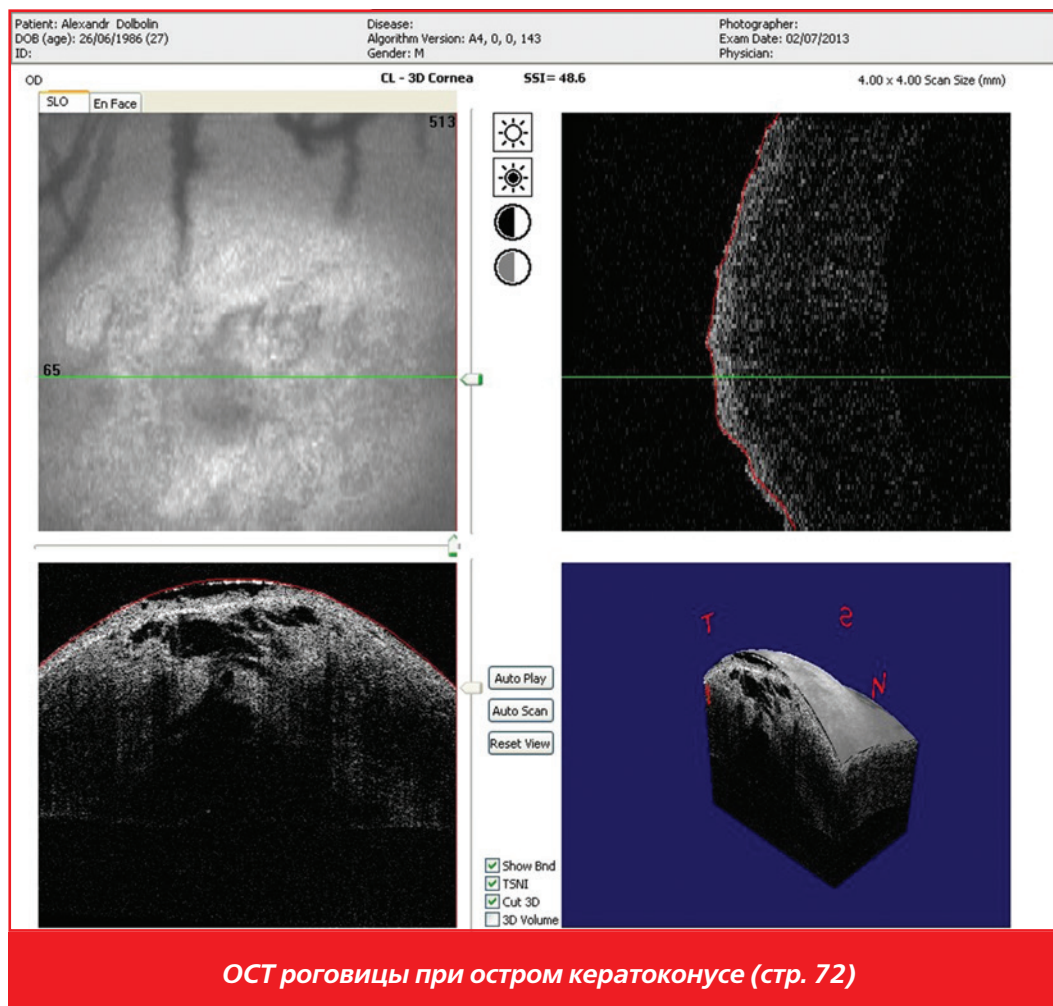




НЕКОТОРЫЕ ПОВЕРХНОСТИ НУЖДАЮТСЯ В ЗАЩИТЕ

Глазная поверхность – одна из них.

Семейство Систейн® включает в себя офтальмологические средства, разработанные специально для облегчения симптомов сухости глаз, а также для защиты, сохранения и улучшения здоровья глазной поверхности¹⁻⁴.

Систейн®



№ ФСЗ 2009/03787
от 18 марта 2009

№ ФСЗ 2009/05172
от 24 сентября 2009

№ ФСЗ 2012/13526
от 27 декабря 2012

№ ФСЗ 2011/10489
от 8 сентября 2011

№ ФСЗ 2012/11762
от 20 марта 2012

ТС № RU Д-US.A946.B.59756
от 6 июня 2013

Больше, чем просто защита

Alcon®

Май 2014, RU14SYSF007
Реклама

1. Кристенсен М.Т., Блекки С.А. Корб Д.Р., и др. Оценка эффективности новых увлажняющих глазных капель. Постер Д692 представлен на ежегодном собрании Ассоциации исследований зрения и офтальмологии, Май 2-6, 2010; Форт Лаудердале, Фл. 2. Лане С, Паух Д.Р., Вебб Д.Р., Кристенсен М.Т., Оценка времени фиксации in vivo нового препарата группы искусственных слез в сравнении с плацебо-контролем. Постер Д923 представлен на ежегодном собрании Ассоциации исследований зрения и офтальмологии. Май 3 -7, 2009; Форт Лаудердале, Фл. 3. Давитт В.О., Блюменштейн М., и др. Эффективность лечения новыми увлажняющими глазными каплями пациентов с синдромом «сухого глаза». Ж. Окул Фармакол. Тер. 2010; 26(4)347-353. 4. Гирилинг Г. и др. Международная рабочая группа по Дисфункции Мейбомиевых желез: Отчет подкомитета по руководству и лечению дисфункции мейбомиевых желез. IOVS 2011;52(4).

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический журнал

Том 11, номер 2 (июнь), 2014 год

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ — РОССИЯ. EDITORIAL BOARD — RUSSIA



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



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



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



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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ. ADVISORY BOARD



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



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



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



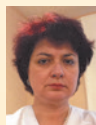
Р.А. Гундорова, профессор (Россия)
R.A. Gundorova, MD (Russia)



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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

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

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

© журнал «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

СОДЕРЖАНИЕ

I. ОБЗОРЫ

Мирзабекова К. А. Возрастная макулярная дегенерация: профилактика и лечение. Обзор	4
Е. В. Довгань Обзор топических форм антимикробных препаратов, применяемых в офтальмологии	10
Майчук Д. Ю. Современные возможности терапевтического лечения аллергических конъюнктивитов. Обзор	19

II. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В. Г. Лихванцева, К. А. Кузьмин, Е. В. Коростелёва, М. В. Соломатина, С. В. Буданова Поиск и идентификация рецепторов тиреоидных гормонов в тканях глаза	27
Ю. А. Белый, А. В. Терещенко, А. В. Шацких, Д. С. Велибекова, А. В. Ревущин Экспериментальное исследование динамики иммуноэкспрессии VEGF-фактора в тканях сетчатки на модели фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки	32
Трубилин В. Н., Подунина Е. Г., Алиева А. Э., Куренков В. В., Жемчугова А. В. Новая диагностическая методика комплексной оценки морфо-функционального состояния мейбомиевых желез — биометрия мейбомиевых желез	39
О. Ю. Яценко Объемно-топографические и структурные изменения мягких тканей вершины орбиты при оптической нейропатии у пациентов с отечным экзофтальмом	48
М. М. Бикбов, В. К. Суркова, И. И. Хуснитдинов, О. И. Оренбуркина, О. В. Чайка Результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием коллагенового биодренажа	55
Э. Н. Эскина, А. В. Зыкова Ранние критерии риска развития глаукомы у пациентов с близорукостью	59
К. Ю. Еременко, В. Ф. Киричук, Л. Е. Федорищева Влияние терагерцового электромагнитного излучения на состояние сердечно-сосудистой системы и орбитальных сосудов при возрастной макулярной дегенерации	64

III. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

И. А. Лоскутов, А. В. Золоторевский, Е. В. Ларионов, К. А. Золоторевский, А. А. Агафонова, А. В. Шипунова Клинический случай лечения острого отека роговицы методом сквозной субтотальной кератопластики. Клинический случай	70
---	----

V. ЧТО? ГДЕ? КОГДА?	86
---------------------	----

VI. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ	88
----------------------	----

CONTENTS

I. REVIEW

K. A. Mirzabekova	
Age-related macular degeneration: prevention and treatment. A review	4
E. V. Dovgan'	
Topical antimicrobial agents in ophthalmology. A review	10
Maychuk D. Yu.	
Modern opportunities of therapeutic treatment of allergic conjunctivitis. A review	19

II. CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

Likhvantseva V. G., Kuzmin K. A., Korosteleva E. V., Solomatina M. V., Budanova S. A.	
Search and identification of thyroid hormones receptors in ocular tissues	27
Yu. A. Belyy, A. V. Tereshchenko, A. V. Shatskikh, D. S. Velibekova, A. V. Revishchin	
Experimental study of VEGF immune expression dynamics in the retina using photoinduced BRVO model	32
Trubilin V. N., Polunina E. G., Alieva A. E., Kurenkov V. V., Zhemchugova A. V.	
A novel method of complex evaluation of meibomian glands morphological and functional state	39
O. Yu. Yatsenko	
Volumetric, topographic and structural changes of orbital apex soft tissues in optic neuropathy caused by edematous exophthalmos	48
M. M. Bikbov, V. K. Surkova, I. I. Khusnitdinov, O. I. Orenburkina, O. V. Chayka	
The outcomes of refractory glaucoma surgery using collagen bio-implant	55
E. N. Eskina, A. V. Zyкова	
Early glaucoma risk factors in myopia	59
K. U. Eremenko, V. F. KirichukI, L. E. Fedorisheva	
The effect of terahertz electromagnetic radiation on cardiovascular system and orbital vessels in age-related macular degeneration	64

III. CASE REPORT

Loskutov I., Zolotorevskiy A., Larionov E., Zolotorevskiy K., Agafonova A., Shipunova A.	
The treatment of acute corneal hydrops by subtotal penetrating keratoplasty. Clinical case	70

V. CONFERENCES	86
-----------------------	-----------

VI. GENERAL INFORMATION	88
--------------------------------	-----------

Возрастная макулярная дегенерация: профилактика и лечение. Обзор



Мирзабекова К. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение Научно-исследовательский институт глазных болезней РАН, Россолимо, д.11А,Б, 119021, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, №2. — С. 4–9

ВМД признана многофакторным заболеванием. Помимо возраста, на возникновение и прогрессирование заболевания влияют световое воздействие, курение, уровень меланина в тканях, дефицит антиоксидантов в рационе. Существенная роль в развитии ВМД отводится сердечно-сосудистым заболеваниям. В центральной зоне сетчатки особенно подвержены повреждению свободными радикалами наружные сегменты фоторецепторов, богатые полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), в частности, докозагексаеновой кислотой (ДГК). Высокая скорость кровотока и значительное парциальное давление кислорода на уровне фоторецепторов в этой зоне сетчатки, прямое действие солнечных лучей способствуют окислительным процессам. Источником свободных радикалов в фоторецепторах и ретинальном пигментном эпителии (РПА) является интенсивный митохондриальный обмен, фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов, фототоксическая активность липофусцина и фотосенсибилизация предшественников гемоглобина или протопорфирина. Окислительный стресс рассматривается как универсальное звено гибели клеток, которое имеет место при некрозе, апоптозе, токсических повреждениях клетки. Система антиоксидантной защиты включает в себя ферментные и неферментные антиоксиданты. К первой группе относятся супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза, каталаза, ко второй — аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, ретинол, каротиноиды. Прием высоких доз специфической антиоксидантной добавки, содержащей аскорбиновую кислоту (500 мг), витамин Е (400 МЕ), β-каротин (15 мг) в сочетании с высокой дозой цинка (80 мг в виде оксида цинка) и 2 мг меди в виде оксида меди, сопровождается 25% снижением частоты развития поздней стадии ВМД. Среди соединений, способных защитить сетчатку от окислительного стресса и развития ВМД, особую роль отводят каротиноидам. Лютеин и зеаксантин, входящие в состав и сетчатки и хрусталика, экранируют синий свет от центральной зоны сетчатки. Кроме того, они способны поглощать голубой свет и подавлять образование свободных радикалов, предотвращая световое разрушение ПНЖК. Обнаружена зависимость между приемом пищевого лютеина и зеаксантина и риском развития поздних стадий ВМД. К наиболее важным из изученных веществ, нехватка которых способствует формированию дистрофических изменений макулы, помимо каротиноидов, относятся омега-3 жирные кислоты (ЖК), а именно, докозагексаеновая кислота (ДГК), которая участвует в качестве ключевого компонента в превращении зрительного пигмента родопсина и необходима для генерации импульса зрительного нерва.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.

Ключевые слова: ВМД, антиоксиданты, лютеин, зеаксантин

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

ENGLISH

Age-related macular degeneration: prevention and treatment. A review

K. A. Mirzabekova

Research Institute of Eye Diseases of Russian Academy of Sciences, 11A,B, Rossolimo St., 119021 Moscow, Russian federation

SUMMARY

Age-related macular degeneration (AMD) is a multifactorial disease. Age, light exposure, smoking, melanin levels and low-antioxidant diet are contributed to AMD development and progression. Cardiovascular disorders are of considerable importance as well. In macula, photoreceptor outer segments that are rich in polyunsaturated fatty acids (FA),

particularly, docosahexaenoic acid (DHA), are susceptible to free radicals damage. High blood flow velocity and oxygen partial pressure as well as direct sunlight exposure induce oxidative processes. The source of free radicals in photoreceptor cells and retinal pigment epithelium (RPE) is an extensive mitochondrial metabolism, photoreceptor outer segments phagocytosis, lipofuscin phototoxic activity and hemoglobin or protoporphyrin precursors photosensitization. Oxidative stress is considered as an universal component of cell death in necrosis, apoptosis and toxic damage. Antioxidant protective system consists of enzymes (superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase) and non-enzymatic factors (ascorbic acid, alpha tocopherol, retinol, carotenoids). Specific antioxidant food supplement containing ascorbic acid (500 mg), vitamin E (400 IU) and beta carotene (15 mg) coupled with zinc (80 mg of zinc oxide) and copper (2 mg of copper oxide) results in 25% decrease in late-stage AMD development rate. Amongst the agents that can protect retina from oxidative stress and AMD development, carotenoids are of special importance. Lutein and zeaxanthin containing in retina and lens screen blue light from central area of the retina. They also absorb blue light and inhibit free radicals generation thus preventing polyunsaturated FA light destruction. Association between lutein and zeaxanthin intake and late-stage AMD risk was revealed. Amongst the most important factors which deficiency favors macular degeneration are omega-3 FAs, i.e., DHA. DHA is the key component of visual pigment rhodopsin transformation. It requires for nerve impulse generation.

Keywords: AMD, antioxidants, lutein, zeaxanthin.

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

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 4–9

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — прогрессирующее заболевание, проявляющее себя хроническим дегенеративным процессом в пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярном слое с последующим вовлечением в процесс фоторецепторов.

Возрастная макулярная дегенерация является одной из наиболее частых причин прогрессирующего снижения зрения, ведущего к потере трудоспособности в зрелом и пожилом возрасте. В развитых странах ВМД, как причина слабовидения, занимает третье место в глазной патологии после катаракты и глаукомы [1, 2, 3].

В России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 человек населения. [3, 4, 5].

Прежде чем перейти к вопросу профилактики и лечения возрастной макулодистрофии (ВМД), следует описать клинические особенности этого заболевания, которые и определяют лечебную тактику.

