists.

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

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Keywords: retina, inflammation, erythema nodosum, children, optical coherence tomography.

Ophthalmology in Russia. — 2015. — Vol. 12, No 1. — P. 101–105

Заболевания сетчатки являются второй по частоте причиной слепоты и слабовидения у детей, составляя в России и экономически развитых странах от 9,3% до 29% [1-4].

Раннее выявление и адекватная трактовка патологических изменений глазного дна у детей позволяет повысить эффективность лечения и предотвратить тем самым необратимые осложнения, обусловленные поздней и ошибочной диагностикой заболевания. Неадекватность поведения ребенка, неумение изложить свои ощущения, концентрировать внимание делает обследование детей крайне трудным [1].

Воспаление сетчатки и сосудистой оболочки глаза (нейроретиниты, хориодиты, хориоретиниты, нейроретиниты, ретиноваскулиты) — одно из тяжелых проявлений общих детских болезней. Воспалительные заболевания заднего отрезка глаза, развивающиеся у детей, отличаются по симптоматике и характеру от аналогичных состояний у взрослых [1-4]. Чем младше ребенок, тем меньше патогномичных признаков, позволяющих установить этиологию воспалительного процесса: заболевание носит полиморфный характер, имеет малозаметное начало, приобретает, как правило, хроническое и рецидивирующее течение [2]. Несвоевременная диагностика и лечение таких заболеваний отрицательно влияют на прогноз. В 25% случаев исходом являются слабовидение и слепота [1, 2]. В последнее время также отмечается увеличение числа атипичных форм заболеваний, что требует более точной дифференциальной диагностики с использованием современных неинвазивных методик [3-5].

Одним из редких системных заболеваний, диагностируемых у детей дошкольного возраста и требующих дифференцированного подхода, является узловатая эритема. В мировой литературе описаны единичные случаи поражения глаз у детей при данной патологии. Речь идет преимущественно о патологии переднего отрезка глаза.

Впервые узловатую эритему описал английский дерматолог Willan в 1798 г. Он же обратил внимание на более частое развитие данной патологии у женщин. В 1860 г. Hebra подробно изложил клинические проявления этого дерматоза [6-8].

Узловатая эритема — это токсико-аллергическая сосудистая реакция организма на различные острые

и хронические заболевания и интоксикации. Она характеризуется появлением на коже голеней (реже бедер) и предплечий воспалительных узлов, что сопровождается нарушением общего состояния больного [8, 9].

Узловатая эритема обычно возникает в детском и юношеском возрасте. У взрослых людей она встречается реже, преимущественно у молодых женщин [9,10]. В детском возрасте узловатая эритема нередко является первым проявлением туберкулезной инфекции («паратуберкулезная реакция» по А.И. Струкову), у взрослых известную этиологическую роль играет ревматизм. Большинство современных авторов рассматривает узловатую эритему как полиэтиологичное заболевание и своеобразную аллергическую реакцию при ряде инфекций — туберкулезе, стрептококковых инфекциях, ревматизме, микозах [9,10].

Узловатая эритема может развиваться и на фоне приема лекарств (йода, брома, сульфаниламидных и некоторых противомаларийных препаратов) [9,10].

Патологическая анатомия

В дерме выявляется умеренный периваскулярный инфильтрат, состоящий главным образом из лимфоидных клеток. Основные изменения локализуются в подкожной жировой клетчатке [9]. В ранней фазе в ней обнаруживаются рассеянные скопления лимфоидных клеток и нейтрофилов в умеренном количестве, располагающихся в фиброзных перегородках между жировыми дольками, а также между жировыми клетками. Встречаются отдельные гистиоциты и эозинофилы, плазматических клеток нет [8,9]. В сформировавшихся узлах находят массивный инфильтрат, который, впрочем, располагается лишь в отдельных участках. Абсцессов и некроза нет [9].

Могут иметь место фибриноидные изменения коллагеновых волокон, а также выраженные явления васкулита с поражением стенок как артерий, так и вен. По мнению Lever, морфологические изменения при узловатой эритеме могут представлять собой реакцию антиген-антитело на инфекционный агент [10].