Существуют многочисленные классификации ВМД [6], однако в практической офтальмологии чаще всего пользуются разделением ВМД на две формы: «сухую» (неэкссудативную) и «влажную» (экссудативную). Около 85% случаев заболевания приходится на долю «сухой» формы ВМД, которая характеризуется наличием на глазном дне друз (мягких, твердых), изменениями в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС) в виде гипопигментаций, мелких очагов атрофии пигментного эпителия, географической атрофии клеток ПЭС и хориокапиллярного слоя в области фовеа.

Экссудативная (неоваскулярная) форма встречается в 10-15% случаев и характеризуется наличием хориоидальной неоваскуляризации, которая, как правило, сопровождается серозной отслойкой нейро- и/или пигментного эпителия сетчатки, кровоизлияниями.

В связи с прогрессирующим характером течения заболевания проблема ранней диагностики и предо-

твращения нарушений зрительных функций, обусловленных ВМД, выступает на первый план.

ВМД признана многофакторным заболеванием. Помимо возраста, на возникновение и прогрессирование заболевания влияют световое воздействие, курение, уровень меланина в тканях, дефицит антиоксидантов в рационе [7, 8, 9].

Существенная роль в развитии ВМД отводится сердечно-сосудистым заболеваниям. По данным некоторых авторов [10] при атеросклерозе риск поражения макулярной области возрастает в 3 раза, а при наличии гипертонической болезни — в 7 раз. Многие исследователи указывают на аутосомно-доминантный тип наследования данной патологии [11].

Среди перечисленных факторов особое внимание уделяется световому воздействию на сетчатку. По выражению М.А. Островского, «природный парадокс зрения состоит в том, что свет, являясь носителем зрительной информации, одновременно выступает как фактор риска. Сочетание света и кислорода — необходимое условие для существования нормального фоторецепторного процесса — одновременно способствует возникновению и развитию в структурах глаза деструктивных фотохимических реакций» [12, 13].

В макуле существуют особые условия для возможного развития окислительного стресса при непосредственном воздействии видимого света на протяжении жизни. В центральной зоне сетчатки особенно подвержены повреждению свободными радикалами наружные сегменты фоторецепторов, богатые полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК), в частности, докозагексаеновой кислотой (ДГК). Высокая скорость кровотока и значительное парциальное давление кислорода на уровне фоторецепторов в этой зоне сетчатки, прямое действие солнечных лучей способст-

вуют окислительным процессам. Источником свободных радикалов в фоторецепторах и ретинальном пигментном эпителии (РПА) является интенсивный митохондриальный обмен, фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов, фототоксическая активность липофусцина и фотосенсибилизация предшественников гемоглобина или протопорфирина [14, 15]. Ведущую роль в фотосенсибилизации отводят липофусцину [16]. Своеобразный биомаркер старения, липофусцин или «пигмент старости», накапливающийся в клетках пигментного эпителия, представляет собой субстанцию из флуоресцирующих (500-750 нм) липопротеиновых агрегатов с желто-зеленым свечением в синем спектре [9]. Основным его источником являются нерасщепленные конечные продукты фагоцитоза наружных сегментов фоторецепторов. Идентификация одного из флуорофоров липофусцина А2Е-цис-ретиная, образующегося в процессе фотолиза, определила роль липофусцина как фототоксического агента [12, 27]. Накапливаясь в цитоплазме клеток пигментного эпителия на протяжении всей жизни, липофусцин способен в условиях длительной экспозиции видимого света (400-700 нм) и высокого парциального давления кислорода в крови (70 мм рт. ст.) образовывать свободные радикалы — токсичные активные формы кислорода и вызывать повреждение клеточных мембран, трансмембранных гликопротеидов, что в итоге может приводить к апоптозу клеток ПЭС, а также запускать механизмы коллагенообразования с утолщением мембраны Бруха, базальной мембраны эндотелия и ишемией сетчатки [15]. В результате окислительных процессов нарушается целостность комплекса фоторецепторов и РПЭ, циклический процесс фагоцитоза и обновления фоторецепторов, и, как следствие, происходит накопление продуктов распада клеток и липофусцина в мембране Бруха с образованием друз [4].

Окислительный стресс рассматривается как универсальное звено гибели клеток, которое имеет место при некрозе, апоптозе, токсических повреждениях клетки. Окислительный стресс действует в течение всей жизни, в нормальных условиях клетки организма имеют многоуровневую систему защиты от опасности фотоповреждения, которая включает в себя: постоянное обновление светочувствительного наружного сегмента фоторецепторной клетки, систему антиоксидантной защиты, систему последовательных оптических фильтров (роговица, хрусталик, макулярный пигмент, меланин).

Ослабление или нарушение одного из звеньев этой сбалансированной системы ведет к дистрофическим изменениям в сетчатке. Так, светофильтры отсекают от сетчатки и ПЭ коротковолновое излучение — ультрафиолетовое и частично синее, причем большую часть этого излучения поглощает хрусталик (в диапазоне 300-400 нм). Желтеющий с возрастом хрусталик поглощает свет в синей области спектра, таким обра-

зом, перед сетчаткой вводится как бы дополнительный, желтый фильтр.

Меланин поглощает прошедшие через сетчатку световые лучи, препятствует их отражению и рассеиванию внутри глаза, уменьшая, таким образом, хроматические aberrации и улучшая остроту зрения. Недостатком меланина в клетках у альбиносов в значительной мере объясняется их высокая чувствительность к фотоповреждению.

Система антиоксидантной защиты [18] включает в себя ферментные и неферментные антиоксиданты. К первой группе относятся супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза, каталаза, ко второй — аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, ретинол, каротиноиды. В условиях покоя 95-97% объема клетки занимают редуцированные формы антиоксидантов.

СОД играет важнейшую роль в антиоксидантной защите практически всех клеток, так или иначе находящихся в контакте с кислородом. В человеческом организме присутствуют несколько типов СОД, две из которых содержат атомы меди и цинка, то есть микроэлементы, которые относятся к числу незаменимых для организма.

Глутатионпероксидаза — ключевой фермент, защищающий мембраны от окислительного повреждения, который катализирует восстановление перекисей липидов в соответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды, и структурно представляет собой селеносодержащий гликопротеин.

Аскорбиновая кислота — наиболее изученный и мощный антиоксидант цитоплазмы и митохондрий клетки. В норме 90% ее общего объема существует в форме аскорбата, который принимает участие в инактивации супероксида, гидроксилрадикала и синглетного кислорода, а также в восстановлении окисленного витамина Е [8].

Обязательный компонент биологических мембран, в частности, мембран фоторецепторов и ПЭ — жирорастворимый витамин Е, обладающий наибольшей антиоксидантной активностью среди разновидностей токоферола. Он предотвращает аутоокисление ПНЖК, связывает и инактивирует синглетный кислород.

Многие исследования посвящены изучению взаимосвязи между антиоксидантным статусом и риском развития ВМД. Так, согласно данным исследования AREDS, прием высоких доз специфической антиоксидантной добавки, содержащей аскорбиновую кислоту (500 мг), витамин Е (400 МЕ), β — каротин (15 мг) в сочетании с высокой дозой цинка (80 мг в виде оксида цинка) и 2 мг меди в виде оксида меди, сопровождается 25% снижением частоты развития поздней стадии ВМД, а риск потери остроты зрения на 3 и более строчек снижается на 19% [8, 13, 19].

Среди соединений, способных защитить сетчатку от окислительного стресса и развития ВМД, особую

роль отводят каротиноидам. Около 50 видов содержатся в определенных фруктах и овощах, придавая им красную, оранжевую и желтую окраски. Каротиноиды в организме не синтезируются. Их поступление в организм напрямую связано с питанием. В сетчатку транспортируются только лютеин и зеаксантин, где они формируют «желтый» макулярный пигмент или макулярный ксантофилл. В желтом пятне сетчатки сконцентрировано до 70% лютеина и зеаксантина от их общего содержания в глазу. В меньших концентрациях они содержатся в сосудистой оболочке глаза, хрусталике и цилиарном теле. Причем, лютеин поступает в организм только с пищей, а зеаксантин как с пищей, так и (в виде мезозеаксантина) может образовываться еще и непосредственно в сетчатке из лютеина.

По данным гистологического исследования макулярные пигменты расположены в слое аксонов фоторецепторов и в меньших концентрациях обнаружены в наружном сегменте фоторецепторов [14].

В результате свет, прежде чем попадает на светочувствительный наружный сегмент фоторецепторов, сначала проходит через желтый пигмент. Лютеин и зеаксантин, входящие в состав и сетчатки и хрусталика, экранируют синий свет от центральной зоны сетчатки. Кроме того, они способны поглощать голубой свет и подавлять образование свободных радикалов, предотвращая световое разрушение ПНЖК.



Количество лютеина и зеаксантина в желтом пятне определяет плотность макулярного пигмента. Большинство исследователей [19-21] оптическую плотность макулярного пигмента (ОПМП) рассматривает как показатель риска развития ВМД. Bone R. с соавт. [20] выявили, что уровень лютеина и зеаксантина в сетчатке у лиц с ВМД примерно на 30% ниже, чем у здоровых лиц, а регулярный прием каротиноидов сопряжен с линейным ростом ОПМП. Этими же авторами было установлено, что регулярный прием каротиноидов сопряжен с линейным ростом ОПМП, который с 40-50 дня достигает максимально возможного индивидуального стабильного уровня. Причем, биодоступность свободной формы лютеина, как обнаружил Norkus E. P. с соавт. [16] на 20% выше по сравнению с эфиром лютеина.

В мультицентровом исследовании Eye Disease Case-Control study, включавшем 356 лиц с ВМД [22], была об-

наружена статистически значимая зависимость между приемом пищевого лютеина и зеаксантина и риском развития поздних стадий ВМД. По их мнению, прием 6 мг лютеина в день снижает риск ВМД на 57%. Схожие данные получены и в других исследованиях [23-25].

К наиболее важным из изученных веществ, нехватка которых способствует формированию дистрофических изменений макулы, помимо каротиноидов, относятся омега-3 жирные кислоты (ЖК), а именно, докозагексаеновая кислота (ДГК), которая участвует в качестве ключевого компонента в превращении зрительного пигмента родопсина и необходима для генерации импульса зрительного нерва. Положительный эффект потребления при ВМД омега-3 ПНЖК, которые присутствуют в большей степени в жирных сортах рыбы, был продемонстрирован в клинических исследованиях [26, 27].

Проследить длительную связь между содержанием омега-3 жирных кислот в рационе питания и развитием ВМД у пожилых людей позволило популяционное и эпидемиологическое исследование Blue Mountain Eye Study [8]. Полученные результаты дали возможность сделать выводы, что снижение риска развития ранней формы ВМД на 40% связано с употреблением в пищу рыбы по крайней мере 1 раз в неделю. По результатам исследования AREDS, употребление в пищу омега-3 ЖК предупреждает риск развития экссудативной формы ВМД на 46% [26].

Выявить симптомы ВМД пациент может самостоятельно с помощью теста с решеткой Амслера. Для подтверждения диагноза, помимо стандартного офтальмологического обследования, необходимо провести диагностику с помощью оптической когерентной томографии, которая позволяет оценить топографию и морфологию макулы и дает возможность выявить структурные изменения на самых ранних стадиях заболевания.

В борьбе с ВМД важную роль играют профилактика и ранняя диагностика заболевания. Профилактика ВМД должна включать в себя отказ от курения, соблюдение здорового образа жизни, снижение индекса массы тела, сбалансированное питание. Экспертным советом ВОЗ с целью профилактики рекомендуется дополнительный прием лютеина не менее 6,0 мг, зеаксантина — 0,5 мг, докозогексаеновой кислоты (ДГК) — 420 мг, эйкозапентаеновой кислоты (ЕРА) — 120 мг. Важно получение достаточного количества микроэлементов, в первую очередь, таких, как цинк — не менее 5 мг в день, селен не менее 20 мг.

При «сухой» форме ВМД лечебные мероприятия направлены на профилактику формирования друз, пигментных миграций и атрофических фокусов.

В настоящее время в РФ зарегистрированы лютеин-содержащие добавки, которые различаются по своему составу, дозировкам и схемам приема, а также лютеин-содержащие комплексы. Одним из подобных БАД является СуперОптик. Его преимущество со-

стоит в увеличенном содержании свободного лютеина (10 мг), зеаксантина (500 мкг), ПНЖК (280 мг). Кроме того, в состав препарата входят мощные антиоксиданты — витамины Е и С, микроэлементы цинк и медь, которые также важны для обеспечения здоровья глаз.

Таким образом, в настоящее время применение со-

четания лютеина и омега-3 ПНЖК занимает ведущее место в профилактике и лечении ВМД.

«СуперОптик» может быть рекомендован как для профилактики, так и для лечения ВМД в составе комплексной терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bressler N.M., Silva J.C., Bressler S.B. et al. Clinicopathologic correlation of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities in age-related macular degeneration. *Retina* 2005; 25:130-42.
2. Hyun H.J., Sohn J.H., Ha D.W. et al. Depletion of intracellular zinc and cooper with TPEN results in apoptosis of cultured human retinal pigment epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42 (2): 460-465.
3. Klein R., Klein B.E., Jensen S.C. et al. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 2001;119 (9): 1354-9.
4. Kiselyova TN, Polunin GS, Budzinskaya MV, Lagutina YM, Vorobyova MV. [Modern approaches to treatment and prevention of macular degeneration] *Russk.med. zhurn.* [Russian Medical Journal] 2007; 2: 78-79. (in Russia).
5. Kim S.R., Nakanishi K., Itagaki Y. et al. Photooxidation of A2-PE, a photoreceptor outer segment fluorophore, and protection by lutein and zeaxanthin. *Exp. Eye Res.* 2006; 82 (5): 828-39.
6. Gass J.D. Choroidal neovascular membranes their visualization and treatment // *Trans.Am.Acad. Ophthal. Otolaryng.* 1973; 77: 310-320.
7. Evans Jr. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration// *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;19 (2): 54.
8. Smirnoff N. Ascorbic acid: metabolism and functions of a multi-facetted molecule// *Current Opinion in Plant Biology* 2000; 3: 229-235.
9. Vinderling J.R., Dielemans I., Bots M.L. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. *The Rotterdam Study Am.J. Opid.* 1995;142 (4): 404-409.
10. Lyle B.J., Mares-Perlman J.A., Klein B.E. et al. Antioxidant intake and risk of incident age-related nuclear cataracts in the Beaver Dam Eye Study. *Am.J. Epidemiol.* 1999;149 (39): 801-809.
11. Claver C. AMD Genetics. Effects of AMD-causing genes worst in smokers and those with poor diets. *Eurotimes* 2012;17 (3): 28.
12. Ostrovskiy MA. [Clinical physiology of vision]. *Klinicheskaya fiziologiya zreniya.* M., 2002. 39 c. — Moscow, 2002. — 39 pp. (in Russia).
13. The Age- Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo- controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta-carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss. *AREDS Report No.8. Arch. Ophthalmol.* 2001;119: 1417-1436.
14. Beatty S., Koh H-H. Henson D., Bouston M. et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 2000;45:115-134.
15. Gottsch J. D, Bynoe L.A., Harlan J.B. et al. Light-induced deposits in Bruch's membrane of protoporphyric mice. *Arch. Ophthalmol.* 1993;111:126-129.
16. Norkus E.P., Norkus K.L., Dharmarajan T.S. et al. Serum lutein response is greater from free lutein than from esterified lutein during 4 weeks of supplementation in healthy adults. *Am Coll Nutr.* 2010;29:575-85.
17. Lamb L.E., Simon J.D. A2E: a component of ocular lipofuscin. *Photochem. Photobiol.* 2004; 79 (2): 127-36.
18. Blokhina O., Virolainen E., Fagerstedt K.V. Antioxidants, Oxidative Damage and Oxygen Deprivation Stress: a Review. *Annals of Botany* 2003; 91: 179-194.
19. Moeller S.M., Parekh N., Tinker L. et al. Associations between intermediate age – related macular degeneration and lutein and zeaxanthin in the Carotenoids in Age – related Eye Disease Study (CAREDS): ancillary study of the Women's Health Initiative.*Arch Ophthalmol.* 2006; 124: 1151-1162.
20. Bone R.A., Landrum J.T., Mayne S.T. et al. Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study.*Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42: 235-240.
21. Delcourt C, Carriere I, Delage M, et al, POLA Study Group. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age – related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: 2329-2335.
22. Seddon J.M., Ajani U.A., Sperduto R.D. Dietary carotenoids, vitamin A, C and E and advanced age-related macular degeneration: Eye Disease case-Control Study Group. *JAVA* 1994; 272: 1413-1420.
23. Richer S., Stiles W., Statkute L. et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry* 2004;75 (4): 216-30.
24. Tan J.S., Wang J.J., Flood V., et al. Dietary antioxidants and the long – term incidence of age – related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2008; 115: 334-341.
25. Zeimer M., Hense H.W., Heimes B. et al. The macular pigment: short- and intermediate – term changes of macular pigment optical density following supplementation with lutein and zeaxanthin and co – antioxidants. *The LUNA Study/Ophthalmologie* 2009;106:29-36.
26. SanGiovanni J. P., Agron E., Clemons T.E. et al. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake inversely associated with 12-year progression to advanced age-related macular degeneration.*Arch Ophthalmol.* 2009;127 (1): 110-112.
27. SanGiovanni J. P., Chew E.Y., Agron E. et al. The relationship of dietary omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intake with incident age-related macular degeneration: AREDS report no. 23. *Arch Ophthalmol.* 2008;126 (9): 1274-1279.

ЗРЕНИЕ ПОД ЗАЩИТОЙ!

1

Замедляет процесс старения глаз

2

Положительно влияет на функцию зрения

3

Защищает глаза от вредного воздействия окружающей среды



СуперОптик — оптимальная комплексная защита зрения благодаря высокому содержанию лютеина



акрихин

Люди заботятся о Людях

всего
1 капсула
в день



БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Обзор топических форм антимикробных препаратов, применяемых в офтальмологии



Е. В. Довгань

АНО Институт клинической фармакологии, ул. Новокиевская, д. 9, оф. 2, г. Смоленск, 214000, Россия
ОГБУЗ Смоленская областная клиническая больница, проспект Гагарина, 27, корпус 7, 2 этаж, отделение
клинической фармакокинетики, г. Смоленск, 214000, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 10–18

Обзор представляет сведения о различных группах антимикробных препаратов — фторхинолонов, аминогликозидов, макролидов, фузидовой кислоты, хлорамфеникола — их эффективности в отношении разнообразных микроорганизмов. Проанализированы данные, полученные различными исследователями. Особое внимание уделено вопросу антибиотикорезистентности возбудителей инфекций в офтальмологии, подробно описана фармакокинетика топических антимикробных препаратов, применяемых в офтальмологии, их безопасность, переносимость. Представлены одобренные в РФ показания к применению топических АМП в офтальмологии. Сделан вывод о том, что с учетом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик, благоприятного профиля безопасности и хорошей переносимости, следует признать, что именно фторхинолоны являются препаратами выбора для эмпирической антимикробной терапии инфекций в офтальмологии.

Ключевые слова: антимикробные препараты в офтальмологии, антибиотикорезистентность, показания, фторхинолоны.

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

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

ENGLISH

Topical antimicrobial agents in ophthalmology. A review

E. V. Dovgan'

Institute of clinical pharmacology, Novokiyevskaya St., 9, of. 2, Smolensk, 214000, Russia; Smolensk regional clinical hospital, Gagarin Avenue, 27, case 7, 2 floor, office of clinical pharmacokinetics, Smolensk, 214000, Russia

SUMMARY

The data on different antimicrobial agents (fluoroquinolones, aminoglycosides, macrolides, fusidic acid, chloramphenicol) and their activity against various microorganisms are reviewed. The findings from different researchers are analyzed. Considerable attention is devoted to the problem of antimicrobial resistance in ophthalmology. Pharmacokinetics of topical antimicrobial agents applied in ophthalmology, their safety and tolerability are described. The indications for topical antimicrobial agents use in ophthalmology approved in Russian Federation are presented. With regard for pharmacokinetics and pharmacodynamics, safety profile and good tolerability, it is concluded that fluoroquinolones are medication of choice for empirical antimicrobial treatment in ophthalmology.

Keywords: antimicrobial medications in ophthalmology, antimicrobial resistance, indications, fluoroquinolones.

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

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 10–18

Инфекции в офтальмологии представляют серьезную проблему, прежде всего, в связи с тем, что отсутствие адекватной терапии может приводить к ухудшению зрения или даже слепоте [1].

На поверхности глаза здорового человека существует целый ряд микроорганизмов-комменсалов, таких как *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* и *Propionibacterium spp.*, которые формируют резидентную флору.

ру, при этом, транзиторную микрофлору поверхности глаза могут формировать практически любые микроорганизмы, обитающие во внешней среде [2]. В отсутствие predisposing факторов данные микроорганизмы находятся на поверхности глаза, не вызывая инфицирования. Однако наличие травмы глаза, наряду со снижением местного или общего иммунитета, может predispose к развитию бактериальной инфекции глаз, в которой важную роль играет как вирулентность микроорганизма, так и его количество [3].

По данным многочисленных исследований наиболее часто поверхностные инфекции глаз вызывают *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, реже — *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella spp.* (более характерно для детей и подростков), *Proteus mirabilis* [4, 5]. Более тяжелые инфекции, приводящие, например, к эндофтальмиту, могут вызывать коагулазонегативные стафилококки (CoNS) и *Bacillus spp.* [6].

В отличие от тяжелых инфекций, легкие поверхностные инфекции глаз склонны к саморазрешению, при этом, применение топических антимикробных препаратов (АМП) способно уменьшить выраженность симптомов, риск распространения инфекции, а также минимизировать вероятность осложнений и частоту реинфицирования [7].

ФТОРХИНОЛОНЫ

Фторхинолоны являются фторированными производными налидиксовой кислоты, которая была открыта в 1962 г. и впоследствии стала прародителем целого класса антимикробных препаратов.

Представители данного класса обладают бактерицидным действием, ингибируя бактериальные ферменты — топоизомеразы II и IV, участвующие в репликации, транскрипции и репарации микробной ДНК, что приводит к нарушению этих процессов и гибели микроорганизма [8].

Спектр антимикробной активности у хинолонов/фторхинолонов зависит от поколения. Так, у представителей I поколения (нефторированные хинолоны: налидиксовая, пипемидовая кислоты) имеется узкий спектр антимикробной активности, включающий в себя грам(-) микроорганизмы, относящиеся преимущественно к семейству *Enterobacteriaceae*, в связи с этим, данные препараты использовались для лечения неосложненной инфекции мочевых путей. У хинолонов II поколения (фторхинолоны: цiproфлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин) более высокая активность против грам(-) микроорганизмов (например, цiproфлоксацин наиболее активный *in vitro* фторхинолон в отношении *P. aeruginosa*), а также клинически значимая активность против грам(+) микроорганизмов (например, *S. aureus*) [9]. Следует отметить, что офлоксацин обладает высокой активностью против *Chlamydia trachomatis* [10].

Для представителей III поколения (левофлоксацин, спарфлоксацин) характерна высокая активность против грам(-) и грам(+) микроорганизмов, включая стафилококки и пневмококки. Следует отметить, что данные препараты обладают высокой активностью против «атипичных» возбудителей — хламидий, микоплазм и легионелл [11]. Представители IV поколения (моксифлоксацин, гатифлоксацин) характеризуются высокой активностью против грам(+), грам(-) микроорганизмов, анаэробов и атипичных возбудителей [12]. Несмотря на более широкий спектр антимикробной активности по сравнению с фторхинолонами II поколения, эти препараты менее активны против представителей *Pseudomonas spp.* относительно цiproфлоксацина.

АМИНОГЛИКОЗИДЫ

История применения аминогликозидов насчитывает 70 лет и ведет свой отсчет с 1944 г., когда был открыт первый представитель этого класса АМП — стрептомицин, позднее — препараты, которые широко применяются в клинической практике и по сей день — гентамицин (1963 г.), тобрамицин (1967 г.), амикацин (1972 г.) и нетилмицин (1976 г.) [13].

Препараты, относящиеся к классу аминогликозидов, ингибируют синтез белка, связываясь с 30S и 50S субъединицами рРНК бактериальных рибосом, оказывая бактерицидный эффект. Спектр антимикробной активности включает в себя грам(+) и грам(-) микроорганизмы. Например, аминогликозиды обладают высокой активностью против стафилококков (за исключением MRSA — метициллин-резистентный золотистый стафилококк), представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, и др.), грам(-) палочек (*Pseudomonas aeruginosa*), но при этом, не активны в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, хламидий, микоплазм и анаэробных микроорганизмов [14].

МАКРОЛИДЫ

Макролиды используются в клинической практике более 50 лет, первым представителем данного класса был эритромицин, открытый в 1952 г. [15]. Традиционно макролиды, в зависимости от химической структуры, подразделяются на 14-членные (эритромицин, кларитромицин), 15-членные или азалиды (азитромицин) и 16-членные (джозамицин, спирамицин).

Макролиды обладают бактериостатическим эффектом (в ряде случаев могут оказывать бактерицидный эффект), реализующимся за счет ингибирования рибосомальных субъединиц бактерий, что сопровождается нарушением синтеза белка. На сегодняшний день в России из макролидов для местного применения в офтальмологии доступен только азитромицин. Результаты первых клинических исследований применения азитромицина в форме глазных капель были

опубликованы в 2007 г. [16-18].

Следует отметить, что препарат обладает более узким спектром активности по сравнению с «новыми» фторхинолонами (левофлоксацин, моксифлоксацин). Так, азитромицин высокоактивен против грам(+) кокков — пневмококков, стафилококков (за исключением MRSA), стрептококков, хламидий, микоплазм и легионелл, при этом активность препарата в отношении *H. influenzae* является невысокой [19], а представители семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* обладают природной устойчивостью к азитромицину [20].

ФУЗИДОВАЯ КИСЛОТА

Фузидовая кислота была открыта в 1962 г. и в течение длительного времени использовалась как альтернатива пенициллину при лечении стафилококковых инфекций [21]. Препарат является ингибитором синтеза белка и обладает бактериостатическим действием [21]. Спектр антимикробной активности узкий и включает в себя грам(+) микроорганизмы — *Staphylococcus spp.* (включая MRSA), *Streptococcus spp.* и *Corynebacterium spp.*, но большинство грам(-) микроорганизмов устойчивы к препарату [22]. Кроме того, препарат не обладает активностью против «атипичных» микроорганизмов.

ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Первые публикации в медицинской литературе, посвященные применению хлорамфеникола в клинической практике, относятся к концу 40-х годов XX века [23], а спустя десятилетие, топические формы препарата стали активно применять в офтальмологии для лечения поверхностных инфекций глаз [24].

Хлорамфеникол обладает бактериостатическим действием за счет ингибирования пептидилтрансферазы бактериальных рибосом, что приводит к нарушению синтеза белка [14]. Препарат обладает широким спектром антимикробной активности, включающим грам(+), грам(-) и ряд анаэробных микроорганизмов, однако в связи с ростом антибиотикорезистентности и неблагоприятным профилем безопасности [25], в развитых странах препарат в настоящее время используется редко [14].

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Уровень устойчивости микроорганизмов к АМП является одним из факторов, ограничивающих их применение для лечения инфекционных заболеваний. Данные различных микробиологических исследований свидетельствуют о том, что рост устойчивости к АМП характерен для большого числа различных патогенов [6]. Например, во многих странах мира отмечается рост уровня резистентности к АМП различ-

ных классов возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей (*S. pneumoniae* и *H. influenzae*), инфекций мочевыводящих путей (уропатогенная *Escherichia coli*) и т.д. Рост уровня антибиотикорезистентности возбудителей инфекций глаз идет параллельно с ростом устойчивости к АМП в популяции в целом, что приводит к уменьшению количества препаратов, которые могут быть использованы для лечения инфекций в офтальмологии [26].

Необходимо отметить, что применительно к антибиотикорезистентности возбудителей инфекций глаз есть определенные особенности. Так, критерии интерпретации чувствительности, разработанные CLSI (Институт клинических и лабораторных стандартов, США), базируются на концентрациях АМП в плазме крови, спинномозговой жидкости, и их использование для топических АМП является не совсем оправданным [6]. Наряду с этим, у топических АМП есть и ряд других особенностей. С одной стороны, они создают высокие концентрации на поверхности глаза, превышающие величину минимальной подавляющей концентрации (МПК) многих патогенов, а с другой, эти высокие концентрации могут быстро уменьшаться за счет разбавления АМП слезой, что затрудняет проведение фармакокинетических исследований [27]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для решения вопроса о клинической значимости феномена антибиотикорезистентности, выявляемого *in vitro*, для топических АМП. Следует отметить, что работа в данном направлении ведется, и в марте 2014 г. Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST) опубликованы критерии интерпретации чувствительности для топических АМП [28].

Несмотря на несовершенство существующих критериев CLSI, накоплено большое число данных о клинической неэффективности терапии при наличии у штамма устойчивости к АМП, определяемой *in vitro*. В связи с этим, чувствительность патогенов *in vitro* к топическим АМП большинством экспертов рассматривается в качестве важного предиктора эффективности терапии [29].

К сожалению, в литературе опубликовано небольшое количество работ, посвященных изучению антибиотикорезистентности патогенов в офтальмологии. В таблице 1 представлены сводные данные по чувствительности к АМП грам(+) и грам(-) микроорганизмов, выделенных от пациентов с инфекционными заболеваниями глаз.

В отношении грам(+) микроорганизмов *in vitro* наиболее активными препаратами являются левофлоксацин, моксифлоксацин, гентамицин и хлорамфеникол. Против грам(-) патогенов высокую активность сохраняют левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин (табл. 1). Следует отметить высокий уровень устойчиво-

 **СИГНИЦЕФ®**
левофлоксацин 0,5%

ТОЧНО
В ЦЕЛЬ



КУРС ЛЕЧЕНИЯ 5 ДНЕЙ

СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ
ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ


SENTISS
Ясный взгляд на будущее

Таблица 1. Чувствительность грам (+) и грам (-) микроорганизмов, выделенных от пациентов с инфекционными заболеваниями глаз, %

Автор, год	Ципро		Лево		Офло		Мокси		Тобр		Гент		Хлорам		Ссылка
	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	Гр (+)	Гр (-)	
Abdulla, 2013	76,8	-	-	-	-	-	86,3	100	84,5	100	86,7	80	81,7	75	[30]
Orlans, 2011	85,4	99	-	-	-	-	-	-	-	-	87,2	100	92,7	38,6	[31]
Zhang, 2008	55,6	73,9	78,6	93,3	71	89,8	-	-	58,1	80,7	-	-	-	-	[32]
Graves, 2001	82	95	98	99	92	96	-	-	-	-	-	-	-	-	[33]

сти грам(-) микроорганизмов к хлорамфениколу, который по данным ряда исследований превышает 25%.