Клинический случай

Девочка Н., 5 лет, поступила в отделение офтальмологии и микрохирургии глаза ГБУЗ МДГКБ ДЗМ по направлению из районной поликлиники с жалоба-



Рис. 1. Больная Н. В области бёдер и предплечий – полиморфные образования в виде плотных крупных узлов и гиперемированных пятен с неровной поверхностью.
Fig. 1. Reddish tender large lumps and spots localized on hips and forearms.

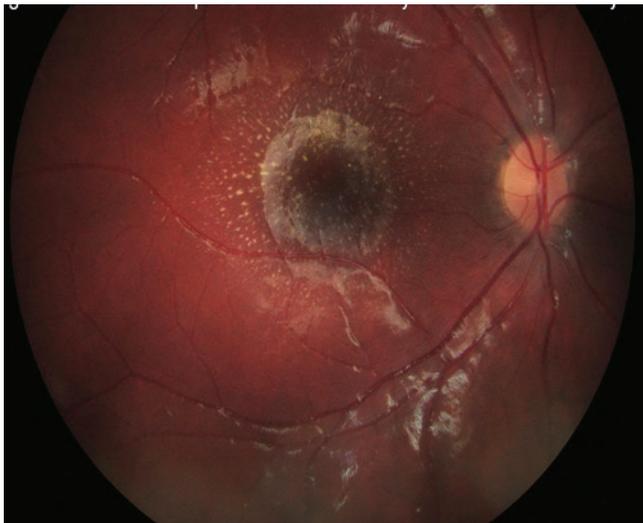


Рис. 2. Глазное дно при поступлении (фундус-камера): OU – в макуле радиальная исчерченность и перераспределение пигмента, плоская отслойка нейроэпителия в центре.
Fig. 2. Optic fundus (at admission): OU – macular radial folds, pigment dispersion, central flat neuroepithelium detachment.

ми на снижение зрения обоих глаз и искажение предметов. Направляющий диагноз: OU — серозный хориоретинит. Из анамнеза известно, что на фоне заболевания ОРВИ в течение 6 месяцев у ребёнка появляются подкожные гиперемированные образования в виде плотных узлов на конечностях и туловище, умеренно болезненные при пальпации.

При поступлении: общее состояние средней тяжести. Незначительный субфебрилитет. Симметрично на заднебоковых поверхностях голеней, над коленными суставами, в области бёдер и предплечий определяются образования в виде плотных крупных узлов и пятен с неровной поверхностью, кожа над ними истончена, гиперемирована, умеренно болезненна при пальпации (см. Рис. 1.)

Данные офтальмологического обследования

Vis OD = 0,4 н/к; Vis OS = 0,3 н/к. Выраженные метаморфопсии. Искажение линий по тесту Амслера.

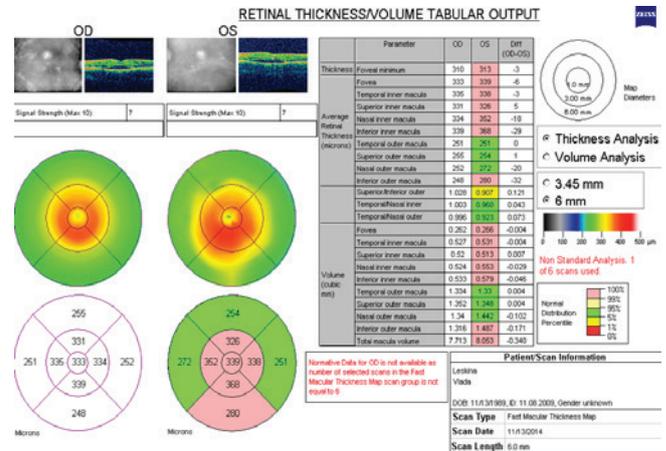


Рис. 3. ОКТ при поступлении: OU – выраженное увеличение толщины сетчатки в МЗ за счёт серозной отслойки нейроэпителия.
Fig. 3. OCT (at admission): OU – significant MZ retinal thickening due to serous neuroepithelium detachment.