По данным исследования, в котором изучали чувствительность стрептококков, выделенных в 1990-2001 гг. у пациентов с кератитом и эндофтальмитом, величина МПК90 (минимальная подавляющая концентрация для 90% штаммов) для *S. pneumoniae* у левофлоксацина, офлоксацина и ципрофлоксацина составляла 1, 5 и 3 мкг/мл, соответственно. Следует отметить, что к левофлоксацину сохраняли чувствительность 100% нечувствительных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* [34]. Наряду с этим, левофлоксацин был наиболее активным препаратом в отношении *S. viridians* [34].

В крупномасштабном исследовании (1230 штаммов) сравнивали активность левофлоксацина и ципрофлоксацина в отношении *S. aureus*, выделенного от пациентов с кератитом и конъюнктивитом. Установлено, что среди штаммов *S. aureus*, чувствительных к метициллину (MSSA), уровень резистентности к ципрофлоксацину и левофлоксацину составлял 11,9% и 4,7%, соответственно ($P = 0,05$). При этом, 95,7% штаммов MRSA были резистентны к ципрофлоксацину, а 82,1% — к левофлоксацину ($P = 0,04$) [26].

В ходе исследования, проведенного учеными из Австрии, оценивали активность АМП в отношении микроорганизмов, выделенных от пациентов с инфекционными заболеваниями глаз ($n = 454$) [35]. Фторхинолоны были высокоактивны против грам(-) микроорганизмов, однако в отношении грам(+) микроорганизмов (включая коагулазонегативные стафилококки и *S. viridans*) их активность была несколько ниже. Напротив, бацитрацин и хлорамфеникол продемонстрировали более высокую активность в отношении грам(+) микроорганизмов. По активности *in vitro* относительно всех выделенных микроорганизмов АМП расположились следующим образом (по убыванию активности): хлорамфеникол, ципрофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, бацитрацин, тетрациклин, неомицин, эритромицин, тобрамицин и гентамицин, при этом, ни один из протестированных препаратов не был активен в отношении 100% выделенных микроорганизмов [35].

Обращают на себя внимание результаты крупномасштабной проспективной программы TRUST, проводившейся в США. Было показано, что наиболее активными АМП против MSSA были аминогликозиды и фторхинолоны. Так, к тобрамицину оказались чувствительны 92,7% штаммов, 81,1% штаммов сохраняли чувствительность к левофлоксацину, моксифлоксацину и гатифлоксацину, а к ципрофлоксацину были чувствительны 79,9% штаммов [36]. При этом наименее активным препаратом против MSSA оказался азитромицин, к которому оказались резистентны 45,7% выделенных штаммов. Было показано, что 100% выделенных штаммов *S. pneumoniae* сохраняли чувствительность к левофлоксацину, моксифлоксацину и гатифлоксацину, а к ципрофлоксацину были чувствительны 89,8% штаммов. Наиболее высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* выявлен у тобрамицина (65,3%) и азитромицина (22,4%) [36]. В ходе данной программы также установлено, что 100% и 99,7% штаммов *H. influenzae* чувствительны к тобрамицину и, соответственно, к вышеперечисленным фторхинолонам [36].

По данным исследования, проведенного в 10 европейских клиниках в 2001-2002 гг., среди таких возбудителей как *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, MSSA и представителей семейства *Enterobacteriaceae* уровень устойчивости к АМП был относительно невысоким. Напротив, коагулазонегативные стафилококки, MRSA и *P. aeruginosa* оказались наиболее проблемными возбудителями с высоким уровнем резистентности к АМП (табл. 2).

В работе Duggirala и соавт. было показано, что гатифлоксацин и моксифлоксацин сохраняли более высокую активность против грам(+) возбудителей при кератите и эндофтальмите, устойчивых к ципрофлоксацину по сравнению с фторхинолонами II и III поколений [38]. Однако следует отметить, что по активности *in vitro* против грам(-) микроорганизмов, резистентных к ципрофлоксацину, гатифлоксацин и моксифлоксацин не отличались от фторхинолонов II и III поколений [38]. Авторы данной работы делают вывод о том, что фторхинолоны IV поколения могут иметь преимущества перед представителями II и III поколений лишь при лечении инфекционных заболеваний, вызванных грам(+) микроорганизмами, а для лечения

заболеваний, вызванных грам(-) возбудителями, препаратом выбора остается ципрофлоксацин.

Данные о высокой активности фторхинолонов в отношении *S.aureus* подтверждены также в исследовании отечественных ученых [39]. Оказалось, что 100% выделенных штаммов чувствительны к левофлоксацину, ципрофлоксацину, азитромицину и гентамицину, при этом среди топических АМП наиболее высокий уровень устойчивости был выявлен у хлорамфеникола (16,7% резистентных штаммов *S.aureus*) [39].

ФАРМАКОКИНЕТИКА ТОПИЧЕСКИХ АМП, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Наряду с фармакодинамическими характеристиками, важно учитывать и фармакокинетические особенности АМП, ведь именно от них зависит режим дозирования препарата и возможность его применения для лечения той или иной инфекции [6].

В исследовании с участием 52 пациентов, которым проводили удаление катаракты, изучали концентрации АМП в водянистой влаге после использования капель гатифлоксацина (0,3% раствор), моксифлоксацина (0,5%) и ципрофлоксацина (0,3%) [40]. Препараты инстиллировали 4 раза в сутки в течение 3 дней перед операцией. В день операции капли использовали 3 раза с интервалом 15 минут, последнее введение было за 1 час до операции. Во время операции средние концентрации АМП составляли 0,63 мкг/мл для гатифлоксацина, 1,31 мкг/мл для моксифлоксацина и 0,15 мкг/мл — ципрофлоксацина [40].

В исследовании Koch и соавт. с аналогичным дизайном было выявлено, что после четырехкратного использования капель с левофлоксацином (0,5%) и офлоксацином (0,3%) (за 60, 45, 30 и 15 минут до операции) средние концентрации АМП в водянистой влаге в начале операции составляли 1,14 мкг/мл и 0,62 мкг/мл, соответственно ($p = 0,0008$) [41].

В рандомизированном двойном-слепом исследовании принимали участие 27 пациентов, которым планировали проведение витрэктомии. Пациенты получали офлоксацин (0,3%) или моксифлоксацин (0,5%) каждые 10 минут в течение 1 часа перед операцией [42]. Было показано, что концентрации моксифлоксацина в водянистой влаге и стекловидном теле составляли 1,58 мкг/мл и 0,23 мкг/мл, соответственно, при этом концентрация офлоксацина была достоверно ниже — 0,82 мкг/мл и 0,18 мкг/мл, соответственно [42].

Представляет интерес исследование Holland и соавт., в котором оценивали концентрации левофлоксацина и гатифлоксацина в тканях роговицы и водянистой влаге [43]. Оказалось, что левофлоксацин создает более высокие концентрации (разница статистически достоверна) в тканях роговицы ($64,8 \pm 123,4$ мкг/г) и водянистой влаге ($0,976 \pm 2,215$ мкг/мл) по сравнению с гатифлоксацином ($7,0 \pm 9,3$ мкг/г и $0,0523 \pm 0,143$).

Таблица 2. Резистентность к АМП микроорганизмов, выделенных от пациентов с инфекционными заболеваниями глаз, % [37]

Микроорганизм	Гати	Ципро	Офло	Гент	Хлор
<i>H. influenzae</i>	0	0	0	0	1,2
<i>S. pneumoniae</i>	0	1,4	0	94,3	7,1
MSSA	0,8	2,4	1,6	1,6	1,6
<i>Enterobacteriaceae</i>	3,4	5,1	5,1	8,5	18,6
<i>P. aeruginosa</i>	13,2	10,5	13,2	10,5	100
CoNS	2,1	31,3	31,3	18,8	20,8
MRSA	57,1	91,4	91,4	37,1	2,9

В двойном-слепом проспективном исследовании изучали концентрации фторхинолонов II поколения — ципрофлоксацина и норфлоксацина в водянистой влаге после однократного местного применения [44]. Было показано, что средняя концентрация ципрофлоксацина составляла 220 нг/мл, а норфлоксацина — 140 нг/мл ($p = 0,112$).

Исследование Diamond и соавт. посвящено изучению способности ципрофлоксацина, норфлоксацина и офлоксацина (0,3% растворы) проникать в роговицу [45]. В данной работе принимали участие 12 пациентов, которым проводили пересадку роговицы. Перед операцией им закапывали по 4 капли АМП. Было показано, что офлоксацин создает достоверно более высокие концентрации в роговице (среднее геометрическое 0,81 мг/кг), чем ципрофлоксацин (0,6 мг/кг) и норфлоксацин (0,54 мг/кг).

В крупномасштабном исследовании с участием 122 пациентов показано, что после однократного применения хлорамфеникол в виде геля и суспензии в жидкости передней камеры глаза создает концентрации, равные $0,13 \pm 0,14$ мкг/мл и $0,23 \pm 0,21$ мкг/мл, соответственно [46], что значительно меньше, по сравнению с концентрациями, создаваемыми большинством фторхинолонов при местном применении.

Представляют интерес результаты исследования Torkildsen и соавт., в котором после однократного применения глазных капель азитромицина (1% раствор) и моксифлоксацина (0,5% раствор) изучали их концентрации в конъюнктиве здоровых добровольцев [47]. Оказалось, что средние концентрации азитромицина через 30 минут, 2, 12 и 24 часа составляли 131, 59, 48 и 32 мкг/г, соответственно. При этом средние концентрации моксифлоксацина в конъюнктиве, измеренные в аналогичные промежутки времени, были значительно меньше и составляли 1,92, 3,77, 0,02 и 0,01 мкг/г [47].

Таким образом, данные опубликованных исследований свидетельствуют о том, что фторхинолоны III, IV поколений и азитромицин создают наиболее высокие концентрации в структурах глаза по сравнению с АМП других классов, и с этой точки зрения их применение является более предпочтительным.

Таблица 3. Одобренные в РФ показания к применению топических АМП в офтальмологии (по данным инструкций по медицинскому применению ЛС, размещенных на сайте Государственного реестра лекарственных средств)

МНН	Торговое название	Показания	Возрастные ограничения
Фторхинолоны			
Норфлоксацин	Нормакс	Конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, корнеальная язва, блефарит, блефароконъюнктивит, трахома, профилактика глазных инфекций после удаления инородного тела из роговицы или конъюнктивы, после повреждения химическими или физическими средствами, до и после хирургических вмешательств	С 18 лет
Ципрофлоксацин	Ципромед	Острый и подострый конъюнктивит, кератит, передний увеит, блефарит и другие воспалительные заболевания век, дакриоцистит, профилактика и лечение инфекционных осложнений после ранения глаза и его придатков и при операциях на глазном яблоке	С 1 года
	Ципролет	Острый и подострый конъюнктивит, блефароконъюнктивит, блефарит, бактериальная язва роговицы, бактериальный кератит и кератоконъюнктивит, хронический дакриоцистит и мейбомит, предоперационная профилактика в офтальмохирургии, лечение послеоперационных инфекционных осложнений, лечение и профилактика инфекционных осложнений глаз после травм и попадания инородных тел	С 1 года
	Цилоксан	Бактериальная язва роговицы, конъюнктивит, пред- и послеоперационная профилактика инфекционных осложнений в офтальмохирургии	С 1 года
Ломефлоксацин	Лофокс	Бактериальные инфекции переднего отдела глаза (конъюнктивит, блефарит, блефароконъюнктивит, в т. ч. хламидийной этиологии)	С 18 лет
Офлоксацин	Данцил	Инфекционные заболевания придаточного аппарата глаза и переднего отрезка глаза, вызванные чувствительными к офлоксацину микроорганизмами, профилактика инфекций в офтальмохирургии	С 1 года
	Унифлокс	Бактериальная язва роговицы, конъюнктивит, блефарит, дакриоцистит, кератит, хламидийные инфекции глаз, профилактика инфекционных осложнений в послеоперационном периоде после хирургических вмешательств по поводу удаления инородного тела и травмы глаз	С 18 лет
Левифлоксацин	Сигницеф	Лечение инфекций придаточного аппарата глаза и переднего отрезка глаза, вызванных чувствительной к левифлоксацину флорой, профилактика осложнений после хирургических и лазерных операций на глазу	С 1 года
Моксифлоксацин	Вигамокс	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами	С 1 года
Гатифлоксацин	Зимар	Лечение бактериальных конъюнктивитов, вызванных чувствительными к препарату возбудителями	С 1 года
Аминогликозиды			
Гентамицин	Гентамицин-Ферейн	Блефарит, блефароконъюнктивит, дакриоцистит, конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, мейбомит	С 1 года
Тобрамицин	Тобрекс 2Х	Блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератит, иридоциклит, профилактика послеоперационных инфекций	С 1 года
	Тобропт	Блефарит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, блефароконъюнктивит, кератит, эндофтальмит, дакриоцистит, мейбомит (ячмень), профилактика послеоперационных инфекционных осложнений в офтальмологии	С 18 лет
	Дилатерол	Блефарит, блефароконъюнктивит, дакриоцистит, мейбомит, конъюнктивит, кератоконъюнктивит, кератит, эндофтальмит, иридоциклит, профилактика инфекционных осложнений после офтальмологических оперативных вмешательств	С 2 месяцев
Макролиды			
Азитромицин	Азидроп	Конъюнктивит, вызванный чувствительными к препарату возбудителями, в том числе, <i>Chlamydia trachomatis</i>	С 1 года
Препараты других групп			
Фузидовая кислота	Фуциталмик	Конъюнктивит, блефарит, кератит, дакриоцистит	С рождения
Хлорамфеникол	Левомецетин	Профилактика и лечение инфекционных заболеваний глаз: конъюнктивит, блефарит, кератит	С 1 месяца

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТОПИЧЕСКИХ АМП

Не менее важной характеристикой любого лекарственного средства является его переносимость и безопасность. Как правило, большинство топических АМП, применяемых в офтальмологии, хорошо переносятся, а нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при их использовании носят местный характер и не представляют угрозы для жизни и здоровья [14]. Однако при использовании топических форм хлорамфеникола крайне редко возможно развитие тяжелых НЛР, таких как апластическая анемия, приводящая к летальному исходу [48, 49]. В ряде случаев могут возникать аллергические реакции, проявляющиеся гиперемией, зудом и отеком конъюнктивы. Тяжелые аллергические реакции, включая анафилактический шок, при применении топических АМП возникают крайне редко [50]. Помимо этого, в редких случаях при использовании фторхинолонов может возникать головная боль и изменение вкуса.

Аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин) могут вызывать местные токсические и аллергические реакции, зуд и гиперемия век, отек конъюнктивы, грибковые язвы роговицы, неспецифические конъюнктивиты.

Следует отметить, что в последнее время опубликован ряд работ, посвященных изучению цитотоксичности различных АМП, которая может предопределять развитие ряда НЛР. Так, в исследовании Tsai (2010) с использованием культуры клеток эпителия роговицы человека продемонстрировано, что левофлоксацин и офлоксацин обладают наименьшей цитотоксичностью по сравнению с ципрофлоксацином, гентамицином, гатифлоксацином и моксифлоксацином [51]. Аналогичные данные получены Ayaki и соавт. (2012) [52]. С использованием культуры клеток эпителия роговицы кролика установлено, что наиболее токсичными из топических АМП, не содержащих в своем составе бензалкония хлорид, являются моксифлоксацин и тосуфлоксацин, при этом по степени уменьшения токсичности изученные препараты расположились в следующем порядке: моксифлоксацин = тосуфлоксацин > левофлоксацин = норфлоксацин = дибекацин > цефменоксим [52]. Таким образом, по данным ряда недавно опубликованных исследований фторхинолоны обладают различной цитотоксичностью, при этом минимальными негативными эффектами обладают ле-

вофлоксацин и офлоксацин, а наибольшей — моксифлоксацин и тосуфлоксацин. Однако для выявления клинической значимости данного лабораторного феномена требуется проведение дополнительных исследований.

С точки зрения практикующего врача, необходимо учитывать различия в зарегистрированных показаниях к применению различных топических АМП, при этом следует ориентироваться на инструкцию по медицинскому применению препарата. В настоящее время инструкции большинства зарегистрированных в РФ лекарственных средств доступны на сайте Государственного реестра лекарственных средств (в сети Интернет по адресу: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

У различных представителей одного класса АМП показания могут значительно различаться. Так у фторхинолонов II и III поколений круг зарегистрированных в РФ показаний является довольно широким и включает в себя лечение поверхностных и глубоких инфекционных заболеваний глаза, периоперационную антибиотикопрофилактику и т.д. Напротив, у таких препаратов как моксифлоксацин (Вигамокс) и гатифлоксацин (Зимар) на сегодняшний день зарегистрировано единственное показание к применению — лечение бактериальных конъюнктивитов, вызванных чувствительными к препарату возбудителями (табл. 3). Также в РФ зарегистрировано большое количество дженериков топических АМП, при этом их инструкции довольно часто отличаются от инструкций оригинальных препаратов (табл. 3). Например, у препарата тобрамицин, в зависимости от торгового названия, отличаются спектр показаний для применения и возрастные ограничения, так, препарат с торговым названием Тобрекс 2Х можно применять у детей с 1 года, а Тобропт — лишь с 18 лет. Все это необходимо учитывать, выбирая АМП для лечения какой-либо инфекции в офтальмологии.

В настоящее время в Российской Федерации доступно большое количество антимикробных препаратов для местного применения в офтальмологии, которые составляют основу эмпирической терапии инфекционной патологии глаз. Учитывая фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость, следует признать, что именно фторхинолоны являются препаратами выбора для эмпирической антимикробной терапии инфекций в офтальмологии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Snyder RW, Glasser DB. Antibiotic therapy for ocular infection. *West J Med* 1994; 161:579-584.
2. Sharma S. Diagnosis of infectious diseases of the eye. *Eye (Lond)* 2012; 26:177-184.
3. Pearlman E, Sun Y, Roy S, Karmakar M, Hise AG, Szczotka-Flynn L, et al. Host defense at the ocular surface. *Int Rev Immunol* 2013; 32:4-18.
4. Bremond-Gignac D, Mariani-Kurkdjian P, Beresniak A, El Fekih L, Bhagat Y, Pouliquen P, et al. Efficacy and safety of azithromycin 1.5% eye drops for purulent bacterial conjunctivitis in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*; 2010; 29:222-226.
5. Schwab IR, Friedlaender M, McCulley J, Lichtenstein SJ, Moran CT. A phase III clinical trial of 0.5% levofloxacin ophthalmic solution versus 0.3% ofloxacin ophthalmic solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. *Ophthalmology* 2003; 110:457-465.
6. Bertino JS, Jr. Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: the role of current and future antibiotics. *Clin Ophthalmol* 2009; 3:507-521.

7. Sheikh A, Hurwitz B. Topical antibiotics for acute bacterial conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis update. *Br J Gen Pract* 2005; 55:962-964.
8. Sharma PC, Jain A, Jain S. Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm* 2009; 66:587-604.
9. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2:378-424.
10. Nicolau D, Quintiliani R, Nightingale CH. Ofloxacin vs ciprofloxacin: a comparison. *Conn Med* 1992; 56:261-263.
11. Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 1996; 23 Suppl 1: S19-24.
12. Krasemann C, Meyer J, Tillotson G. Evaluation of the clinical microbiology profile of moxifloxacin. *Clin Infect Dis* 2001; 32 Suppl 1: S51-63.
13. Begg EJ, Barclay ML. Aminoglycosides--50 years on. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39:597-603.
14. Bremond-Gignac D, Chiambaretta F, Milazzo S. A European perspective on topical ophthalmic antibiotics: current and evolving options. *Ophthalmol Eye Dis*, 2011; 3:29-43.
15. Lode H, Borner K, Koeppel P, Schaberg T. Azithromycin--review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 Suppl:1-8.
16. Cochereau I, Meddeb-Ouertani A, Khairallah M, Amraoui A, Zaghloul K, Pop M, et al. 3-day treatment with azithromycin 1.5% eye drops versus 7-day treatment with tobramycin 0.3% for purulent bacterial conjunctivitis: multicentre, randomised and controlled trial in adults and children. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:465-469.
17. Cochereau I, Goldschmidt P, Goepgoui A, Afghani T, Delval L, Pouliquen P, et al. Efficacy and safety of short duration azithromycin eye drops versus azithromycin single oral dose for the treatment of trachoma in children: a randomised, controlled, double-masked clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:667-672.
18. Protzko E, Bowman L, Abelson M, Shapiro A. Phase 3 safety comparisons for 1.0% azithromycin in polymeric mucoadhesive eye drops versus 0.3% tobramycin eye drops for bacterial conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:3425-3429.
19. EUCAST. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. In; 2014.
20. Williams JD. Spectrum of activity of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10:813-820.
21. McIntosh HW, Seraglia M. Clinical Experience with Fusidic Acid. *Can Med Assoc J* 1963; 89:1245-1246.
22. Leclercq R, Bismuth R, Casin I, Cavallo JD, Croize J, Felten A, et al. In vitro activity of fusidic acid against streptococci isolated from skin and soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:27-29.
23. Smadel JE, Leon AP, et al. Chloramphenicol in the treatment of patients with typhus fever. *Proc Soc Exp Biol Med* 1948; 68:12-19.
24. Sorsby A, Ungar J, Crick RP. Aureomycin, chloramphenicol, and terramycin in ophthalmology. *Br Med J* 1953; 2:301-304.
25. Phillips CI. Systematic risks from chloramphenicol eye drops. *Br J Gen Pract*, 2010; 60:134.
26. Marangon FB, Miller D, Muallem MS, Romano AC, Alfonso EC. Ciprofloxacin and levofloxacin resistance among methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* isolates from keratitis and conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:453-458.
27. Valardo PE. Antimicrobial resistance and susceptibility testing: an evergreen topic. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:1-4.
28. EUCAST. Breakpoints for topical use of antimicrobial agents: EUCAST Guidance Document In; 2014.
29. Sharma S. Antibiotic resistance in ocular bacterial pathogens. *Indian J Med Microbiol* 2011; 29:218-222.
30. Essa Abdullah F, Irfan Khan M, Waheed S. Current pattern of antibiotic resistance of clinical isolates among conjunctival swabs. *Pak J Med Sci*; 2013; 29:81-84.
31. Orlans HO, Hornby SJ, Bowler IC. In vitro antibiotic susceptibility patterns of bacterial keratitis isolates in Oxford, UK: a 10-year review. *Eye (Lond)*, 2011; 25:489-493.
32. Zhang C, Liang Y, Deng S, Wang Z, Li R, Sun X. Distribution of bacterial keratitis and emerging resistance to antibiotics in China from 2001 to 2004. *Clin Ophthalmol* 2008; 2:575-579.
33. Graves A, Henry M, O'Brien TP, Hwang DG, Van Buskirk A, Trousdale MD. In vitro susceptibilities of bacterial ocular isolates to fluoroquinolones. *Cornea* 2001; 20:301-305.
34. Miller D, Alfonso EC. Comparative in vitro activity of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin against ocular streptococcal isolates. *Cornea* 2004; 23:289-293.
35. Egger SF, Ruckhofer J, Alzner E, Hell M, Hitzl W, Huber-Spitzy V, Grabner G. In vitro susceptibilities to topical antibiotics of bacteria isolated from the surface of clinically symptomatic eyes. *Ophthalmic Res* 2001; 33:117-120.
36. Asbell PA, Colby KA, Deng S, McDonnell P, Meisler DM, Raizman MB, et al. Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:951-958.
37. Morrissey I, Burnett R, Viljoen L, Robbins M. Surveillance of the susceptibility of ocular bacterial pathogens to the fluoroquinolone gatifloxacin and other antimicrobials in Europe during 2001/2002. *J Infect* 2004; 49:109-114.
38. Duggirala A, Joseph J, Sharma S, Nutheti R, Garg P, Das T. Activity of newer fluoroquinolones against gram-positive and gram-negative bacteria isolated from ocular infections: an in vitro comparison. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55:15-19.
39. T.N. Vorontsova, V.V. Brzhetskii, E.L. Efimova, L.P. Prozornaya, M.V. Mikhailova, Krepkikh EM. [Microflora of a conjunctival cavity and its sensitivity to antibacterial preparations at children in normal and at some inflammatory diseases of eyes]. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. [Ophthalmologic sheets]. 2010; 2:61-65. (in Russ.).
40. Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, Snyder RW, Nedrud C, Stein J, Bloom A. Penetration of topically applied gatifloxacin 0.3%, moxifloxacin 0.5%, and ciprofloxacin 0.3% into the aqueous humor. *Ophthalmology* 2005; 112:466-469.
41. Koch HR, Kulus SC, Roessler M, Ropo A, Geldsetzer K. Corneal penetration of fluoroquinolones: aqueous humor concentrations after topical application of levofloxacin 0.5% and ofloxacin 0.3% eyedrops. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:1377-1385.
42. Lai WW, Chu KO, Chan KP, Choy KW, Wang CC, Tsang CW, Pang CP. Differential aqueous and vitreous concentrations of moxifloxacin and ofloxacin after topical administration one hour before vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:315-318.
43. Holland EJ, McCarthy M, Holland S. The ocular penetration of levofloxacin 1.5% and gatifloxacin 0.3% ophthalmic solutions in subjects undergoing corneal transplant surgery. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2955-2960.
44. Leeming JP, Diamond JP, Trigg R, White L, Hoh HB, Easty DL. Ocular penetration of topical ciprofloxacin and norfloxacin drops and their effect upon eyelid flora. *Br J Ophthalmol* 1994; 78:546-548.
45. Diamond JP, White L, Leeming JP, Bing Hoh H, Easty DL. Topical 0.3% ciprofloxacin, norfloxacin, and ofloxacin in treatment of bacterial keratitis: a new method for comparative evaluation of ocular drug penetration. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:606-609.
46. Cagini C, Piccinelli F, Lupidi M, Messina M, Cerqualgia A, Manes S, et al. Ocular penetration of topical antibiotics: study on the penetration of chloramphenicol, tobramycin and netilmicin into the anterior chamber after topical administration. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2013; 41:644-647.
47. Torkildsen G, O'Brien TP. Conjunctival tissue pharmacokinetic properties of topical azithromycin 1% and moxifloxacin 0.5% ophthalmic solutions: a single-dose, randomized, open-label, active-controlled trial in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2008; 30:2005-2014.
48. Fraunfelder FT, Bagby GC, Jr., Kelly DJ. Fatal aplastic anemia following topical administration of ophthalmic chloramphenicol. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:356-360.
49. McWhae JA, Chang J, Lipton JH. Drug-induced fatal aplastic anemia following cataract surgery. *Can J Ophthalmol* 1992; 27:313-315.
50. Eedy DJ, McMillan JC, Bingham EA. Anaphylactic reactions to topical antibiotic combinations. *Postgrad Med J* 1990; 66:858-859.
51. Tsai TH, Chen WL, Hu FR. Comparison of fluoroquinolones: cytotoxicity on human corneal epithelial cells. *Eye (Lond)* 2010; 24:909-917.
52. Ayaki M, Iwasawa A, Niwano Y. In vitro assessment of the cytotoxicity of six topical antibiotics to four cultured ocular surface cell lines. *Biocontrol Sci*, 2012; 17:93-99.

Современные возможности терапевтического лечения аллергических конъюнктивитов. Обзор



Майчук Д. Ю.

ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар 59, Москва, 127486, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 19–26

Антагонисты H1-рецепторов являются препаратами первого выбора в лечении аллергии. Они действуют очень быстро, оказывая терапевтический эффект уже в течение 10-15 минут, хорошо переносятся, требуют редких инстилляций, практически не оказывают побочного действия. В эксперименте левокабастин быстро подавляет аллергическую реакцию, вызванную специфическим аллергеном или гистамином. Левокабастин, как высоко специфичный антагонист H1-рецепторов, является наиболее перспективным препаратом местной монотерапии в лечении острого аллергического конъюнктивита. Как местный антагонист H1-рецепторов, левокабастин, наносимый на место реакции, оказывает моментальный эффект и сохраняет длительное действие, достаточное для инстилляций препарата 2 раза в сутки. Причём левокабастин имеет большую эффективность по сравнению с 15 другими антигистаминными препаратами. В отличие от ранее применявшихся антигистаминных средств, левокабастин подавляет расширение и повышение проницаемости сосудов. Показана хорошая переносимость глазных капель левокабастина, сопоставимая при тщательном исследовании с толерантностью к глазным каплям кромоглициевой кислоты и плацебо. Успешным является применение левокабастина в лечении аллергического конъюнктивита у детей: поллинозного, круглогодичного, весеннего катара, риноконъюнктивита. Показана эффективность глазных капель левокабастина, равная или превышающая, капли кромогликата и азеластина. Более 20 клинических исследований с участием более 1200 больных с аллергическими конъюнктивитами, показало эффективность, быстрое начало действия и хорошую переносимость глазных капель левокабастина. Эффективность левокабастина показана в лечении различных аллергических конъюнктивитов и в комплексном лечении острых инфекционных конъюнктивитов.

Ключевые слова: аллергический конъюнктивит, левокабастин, Визин Алерджи, глазные капли

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

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

ENGLISH

Modern opportunities of therapeutic treatment of allergic conjunctivitis. A review

Maychuk D. Yu.

Institute Eye Microsurgery, Beskudnikovskiy Boul, 59, Moscow, 127486, Russia

SUMMARY

H1-receptor antagonists are drugs of choice to treat allergy. They work very fast as their therapeutic effect develops within 10-15 min, have good tolerability and almost no adverse side-effects, and require no frequent instillations. Levocabastine quickly inhibits allergic reaction caused by specific allergen or histamine.

Levocabastine while being a highly-selective H1-receptor antagonist is the most perspective topical mono-drug used to treat acute allergic conjunctivitis. Levocabastine applied on a spot produces instant effect which persists for a long time so that instillations twice a day (BID) are enough. Levocabastine is more effective than other 15 antihistamines. In contrast to previous antihistamines, levocabastine blocks vasodilatation and reduces vascular permeability increase.