Объективно: девиация по Гиршбергу 0°. Конвергенция равномерная. Глазодвигательных нарушений нет. Вспомогательный аппарат развит правильно, слезостояния и слезотечения нет. Конъюнктивы век и глазного яблока бледно-розовая, прозрачная, гладкая, влажная, отделяемого нет. Роговица прозрачная, гладкая, сферичная, зеркальная, блестящая, высокочувствительная. Передняя камера средней глубины, ее влага прозрачная. Радужка структурна, в цвете и рисунке не изменена. Зрачок 3 мм в диаметре, в центре, правильной, округлой формы. Прямая и содружественная реакция на свет живая. Хрусталик прозрачный. Глазное дно: диск зрительного нерва розовый, контуры незначительно ступёваны. Перипапиллярно сетчатка пастозна. Ход и калибр артерий не изменен. Вены умеренно расширены. Макулярный и фовеолярный рефлексы не определяются, в макуле радиальная исчерченность и перераспределение пигмента (фигура «звезды»), плоская отслойка нейроэпителия в центре. В макуле и парамакулярно отложение организовавшегося желтоватого плотного экссудата, преимущественно по ходу сосудов. На периферии без очаговых изменений (см. Рис. 2).

Выставлен предварительный диагноз: OU — острый впервые выявленный нейроретинит, осложнённый плоской серозной отслойкой нейроэпителия макулярной зоны (МЗ), острая узловатая эритема.

Лечение было начато незамедлительно.

В условиях операционной под местной анестезией (2% раствор новокаина) была проведена пункционная орбитотомия с установкой ирригационной системы в ретробульбарное пространство обоих глаз. По ирригационной системе с интервалом каждые 2 часа в сутки в дозе 0,3-0,5 мл вводился следующий препарат: дексаметазон 0,1%, цефтриаксон, гордокс, дицинон, эмоксипин 1%, двукратно с интервалом 12 дней —

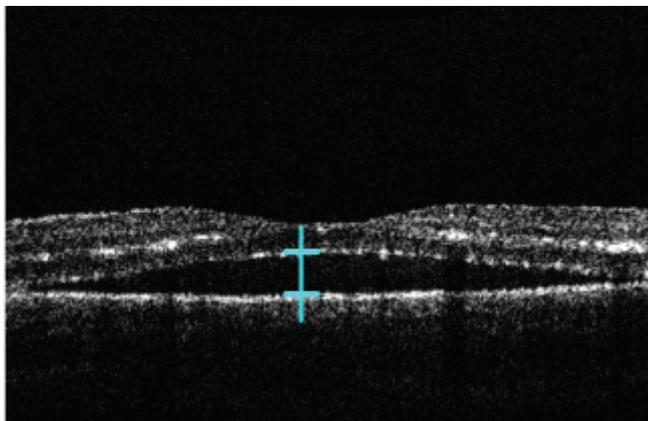


Рис. 4. ОКТ при поступлении: OU — высота отслойки нейрорепителля 170 мкм. Интерфейс между наружными и внутренними сегментами фоторецепторов дифференцируется плохо.

Fig. 4. OCT (at admission): OU — neuroepithelium detachment height is 170 μm , the interface between inner and outer photoreceptor segments is not visualized.

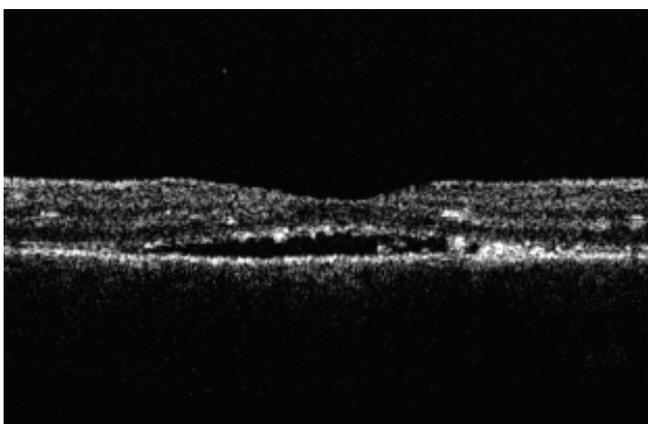


Рис. 5. ОКТ в середине курса лечения. OU — уменьшение высоты отслойки нейрорепителля в 2 раза.

Fig. 5. OCT (day 12): OU — neuroepithelium detachment height decreased twice.