Levocabastine eye drops have good tolerability comparable with cromoglicic acid eye drops and placebo. Levocabas-

tine is successfully used in allergic conjunctivitis (pollinosis, perennial, vernal, rhinoconjunctivitis) treatment in children. Its efficacy is the same or even higher than that of cromoglycate and azelastine.

20 clinical studies (more than 1200 patients) revealed that levocabastine eye drops are effective, work quickly and have good tolerability. This drug is efficient in allergic conjunctivitis treatment and acute infectious conjunctivitis complex therapy.

Keywords: allergic conjunctivitis, levocabastine, Visine Allergy®, eye drops.

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

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 19–26

Распространённость аллергических конъюнктивитов. Аллергические конъюнктивиты (АК) относят к числу высоко распространённых заболеваний [1]. Обычно распространённость АК указывают в пределах 5-22% [2, 3]. В России, по данным эпидемиологических исследований, риноконъюнктивиты выявлены у 16,5% населения [4]. АК выявляют более чем у 50% больных с системной аллергией. Конъюнктивиты занимают наиболее высокое место в группе больных, объединённых общим названием «синдром красного глаза» [5, 6, 7]. В докладе Всемирной Организации Здравоохранения по аллергии подчёркивается, что за несколько лет распространённость аллергии выросла в 2-3 раза [8]. Этот рост совпадает с изменением окружающей среды и образа жизни людей [8, 9, 10].

Сезонные поллинозные конъюнктивиты, возникающие как аллергическая реакция на растительную пыльцу и протекающие обычно как острые АК, занимают самый высокий удельный вес, составляя от 45% [11] до 50% [10]. Обращает на себя внимание, что на возраст от 5 до 20 лет приходится 48,3% больных острыми поллинозными конъюнктивитами [11].

Различные патогенетические факторы могут определять аллергическую реакцию тканей глаза при инфекционных блефаритах, кератитах, конъюнктивитах (аденовирусных, хламидийных, бактериальных, паразитарных), что требует особенного подхода в выборе рациональной терапии [12, 13].

Таким образом, АК представляют серьёзную медико-социальную проблему: высокая распространённость, рецидивирующее течение (50% из них имеют серьёзные рецидивы), высокая распространённость среди детей, опасные поражения роговицы и других отделов органа зрения, трудности лечения, т.к. аллергия это, по сути, болезнь пожизненная.

Современная терапия АК. Основными принципами профилактики и лечения АК являются: (1) фармакотерапия и, прежде всего, местная лекарственная терапия, (2) устранение «виновного» аллергена, (3) иммунотерапия — антиген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) и неспецифическая иммунотерапия, (4) образовательная программа для пациентов. Каждый из этих факторов играет свою роль и может занять место в комплексном лечении. Фармакотерапия является

обязательным базисным положением, нередко представляя достаточно эффективную монотерапию АК.

Общепризнанно, что преимуществами местной терапии АК, по сравнению с системным введением лекарственных средств, являются как наступление быстрого терапевтического эффекта (так как лекарство попадает непосредственно на поражённую конъюнктиву), так и отсутствие побочного действия препарата на организм в целом в связи с крайне незначительным проникновением препарата в кровь.

С учётом последних фармакологических разработок арсенал местных противоаллергических средств включает 5 групп препаратов, отличающихся по механизму действия и терапевтической эффективности: антигистаминные, мембраностабилизирующие, двойного действия, сосудосуживающие и противовоспалительные.

С учётом центральной роли гистамина и гистаминовых H1-рецепторов в патогенезе АК, считается общепризнанным, что антагонисты H1-рецепторов являются препаратами первого выбора в лечении аллергии. Они действуют очень быстро, оказывая терапевтический эффект уже в течение 10-15 минут, хорошо переносятся, требуют редких инстилляций, практически не оказывают побочного действия. Из препаратов такого механизма действия используются в медицинской практике в России в основном следующие: полинадим капли глазные (дифенгидрамин 0,1%, нафтизин 0,025%), офтальмоферон капли глазные (дифенгидрамин 0,1%, интерферон рекомбинантный альфа-210.000 МЕ/мл), аллергодил капли глазные (азеластин 0,05%), аллергоферон глазной гель (лоратадин 1%, интерферон рекомбинантный альфа-25.000 МЕ/мл), сперсаллерг (антазолин 0,05%, тетризолин 0,04%), опатанол капли глазные (олопатадин 0,1%).

Левакабастин (Визин® Алерджи) капли глазные

Действующее вещество — левакабастин гидрохлорид 0,05% раствор белой однородной суспензии. Вспомогательные вещества: пропиленгликоль гипромеллоза, бензалкония хлорид и др. Регистрационный номер: ПН№ 14198/01. Производитель: «Фамар С.А.», Греция. Представляет ООО «Джонсон & Джонсон».

Днём рождения глазных капель левакабастина называют первую регистрацию — январь 1990 г.; в насто-

ящее время препарат зарегистрирован более чем в 20 странах Европы [14]. Основной период клинических исследований препарата приходится на 1990-1996 гг. В России применялся и получил высокую клиническую оценку в 1998-2002 гг. препарат левокабастин 0,05% под названием Гистимет® (производитель Janssen Pharm) [15, 16, 17]. В дальнейшем поступление препарата было прервано. Новое появление глазных капель левокабастина Визин® Алерджи в медицинской практике нашей страны, естественно, вызывает интерес к широкому международному опыту применения этого препарата.

Следует добавить, что Визин® Алерджи — это препарат в серии глазных капель Визин. Первым был Визин® классический, под таким названием вошли в практику глазные капли, содержащие тетразолина гидрохлорид, оказывающий сосудосуживающий эффект. Капли рекомендовали использовать при отёке и гиперемии при аллергии или при раздражении конъюнктивы 2-3 раза в день, не более 4 дней [18]. Вторым вошёл в практику Визин® чистая слеза — средство увлажняющее, офтальмологическое, содержащее TS-полисахарид 0,5% — растительный экстракт, близкий по составу к слёзной жидкости. Рекомендуется при сухости и усталости глаз [19]. Этот же препарат (для однократного применения) выпускается без консерванта в пластиковых ёмкостях 0,5 мл.

Левокабастин (Визин® Алерджи) — фармакология

Гистамин, первичный медиатор аллергической реакции, вызывает зуд, расширение сосудов, отёк конъюнктивы и век, слёзотечение. Два различных типа гистаминовых рецепторов были определены в конъюнктиве. По-видимому, они имеют различные функции. H1-рецепторы первично стимулируют зуд, очевидно, связанный с нервной тканью, в то время как расширение сосудистой сети определяется H2-рецепторами [20, 21]. Левокабастин, как высоко специфичный антагонист H1-рецепторов, оказался наиболее перспективным препаратом для местной монотерапии в лечении острого АК [2]. Как местный антагонист H1-рецепторов, левокабастин, наносимый на место реакции, оказывает моментальный эффект и удерживает длительное действие, достаточное для инстилляций препарата 2 раза в сутки [22]. Причём левокабастин показал большую эффективность по сравнению с 15 другими антигистаминными препаратами [22]. Кроме того, в отличие от ранее применявшихся антигистаминных средств, левокабастин подавляет расширение сосудов и соответствующее повышение проницаемости сосудов [23].

Уже в первых исследованиях была показана хорошая переносимость глазных капель левокабастина, сопоставимая при тщательном исследовании с толерантностью к глазным каплям кромоглициевой кислоты

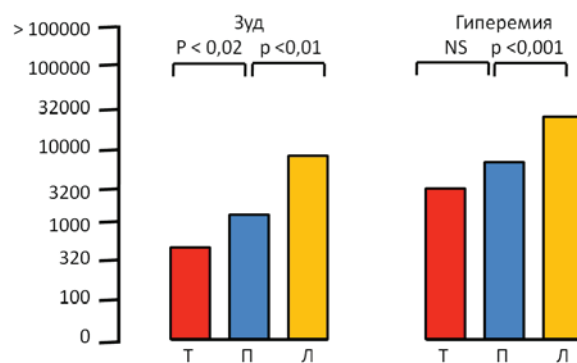


Рисунок 1. Минимальная концентрация аллергена, вызывающая зуд век и гиперемию конъюнктивы у пациентов с провокационным конъюнктивальным тестом в трёх группах: Т — провокационный тест, П — плацебо, Л — левокабастин [1]

Таблица 1. Частота возникновения побочных явлений при инстилляции глазных капель левокабастина (0,5%), кромоглициевой кислоты (2%) и плацебо [12]

Побочное действие	(% пациентов)		Плацебо (n = 321)
	Левокабастин (n = 599)	Кромогликат (n = 125)	
Чувство раздражения глаза	16,4	15,8	15,6
Головная боль	3,5	4,2	6,5
Другие глазные симптомы	2,3	1,9	1,2
Усталость	2,0	1,4	1,9
Сонливость	2,0	5,1	0
Сухость во рту	1,0	4,2	1,9
Кашель	1,0	1,4	0,3

и плацебо (табл. 1 [12]). Ни в одном случае непереносимости левокабастина не возникло необходимости отмены препарата. Все жалобы были легко преходящими и не требовали отмены или ограничения применения препарата.

Левокабастин оказался также хорошо переносим при длительном применении, что было показано в Рандомизированном, двойном слепом исследовании в течение четырёх месяцев (инстилляцией левокабастина 2 раза в день, кромогликата — 4 раза в день) [24].

Левокабастин (Визин® Алерджи) — капли глазные эффективность в эксперименте

Хорошо известный конъюнктивальный провокационный тест [5, 25] использован в экспериментальной оценке противоаллергической эффективности левокабастина [26, 27, 28]. В ходе провокационного теста аллергическую реакцию конъюнктивы вызывают, закапывая раствор аллергена, начиная с наименьшей дозы, пациенту, у которого ранее была выявлена аллергия к этому аллергену. После инстилляций испытывае-

мого или контрольного препарата двойным слепым методом, спустя 10 минут, закапывают раствор аллергена в дозе ранее установленной как минимальная, но вызывающая заметную аллергическую реакцию (гиперемия конъюнктивы, зуд век средней степени). Обследование проводят через 3, 5, 10 минут, контрольный осмотр — через 4 часа с оценкой наличия и степени аллергической реакции. В многочисленных исследованиях показано, что левокабастин драматически снижает зуд, отёк, гиперемию, слёзотечение по сравнению с плацебо, кромогликатом и другими препаратами (Рис.1).

В других исследованиях показано, что инстилляцией одной дозы левокабастина в день в течение двух недель равняется по своей эффективности четырёхкратной инстилляции кромогликата [29].

В целом ряде других исследований с некоторыми вариантами использования модели конъюнктивального провокационного теста [30, 31], а также в наблюдениях на 25 детях [31], подтверждена наиболее высокая эффективность левокабастина.

Сравнительную эффективность исследовали также на провокационной конъюнктивальной модели, когда аллергическую реакцию вызывали инстилляцией гистамина, а испытуемые препараты закапывали позднее, спустя одну минуту [32]. Оценку состояния проводили через 10, 20 и 30 минут. Анализ показал достоверно более лёгкое течение аллергической реакции в глазах, получавших левокабастин, особенно отмечено резкое улучшение состояния в первые 10 минут.

Левокабастин (Визин® Алерджи) — клинические исследования

Проведены многочисленные исследования по сравнительной эффективности глазных капель левокабастина с плацебо, глазными каплями кромоглициновой кислоты, антазолина, а также с системным применением терфенадина [41].

В первом обзоре, охватывающем 10 исследований и включающем 598 больных, левокабастин показал хороший или отличный результат у 71% больных (в группе плацебо — 55%) [29]. Левокабастин применяли 2 раза в день. Выраженная эффективность подтверждена в целом ряде последующих исследований [33, 34, 35], включая лечение кератоконъюнктивита [36, 37].

Наблюдения, которые проводились в России, охватывали группы сначала в 45, а затем — 65 больных с АК, включая поллинозные, лекарственные конъюнктивиты, весенний катар, а также включали дополнительные инстилляции левокабастина 25 больным аденовирусным конъюнктивитом с выраженной аллергической реакцией конъюнктивы [15, 16, 17].

Было отмечено, что уже в первые минуты после инстилляции левокабастина снижается зуд век, уменьшается гиперемия конъюнктивы, а через 15 минут в той или иной степени снижаются все клинические прояв-

ления у 96% больных. Капли левокабастина применяли 2 раза в день, продолжительность лечения до 7 дней при острых конъюнктивитах и до 2-3 недель при хроническом конъюнктивите и весеннем катаре.

Так как левокабастин был первым антигистаминным препаратом местного применения, особое внимание уделялось сравнительной оценке эффективности по сравнению с каплями кромогликата. Хотя в отдельных группах наблюдений установили, что двухкратная инстилляцией левокабастина даёт такой же клинический эффект, как и четырёхкратная — кромогликата [1, 20, 24], большее число работ подчёркивают более высокую эффективность капель левокабастина [29, 34, 38, 39]. Так, в группе из 48 больных в возрасте 6-14 лет левокабастин был эффективен в 82% с оценкой «хорошо» и «отлично», а кромогликат — в 62% [39].

Большое число исследований было посвящено изучению сравнительной эффективности левокабастина и приёма антигистаминного препарата внутрь (терфенадин), тогда принятого противоаллергического препарата.

Многоцентровое двойное слепое исследование включало 15 больных с АК. У пациентов, получавших 2 раза в день капли левокабастина, терапевтический эффект был более выражен ($p < 0,05$), а улучшение наступило значительно раньше, чем у больных, получавших внутрь терфенадин [40].

Напротив, достоверной разницы не было обнаружено при сравнительном исследовании эффективности инстилляций левокабастина (глазных капель и назального спрея) и применением внутрь азеластина у 128 больных аллергическим риноконъюнктивитом [42].

Левокабастин (Визин® Алерджи) в детской практике

Глазные капли широко вошли в лечение АК у детей. В соответствии с регистрацией в России глазные капли Визин® Алерджи разрешены для лечения детей в возрасте старше 12 лет. Это тоже проблема, с которой сталкиваются врачи за рубежом, так как аллергические конъюнктивиты встречаются особенно часто у детей и протекают преимущественно остро, особенно, поллинозные конъюнктивиты, составляющие примерно половину всех АК.

Известны десятки публикаций по применению левокабастина в лечении АК у детей: поллинозного, круглогодичного, весеннего катара, риноконъюнктивитов. Во всех случаях показана эффективность глазных капель левокабастина, равная или превышающая капли кромогликата, капли азеластина. Рассмотрим некоторые примеры.

В сравнительных исследованиях, охватывающих 48 детей в возрасте 6-14 лет и получавших левокабастин, результат «хороший» и «отличный» отмечен в 82%, а получавших капли кромогликата — в 62% и плацебо — в 53% [43]. Эффективность левокабастина отмечена и в большой группе из 233 детей в возрасте 6-14 лет [44]. Переносимость препарата указана как хо-

рошая. 40 детей с весенним катаром в возрасте 5-10 лет исследованы двойным слепым методом в двух группах. В одной получали левокабастин по 1 капле 1 раз в день в течение 7 дней, в другой — плацебо [45]. Улучшение состояния было отмечено в первой группе у 88%, а во второй у 61%. Переносимость препарата хорошая.

Эффективность капель левокабастина в детской практике была показана при АК, вызванных различными аллергенами: птичьими [46], пылью травы [47], а также при atopическом конъюнктивите [48], при весеннем катаре [45, 49, 50].

Заслуживает внимания ещё одно сравнительное исследование, включающее 113 детей с АК в возрасте 4-12 лет [51]. 1 раз в день дети получали левокабастин, азеластин 0,015 мг/мл или плацебо. Курс наблюдений — 2 недели. Отмечена эффективность при применении левокабастина — 84%, азеластина — 74%, плацебо — 39%. Авторы отмечают хорошую переносимость препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зарегистрированный недавно в России препарат левокабастин (торговое название — Визин® Алер-

джи) — как противоаллергические глазные капли — встал в ряд с другими препаратами компании Джонсон & Джонсон: Визин® чистая слеза, как офтальмологическое средство слёзозаместительное, и Визин®, как сосудосуживающие капли.

Анализ многочисленных публикаций по препарату левокабастин достоверно представляет эти глазные капли как антигистаминные, обладающие выраженным и быстрым противоаллергическим действием.

В эксперименте левокабастин быстро подавляет аллергическую реакцию, вызванную специфическим аллергеном или гистамином.

Уже первое обобщение — более 20 клинических исследований с участием более 1200 больных с аллергическими конъюнктивитами — показало эффективность, быстрое начало действия и хорошую переносимость глазных капель левокабастина. Эффективность левокабастина показана в лечении различных аллергических конъюнктивитов: поллинозном, круглогодичном, лекарственном, весеннем катаре, при риноконъюнктивите, в комплексном лечении острых инфекционных конъюнктивитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abelson M.B., Weintraub D. Levocabastine eye drops: a new approach for the treatment of acute allergic conjunctivitis. *Eur. J. Ophthalmol.* 1994; 4 (2): 91-101.
2. Weeke E.R. Epidemiology of hay fever and perennial allergic rhinitis. *Monogr. Allergy.* 1987; 21: 1-20.
3. Freidlander M.H. Allergic conjunctivitis. In: *Current ocular therapy*. Ed.F. T. Franzfelder. F. H., Roy J.W. B. Randall Saunders Comp. 2000; 323.
4. Ильина Н.И. Аллергический ринит. Аллергия, астма и клиническая иммунология 1997; 4: 2024.
5. Майчук Ю.Ф. Аллергические заболевания глаз. М.; Медицина 1983. 224 с.
6. Bogacka F. Epidemiology of allergic eye disease. *Pol. Merkurizus. Lek.* 2003; 84: 714-715.
7. Remhard T., Larkin F. *Cornea and external eye disease*. Springer. 2006. 229 p.
8. World Health Organization. Prevention of allergic asthma. WHO Geneva. WHO/NMH/MNC/CRA/ — 03.02.2003.
9. Ono S.L., Abelson M.B. Allergic conjunctivitis update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J. Allergy Chn. Immunol.* 2005; 115: 118-122.
10. Palmares J., Larkin F. *Ocular Allergy*. Medisa. 1997. 94 p.
11. Майчук Ю.Ф. Сезонный поллинозный конъюнктивит — самая распространённая форма глазных аллергозов. *РОЖ.* 2010; 1: 37-41.
12. Григорян А.Р., Майчук Д.Ю. Особенности течения аденовирусных конъюнктивитов в сезон 2008-2009. Актуальные проблемы офтальмологии. IV Всерос. науч. конф. молодых учёных. М. 2009; 255-257.
13. Майчук Д.Ю. Блефариты — демодекоз, аллергия, инфекция — как это связать. Новое в офтальмологии. 2013; 3: 42-47.
14. Noble S., McTavish D. Levocabastin. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the topical treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs.* 1995; 50. b.: 1032-1049.
15. Майчук Ю.Ф., Хаитова К.Н., Гришакова М.Б., Яни Е.В. Глазные капли левокабастина в лечении аллергических конъюнктивитов. V Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». 1998; 127-128.
16. Майчук Ю.Ф., Хаитова К.Н., Яни Е.В. Левокабастин (гистимет) в лечении аллергических конъюнктивитов. Сб. трудов «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии». М.; 1998; 777.
17. Майчук Ю.Ф. Аллергические заболевания глаз. *Рус. мед. Ж.* 199; 7 (1): 20-22.
18. Визин® классический. Регистр лекарственных средств России. Офтальмология. РЛС. М.; 2012; 75-77.
19. Визин® чистая слеза // Регистр лекарственных средств России. Офтальмология. РЛС. М.; 2012; 77-79.
20. Weston J.H., Udell I.J., Abelson M.B. H1-receptors in the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981; 20: 32.
21. Abelson M.B., Udell I.J. H2-receptors in the human ocular surface. *Arch. Ophthalmol.* 1981; 99:302-4.
22. Dechant K.L., Goa K.L. Levocabastine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1991; 41:202-4.
23. Berdy G.J., Abelson M.B., George M.A., Smith L.M., Giovanoni R.L. Allergic conjunctivitis: a survey of new antihistamines. *J. Ocular Pharmacol* 1991; 7:313-24.
24. Frostad A.B., Olsen A.K. A comparison of topical levocabastine and sodium cromoglycate eyedrops in the treatment of pollen-provoked allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 406-9.
25. Moller C., Björkstén B., Nilsson G., Dreorg S. The precision of the conjunctival provocation test with allergen. *Allergy* 1984; 39: 37-41.
26. Abelson M.B., Smith L.M. The conjunctival provocation test: a new method for the evaluation of therapeutic agents. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 28 (suppl): 45 (abstr.).
27. Smith L.M., Southwick P.C., DeRosia D. R., Abelson M.B. The effects of levocabastine, a new highly potent and specific histamine H1-peceptor antagonist, in the ocular allergen challenge model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1989; 30: 502.
28. Janssens M.M. L. Efficacy of levocabastine in conjunctival provocation studies. *Doc Ophthalmol* 1993; 82 (4): 341-51.
29. Abelson M.B., Smith L.M., George M.A. A double-masked paired comparison of the effects of 0.5% levocabastine and cromolyn sodium on the signs and symptoms of ocular allergy. *Ophthalmology* 1991; 30 (suppl): 11 (abstr.).
30. Zuber P., Pecoud A. Effect of levocabastine, a new H1-antagonist in a conjunctival provocation test with allergens. *J. Allergy Clin Immunol.* 1988; 82: 590-4.
31. Rimas M., Kjellman N.I. M., Blychert L.O., Björkstén B. Topical levocabastine protects better then sodium cromoglycate and placebo in conjunctival provocation tests. *Allergy* 1990; 45: 18-21.
32. StokesT.C., Feinberg G. Rapid onset of action of levocabastine eye-drops in histamine-induced conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23 (9): 791-8.
33. Janssens M.M. L., Vanden Bussche G. Levocabastine: an effective topical treatment for allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991: 21:29-36.
34. Dechant K.L., Goa K.L. Levocabastine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1991 Feb; 41: 202-24.

35. Howarth P.H., Fell P., Selvam A. Levocabastine in allergic conjunctivitis [abstract]. Clin Exp Allergy 1994 Feb; 24: 184.
36. Bonini St., Pierdomenico R., Bonini S. Levocabastine eye drops in vernal keratoconjunctivitis [abstract]. Allergy 1993; 48 Suppl. 16:41.
37. Goes F., Blockhuys S., Janssens M. Levocabastine eye drops in the treatment of vernal conjunctivitis. Doc Ophthalmol 1994; 87 (3): 271-81.
38. Azevedo M., Castel-Branco M.G., Ferraz Oliveira J. et al. Double-blind comparison of levocabastine eye drops with sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Clin Exp Allergy 1991 Nov; 21: 689-94.
39. Davies B.H., Mulhns J. Topical levocabastine is more effective than sodium cromoglycate for the prophylaxis and treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Allergy 1993 Oct; 48: 519-24.
40. The Livostin Study Group. A comparison of topical levocabastine and oral terfenadine in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 1993 (still in press).
41. Bende M., Pipkorn U. Topical levocabastine, a selective H1-antagonist in seasonal allergic conjunctivitis. Allergy 1987; 42: 512-5.
42. The Livostin study Group// A comparison of topical levocabastine and oral terfenadine. Allergy 1999 May; 42: 530-534.
43. Tiszler C.E., Nowak W., Gluza J. A comparison of levocabastine and sodium cromoglycate in children with allergic conjunctivitis due to house dust mite [abstract]. Allergy Clin Immunol News 1994; Suppl 2:16.
44. Wuthrich B., Gerber M. Levocabastine eye drops are effective and well tolerated for the treatment of allergic conjunctivitis in children. Mediators Inflamm. 1995; 4 Suppl. 1: 516-20.
45. Graue-Wiechers E., Garcia-Valenzuela E. Double blind study of topical levocabastine versus topical placebo in the management of vernal conjunctivitis [translation]. Investigation Medica International: 1994; 21: 35-42.
46. Moller C., Blychert L-O Levocabastine eye drops in comparison with cromoglycate in the treatment on conjunctivitis in children with brich pollinosis. Pediatr Allergy Immunol. 1990; 1: 87-89.
47. Njaa F., Baekken t., Bjaamer D. et al. Levocabastine compared with sodium cromoglycate eyedrops in children with both birch and grass pollen allergy. Pediatr Allergy Immunol. 1992; 3: 39-42.
48. Clinical Research Report. R50547/30. [Evens P., Bocquie BG, Rombaut N., Neetens A. (investigators: no author provided)] Levocabastine versus placebo and cromoglycate in atopic conjunctivitis. A double-blind placebo controlled study. Janssen Pharmaceutica. 1986.
49. Sawa M., Masuda K., Kitano S. et al. Clinical evaluation of R50547 ophthalmic suspension in allergic conjunctivitis and vernal conjunctivitis – open study in children [translation]. Atarashii Ganka (Journal of the eye); 1994: 11 (12): 1893-1902.
50. Bonini S., Pierdomenico R., Bonini S. Levocabastine eye drops in vernal keratoconjunctivitis. Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Rotterdam, The Netherlands. September 12-15, 1993. Allergy; 1993; 48 (16, Suppl): 41.
51. Sabbah A., Marzetto M. Azelastine eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis in young children. Curr Med Res Opin; 1998; 14 (3): 161-176.

REFERENCES

1. Abelson M.B., Weintraub D. Levocabastine eye drops: a new approach for the treatment of acute allergic conjunctivitis. Eur.J. Ophthalmol. 1994; 4 (2): 91-101.
2. Weeke E.R. Epidemiology of hay fever and perennial allergic rhinitis. Monogr. Allergy. 1987; 21: 1-20.
3. Freidlander M.H. Allergic conjunctivitis. In: Current ocular therapy. Ed.F. T. Franzfeder. F. H., Roy J.W. B. Randall Saunders Comp. 2000; 323.
4. Il'ina N. I. [Allergic rhinitis]. Allergicheskii rinit. [Allergy, asthma and clinical immunology]. *Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya* 1997; 4: 2024. (in Russ.).
5. Maichuk Yu.F. [Allergic diseases of eyes]. *Allergicheskie zabolevaniya glaz. M.; Medicine* 1983. 224 c. (in Russ.).
6. Bogacka F. Epidemiology of allergic eye disease. Pol. Merkuriusz. Lek. 2003; 84: 714-715.
7. Remhard T., Larkin F. Cornea and external eye disease. Springer. 2006. 229 p.
8. World Health Organization. Prevention of allergic asthma. WHO Geneva. WHO/NMH/MNC/CRA/ – 03.02.2003.
9. Ono S.L., Abelson M.B. Allergic conjunctivitis update on pathophysiology and prospects for future treatment. J. Allergy Chn. Immunol. 2005; 115: 118-122.
10. Palmares J., Larkin F. Ocular Allergy. Medisa. 1997. 94 p.
11. Maichuk Yu.F. [Seasonal polynosis conjunctivitis – the most widespread form eye allergy. UGLY FACES]. Sezonnyi pollinozny kon'yunktivit – samaya rasprostrannennaya forma glaznykh allergozov. *Russian ophthalmologic Journal* 2010; 1: 37-41. (in Russ.).
12. Grigoryan A.R., Maichuk D.Yu. [Features of a course of adenoviral conjunctivitis during season 2008-2009]. [Actual problems of ophthalmology. Proc. IV conf. young scientists]. *Aktual'nye problemy oftal'mologii. IV Vseros. nauch. konf. molo-dykh uchenykh. M. 2009; 255-257. (in Russ.)*.
13. Maichuk D.Yu. [Blepharitis – demodex, allergy, infection – as to connect it. New in ophthalmology]. *Blefarit – demodekoz, allergiya, infektsiya – kak eto svy-azat'. Novoe v oftal'mologii. 2013; 3: 42-47. (in Russ.)*.
14. Noble S., McTavish D. Levocabastin. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the topical treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. Drugs. 1995; 50. b.: 1032-1049.
15. Maichuk Yu.F., Khaitova K.N., Grishakova M.B., Yani E.V. [Eye drops levocabastin in treatment of allergic conjunctivitis]. [V national. congress «Person and medicine». *Glaznye kapli levokabastina v lechenii allergicheskikh kon'yunktivitov. V Ros. nats. kongress «Chelovek i lekarstvo». 1998; 127-128. (in Russ.)*.
16. Maichuk Yu.F., Khaitova K.N., Yani E.V. [Levokabastin (hystimet) in treatment of allergic conjunctivitis]. *Levokabastin (gistimet) v lechenii allergicheskikh kon'yunktivitov. Sb. trudov «Sovremennye problemy allergologii, klinicheskoi immunologii i immunofarmakologii» [Works «Modern Problems of Allergology, Clinical Immunology and Immunopharmacology»]. M.; 1998; 777. (in Russ.)*.
17. Maichuk Yu.F. [Allergic diseases of eyes]. *Allergicheskie zabolevaniya glaz. Rus-sian ophthalmologic Journal. 199; 7 (1): 20-22.*
18. [Visine® the classical]. Vizin® klassicheskii. Registr lekarstvennykh sredstv [Reg-ister of medicines of Russia. Ophthalmology. RLS]. Rossii. Oftal'mologiya. RLS. M.; 2012; 75-77. (in Russ.).
19. [Visin® pure tear]. [Register of medicines of Russia. Ophthalmology]. *RLS.Vizin® chistaya sleza. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Oftal'mologiya. RLS. M.; 2012; 77-79. (in Russ.)*.
20. Weston J.H., Udell I.J., Abelson M.B. H1-receptors in the human ocular surface. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981; 20: 32.
21. Abelson M.B., Udell I.J. H2-receptors in the human ocular surface. Arch. Ophthal-mol. 1981; 99:302-4.
22. Dechant K.L., Goa K.L. Levocabastine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and con-junctivitis. Drugs 1991; 41:202-4.
23. Berdy G.J., Abelson M.B., George M.A., Smith L.M., Giovanoni R.L. Allergic con-junctivitis: a survey of new antihistamines. J. Ocular Pharmacol 1991; 7:313-24.
24. Frostad A.B., Olsen A.K. A comparison of topical levocabastine and sodium cromoglycate eyedrops in the treatment of pollen-provoked allergic conjunctivitis. Clin Exp Allergy 1993; 23: 406-9.
25. Moller C., Björkstén B., Nilsson G., Dreorg S. The precision of the conjunctival provocation test with allergen. Allergy 1984; 39: 37-41.
26. Abelson M.B., Smith L.M. The conjunctival provocation test: a new method for the evaluation of therapeutic agents. Invest Ophthalmol Vis Sci 1988; 28 (sup-pl): 45 (abstr.).
27. Smith L.M., Southwick P.C., DeRosia D. R., Abelson M.B. The effects of levoca-bastine, a new highly potent and specific histamine H1-peceptor antagonist, in the ocular allergen challenge model of allergic conjunctivitis. Invest Ophthalmol Visual Sci 1989; 30: 502.
28. Janssens M.M. L. Efficacy of levocabastine in conjunctival provocation studies. Doc Ophthalmol 1993; 82 (4): 341-51.
29. Abelson M.B., Smith L.M., George M.A. A double-masked paired comparison of the effects of 0.5% levocabastine and cromolyn sodium on the signs and symp-toms of ocular allergy. Ophthalmology 1991; 30 (suppl): 11 (abstr.).
30. Zuber P., Pecoud A. Effect of levocabastine, a new H1-antagonist in a conjunc-tival provocation test with allergens. J. Allergy Clin Immunol. 1988; 82: 590-4.
31. Rimas M., Kjellman N.I. M., Blychert L.O., Björkstén B. Topical levocabastine pro-TECTS better than sodium cromoglycate and placebo in conjunctival provocation tests. Allergy 1990; 45: 18-21.
32. Stokes T.C., Feinberg G. Rapid onset of action of levocabastine eye-drops in hista-mine-induced conjunctivitis. Clin Exp Allergy 1993; 23 (9): 791-8.
33. Janssens M.M. L., Vanden Bussche G. Levocabastine: an effective topical treat-ment for allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 1991; 21:29-36.