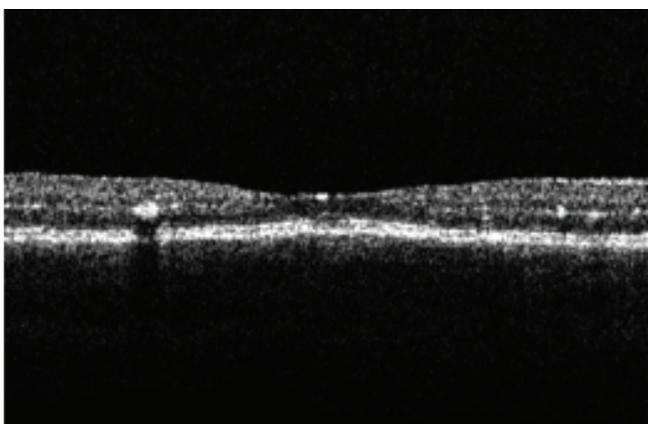


Рис. 6. ОКТ при выписке: OU — полное прилегания нейрорепителля в MZ, восстановление интерфейса между наружными и внутренними сегментами фоторецепторов.

Fig. 6. OCT (at discharge): OU — neuroepithelium in MZ completely reattached, the interface between inner and outer photoreceptor segments is visualized.

дипроспан. Проводились внутримышечные инъекции цефтриаксона в возрастной дозировке. Перорально назначены десенбилизирующие препараты (тавегил), нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак), сосудокрепляющие препараты (дицинон, аскорутин, глюконат кальция), противовирусные средства (виферон).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки: OU — толщина сетчатки в макулярной зоне (MZ) резко увеличена за счёт серозной отслойки нейрорепителля. Выраженная конвекс-деформация MZ (см. Рис. 3). Высота отслойки нейрорепителля — 170 мкм (см. Рис. 4). Дифференцировка слоёв нейрорепителля резко нарушена. Рефлективность сетчатки снижена. Множественные гиперэхогенные включения на уровне плексиформных слоёв. Интерфейс между наружными и внутренними сегментами фоторецепторов (НС/ВС) дифференцируется плохо. Множественные гиперэхогенные включения и выраженная бугристость пигментного эпителия. Толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в пределах нормы. Форма кривой типичная двугорбая.

При поступлении проведено общеклиническое обследование в следующем объеме.

Результаты лабораторных анализов

Иммуноферментный анализ/ИФА (антитела классов М и G к токсоплазме): отрицательно.

Общий анализ крови: лейкоциты 3,73 г/л (норма 5-12), палочкоядерные нейтрофилы 1,7% (норма 4-5), моноциты 12,0% (норма 3-9), лимфоциты 42% (норма 33-55), эритроциты 4,08 г/л (норма 3,5-4,5), среднее содержание гемоглобина 31,4 пг (норма 32,4-36,8), ширина распределения эритроцитов по объему 11% (норма 11-14).

Коагулограмма: фибриноген по Клаусу 1,81 г/л (норма 2-4), тромбиновое время 27,1 сек (норма 15-17).

Биохимический анализ крови (антистрептолизин-О, С-реактивный белок, ревматоидный фактор), общие иммуноглобулины (классов G, A, M, E) — данных, выходящих за пределы нормальных значений, нет.

Антиядерные антитела, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП): отрицательно.

Результаты инструментальных тестов

УЗИ брюшной полости, селезенки, почек: без выраженных структурных изменений и патологических включений.

Консультация гематолога и ревматолога: диагноз — острая узловатая эритема.

В середине курса лечения (12-е сутки) на фоне проведённой терапии отмечалась выраженная положительная динамика в виде повышения зрительных функций обоих глаз (до 0,6), уменьшения высо-

ты отслойки нейроэпителлия по данным ОКТ в 2 раза (см. Рис. 5), частичного купирования кожных проявлений.

К общей терапии добавлено нейротрофическое лечение в виде препарата «Ретиналамин» (5 мг сухого вещества), который вводился по ирригационной системе, и физиотерапия в виде магнитофореза в течение 10 дней.

На фоне проведённого полного курса лечения (21 день) отмечалось восстановление остроты зрения обоих глаз до 100%, исчезновение метаморфопсий, полное прилегания нейроэпителлия в МЗ, восстановление интерфейса между НС/ВС фоторецепторов

по данным ОКТ (см. Рис. 6), полное купирование кожных проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, острый нейрохориоретинит, осложнённый серозной отслойкой нейроэпителлия сетчатки, может быть проявлением общего системного заболевания. Пациенты с впервые выявленной узловой эритемой требуют обязательного осмотра офтальмолога с использованием современных методов функциональной диагностики. Своевременно начатое лечение благоприятно влияет на исход заболевания, снижает процент слепоты и слабовидения у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Avetisov E.S., Kovalevsky E.I., Khvatova A.V. [Guidelines for pediatric ophthalmology]. *Rukovodstvo po detskoj oftal'mologii*. Moscow, GEOTAR-Media, 2008. (in Russ.).
2. Guseva M.R. [Clinical and epidemiological features of uveitis in children]. *Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti uveitov u detey*. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2004; 120 (1): 15. (in Russ.).
3. Sidorenko Y.I., Guseva M.R., Markova E.Yu., Astasheva I.B. [Fluorescent angiography in ocular disorders diagnostics in children]. *Flyuorescentnaya angiografiya v diagnostike patologii glaznogo dna u detey*. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2003; 2: 15-17. (in Russ.).
4. Moiseev S.V., Kornev B.M. [Erythema nodosum: rheumatism or sarcoidosis?]. *Uzlovataya eritema: revmatizm ili sarkoidoz?* [New Medical Journal]. *Novyy meditsinskiy zhurnal*. 1996; 1-2: 8-10. (in Russ.).
5. Requena L., Requena C. Erythema nodosum. *Dermatol. Online J.* 2002; 8 (1): 4.
6. Mert A., Ozaras R., Tabak F., Pekmezci S., Demirkessen C., Ozturk R. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36 (6-7): 424-427.
7. Vermeil A. E. [Erythema nodosum in clinical practice]. *Uzlovataya eritema v klinike vnutrennikh bolezney*. [Clinical Medicine]. *Klinicheskaya meditsina*. 2004; 4: 4-9. (in Russ.).
8. Guseva M.R. [Neuropeptide therapy in pediatric ophthalmology]. *Neuropeptidnaya terapiya v detskoj oftal'mologicheskoy praktike*. [Annals of Ophthalmology]. *Vestnik oftal'mologii*. 2009; 1: 35-44. (in Russ.).
9. Tavarela V.F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20 (4): 50-53.
10. Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.P. [Vasculitis and vasculopathy]. *Vaskulity i vaskulopatii*. Yaroslavl, Verkhnyaya Volga, 1999. (in Russ.).

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 неопубликованные 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 материалов.

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 говорящего 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 лишней вводных фраз, лишней 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 терминологию;** для изучения принятой терминологии авторам предлагается использовать реферативные базы данных с выделением из них наиболее употребляемых по теме. Аннотация должна заканчиваться перечнем ключевых слов, которые призваны отражать основное содержание статьи, по возможности, не повторяя термины заглавия, для ключевых слов следует использовать термины, которые позволят облегчить и расширить возможность 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 заголовок 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 (включая русский язык и 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-английских 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

Komarovskih E.N., Tkachenko T.P., Karamchakova L.A. [Ethnic aspects of glaucoma in Mongoloids]. J. etnicheskije aspekty glaukomy u mongoloidov. *Glaukoma* [Glaucoma], 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.elibgag.ru. Ссылки приведены в разделе «Архив номеров».

Подписка по странам СНГ и за рубежом: 000 «Информнаука», Россия, 125190, г. Москва, ул. Усевича, 20.

Тел.: +7 (495) 7873873, (499) 1554342, факс +7 (499) 1525481, e-mail: alfimov@viniti.ru, www.informnauka.com

Подписной индекс – 84205

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, Модии СС, Лехманн Р, Холланд ЕЖ. Катарактальная 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. *Inf lammation*. 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)

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

Интерферон альфа-2b + дифенгидрамин
капли глазные

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

- лечение герпетических поражений глаз и аденовирусных инфекций глаз
- лечение синдрома сухого глаза
- лечение и профилактика осложнений после эксимерлазерной рефракционной хирургии роговицы
- профилактика герпетической инфекции при кератопластике
- содержит интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный и противоаллергический компонент



Рег. уд. Р N 002902/01

Реклама



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРМ М www.firm.ru

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата
Офтальмоферон® утверждена Минздравсоцразвития РФ (Р N 002902/01-240212)

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полным текстом инструкции по медицинскому применению.

Подписной индекс 84205



Отпуск без рецепта
Информация для специалистов