Новинка*

Визин® Алерджи

против симптомов
аллергического конъюнктивита

- Левокабастин – высокоселективный блокатор H-1 гистаминовых рецепторов
- Действие в течение **5 минут** согласно инструкции по медицинскому применению
- Местное действие длится до 12 часов
- Имеет профиль безопасности, сравнимый с плацебо**



Показания: аллергический конъюнктивит. Дозировка: по 1 капле в каждый глаз два раза в день. С осторожностью: пожилой возраст, нарушение функции почек; Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, ношение контактных линз, возраст до 12 лет, период кормления грудью; Побочное действие: раздражение глаз.

* Среди препаратов против аллергии на российском рынке.

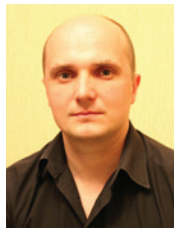
** Ховарт П. Обзор переносимости и безопасности левокабастина в глазных каплях и назальных спреях. Результаты ведения пациентов. Медиаторы воспаления 4, с 26-30 (1995)./Howarth P. A review of the tolerability and safety of levocabastine eye drops and nasal spray. Implications for patient management. Mediators of Inflammation 4, p 26-30 (1995).

Визин® Алерджи – лекарственный препарат. Регистрационное удостоверение П N014198/01 от 22.07.2011.
ООО «Джонсон и Джонсон», г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, к.2. Апрель 2014 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

34. Dechant K.L., Goa K.L. Levocabastine: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1991 Feb; 41: 202-24.
35. Howarth P.H., Fell P., Selvam A. Levocabastine in allergic conjunctivitis [abstract]. *Clin Exp Allergy* 1994 Feb; 24: 184.
36. Bonini St., Pierdomenico R., Bonini S. Levocabastine eye drops in vernal keratoconjunctivitis [abstract]. *Allergy* 1993; 48 Suppl. 16:41.
37. Goes F., Blockhuys S., Janssens M. Levocabastine eye drops in the treatment of vernal conjunctivitis. *Doc Ophthalmol* 1994; 87 (3): 271-81.
38. Azevedo M., Castel-Branco M.G., Ferraz Oliveira J. et al. Double-blind comparison of levocabastine eye drops with sodium cromoglycate and placebo in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991 Nov; 21: 689-94.
39. Davies B.H., Mulhns J. Topical levocabastine is more effective than sodium cromoglycate for the prophylaxis and treatment of seasonal allergic conjunctivitis. *Allergy* 1993 Oct; 48: 519-24.
40. The Livostin Study Group. A comparison of topical levocabastine and oral terfenadine in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 1993 (still in press).
41. Bende M., Pipkorn U. Topical levocabastine, a selective H1-antagonist in seasonal allergic conjunctivitis. *Allergy* 1987; 42: 512-5.
42. The Livostin study Group// A comparison of topical levocabastine and oral terfenadine. *Allergy* 1999 May; 42: 530-534.
43. Tiszler C.E., Nowak W., Gluza J. A comparison of levocabastine and sodium cromoglycate in children with allergic conjunctivitis due to house dust mite [abstract]. *Allergy Clin Immunol News* 1994; Suppl 2:16.
44. Wuthrich B., Gerber M. Levocabastine eye drops are effective and well tolerated for the treatment of allergic conjunctivitis in children. *Mediators Inflamm.* 1995; 4 Suppl. 1: 516-20.
45. Graue-Wiechers E., Garcia-Valenzuela E. Double blind study of topical levocabastine versus topical placebo in the management of vernal conjunctivitis [translation]. *Investigation Medica International*: 1994; 21: 35-42.
46. Moller C., Blychert L-O Levocabastine eye drops in comparison with cromoglycate in the treatment on conjunctivitis in children with brich pollinosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 1990; 1: 87-89.
47. Njaa F., Baekken t., Bjaamer D. et al. Levocabastine compared with sodium cromoglycate eyedrops in children with both birch and grass pollen allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 1992; 3: 39-42.
48. Clinical Research Report. R50547/30. [Evens P., Bocquie BG, Rombaut N., Neetens A. (investigators: no author provided)] Levocabastine versus placebo and cromoglycate in atopic conjunctivitis. A double-blind placebo controlled study. Janssen Pharmaceutica. 1986.
49. Sawa M., Masuda K., Kitano S. et al. Clinical evaluation of R50547 ophthalmic suspension in allergic conjunctivitis and vernal conjunctivitis – open study in children [translation]. *Atarashii Ganka (Journal of the eye)*; 1994: 11 (12): 1893-1902.
50. Bonini S., Pierdomenico R., Bonini S. Levocabastine eye drops in vernal keratoconjunctivitis. Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Rotterdam, The Netherlands. September 12-15, 1993. *Allergy*; 1993; 48 (16, Suppl): 41.
51. Sabbah A., Marzetto M. Azelastine eye drops in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis or rhinoconjunctivitis in young children. *Curr Med Res Opin*; 1998; 14 (3): 161-176.

Поиск и идентификация рецепторов тиреоидных гормонов в тканях глаза

В. Г. Лихванцева¹Н. А. Кузьмин¹Е. В. Коростелёва²М. В. Соломатина²С. В. Буданова³

¹ ФФМ МГУ имени М. В. Ломоносова, кафедра офтальмологии, Ломоносовский просп., 31, корпус 5; Москва, 119192, Российская Федерация

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

³ ГБУ РО «КБ им. Н. А. Семашко», ул. Семашко, 3; г. Рязань, 390005, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 27–30

Цель: поиск и идентификация тиреоидных рецепторов в структурах глаза методом иммуногистохимического анализа (ИГХ).

Материал и методы: Объектом морфологических исследований стали энуклеированные глаза больных терминальной болящей глаукомой (n = 30). Поиск тиреоидных рецепторов осуществляли в сетчатке и зрительном нерве, сосудах хориоидеи и зрительного нерва. ИГХ реакцию оценивали как отрицательную при отсутствии специфического окрашивания клеток или при наличии менее 10% окрашенных клеток от всей площади в зоне просмотра, как слабо положительную — в случае окрашивания от 10 до 30% (+) клеток, умеренно положительную — в случае экспрессии маркера в 30–75% (++) клеток и как выраженную — при экспрессии маркера более 75% клеток (+++).

Результаты: Интенсивная (4+) положительная ИГХ-окраска зафиксирована в ядрах наружного и внутреннего зернистого слоев сетчатки, в ядрах ганглиозных клеток; слабopоложительная окраска (+) — во внутренних сегментах отростков фоторецепторных клеток. Гранулярная ИГХ-окраска (+++) обнаружена в ядрах глиальных элементов зрительного нерва. В хориоидеи окрашивались ядра эндотелиоцитов и ядра 20% клеток стромы сосудистой оболочки. ИГХ-реакция отмечена в цитоплазме пигментного эпителия сетчатки.

Заключение: полученные ИГХ-данные объясняют механизм нейрогуморальной связи на клеточном уровне и позволяют считать орган зрения — мишенью тиреоидных гормонов. При этом выявляются причины морфофункциональных изменений периферического отдела зрительного анализатора при заболеваниях щитовидной железы.

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

Ключевые слова: иммуногистохимический анализ, тиреоидные рецепторы, нейрогуморальная связь, сетчатка

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

ENGLISH

Search and identification of thyroid hormones receptors in ocular tissues

Likhvantseva V. G.¹, Kuzmin N. A.¹, Korosteleva E. V.², Solomatina M. V.², Budanova S. A.³

¹ The Department of Fundamental medicine of Moscow State University of M. V. Lomonosov, The Department of ophthalmology, Lomonosovskii ave., 31/5, Moscow, Russian Federation, 119192; ² Ryazan State Medical University, The Department of eye and ENT diseases, 9 Vysokovoltynaya st., Ryazan, Russian Federation, 390026; ³ The State Institution of Ryazan Region Hospital of N. A. Semashko, Semashko st., 3, Ryazan, Russian Federation, 390005

SUMMARY

Aim. To discover and identify thyroid receptors in ocular tissues by means of immunohistochemistry (IHC).

Materials and methods. The objects of morphological studies were eyes enucleated for terminal painful glaucoma (n = 30). Thyroid receptors searching was performed in the retina and optic nerve, choroidal and optic nerve vessels. IHC reaction was considered as follows: negative — specific cellular staining is absent or less than 10% cells are stained; mild positive — 10–30% cells are stained (+); moderate positive — 30–75% cells are stained (++); highly positive — more than 75% are stained (+++).

Results: Intensive (4+) IHC staining was revealed in the nuclei of inner and outer nuclear and ganglion cell layers. Mild positive (+) staining was detected in the inner segments of photoreceptors. Granular (3+) IHC staining was revealed in the nuclei of optic nerve glia. In choroidea, endotheliocytes nuclei and 20% stromal cells nuclei were stained. IHC reaction was detected in the cytoplasm of retinal pigment epithelium.

Conclusion. The data obtained account for the mechanism of neurohumoral associations at the cellular level. According to these data, eye can be considered as a target for thyroid hormones. The causes of morphological and functional abnormalities of visual analyzer peripheral part in thyroid gland disorders are revealed as well.

Keywords: immunohistochemistry, thyroid receptors, neurohumoral association, retina.

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

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 27–30

Несмотря на утверждение, что мишенями тиреоидных гормонов являются все ткани человеческого организма, убедительные морфологические доказательства экспрессии специфических высокоаффинных рецепторов, связывающих трийодтиронин (Т3) и тироксин (Т4), известны только для клеток печени, почек, мозга, яичек, селезенки и гипофиза [1-5]. Наиболее изученной представляется экспрессия тиреоидных рецепторов в тканях гипофиза, печени и сердца. В этом аспекте орган зрения и/или орбитальные структуры практически не исследованы. Между тем, наличие высоко ассоциативной связи между патологией щитовидной железы и офтальмопатологией не вызывает сомнений. Достаточно упомянуть болезнь Грейвса (БГ), аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и ассоциированную с ними эндокринную офтальмопатию (ЭОП). Кроме того, популяция больных с заболеваниями щитовидной железы признана рядом авторов группой риска развития глаукомы [6-13]. И, наконец, вполне закономерным следствием первичного гипотиреоза и/или тиреотоксикоза, зачастую не связанного с эндокринной офтальмопатией, является дистиреоидная оптическая нейропатия, развитие которой эксперты объясняют гемодинамическими нарушениями в магистральных сосудах глаза, развивающимися на фоне гормонального дисбаланса [14-17]. Мы предположили, что существует более тесная связь, причины которой следует искать на морфологическом уровне.

Цель работы: поиск и идентификация тиреоидных рецепторов в структурах глаза с помощью метода иммуногистохимического анализа (ИГХ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Из-за сложностей получения донорских глаз, извлеченных post mortem, объектом морфологических исследований стали энуклеированные глаза больных терминальной болящей глаукомой (n = 30).

Поиск тиреоидных рецепторов осуществляли в сетчатке и зрительном нерве, в сосудах хориоидеи и зрительного нерва.

На первом этапе удаленные глаза подвергали обязательному морфологическому исследованию с целью подтверждения диагноза и уточнения характера патоморфологических изменений. С этой целью блок иссеченных тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 3-х суток. Макроскопический ос-

мотр проводили после фиксации материала. Блоки, содержащие интересующие нас фрагменты тканей, заливали в парафин по традиционной методике. С каждого блока выполняли по 10 срезов толщиной 4-5 микрон, окрашивали их гематоксилин-эозином. Просмотр препаратов и фоторегистрацию осуществляли под микроскопом «Ophthon» с телевизионной приставкой при увеличении $\times 40$, $\times 125$, $\times 400$.

На втором этапе на парафиновых срезах, предназначенных для стандартного морфологического исследования, проводили ИГХ анализ. Первичными антителами (АТ) служили антитела к тиреоидному рецептору THR alfa monoclonal (фирма «DiagnosticBioSystem», разведение 1: 50).

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. «Демаскировку» антигенов проводили путем 45-минутного прогревания срезов на водяной бане в предварительно нагретом до 95-99°C цитратном буфере. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15-20 минут и переносили в фосфатный буфер на 5 минут. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 20 минут в темноте с 3% раствором перекиси водорода, приготовленным на дистиллированной воде, а затем промывали 5 минут в фосфатном буфере. Для блокирования неспецифического связывания АТ срезы инкубировали 15 минут с 1% раствором бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию с первичными АТ проводили при 4°C в течение 40 минут. После первичных АТ стекла промывали дважды по 5 минут в фосфатном буфере.

Инкубацию с вторичными АТ [LSAB®+kit, DAKO] проводили при комнатной температуре в течение 20 минут, затем срезы промывали дважды по 5 минут. Инкубацию с АТ, мечеными стрептавидином [LSAB®+kit, DAKO], осуществляли при комнатной температуре в течение 20 минут, затем срезы промывали 3 раза по 5 минут. Для визуализации ИГХ реакции использовали DAB+систему [BioGenex]. Реакцию проводили в течение 5-10 минут. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам.

Негативным контролем служила ИГХ реакция без добавления первичных АТ.

Результаты окрашивания оценивали под увеличением $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$ светового микроскопа «CarlZeiss» №984557 axiolabE-re (Германия). Для всех маркеров отме-

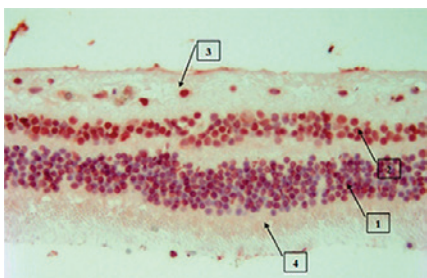


Рис. 1. ИГХ-окраска сетчатки THR alpha monoclonal (1- наружный зернистый слой; 2 — внутренний зернистый слой; 3 — слой ганглиозных клеток; 4 — внутренние сегменты отростков фоторецепторных клеток).

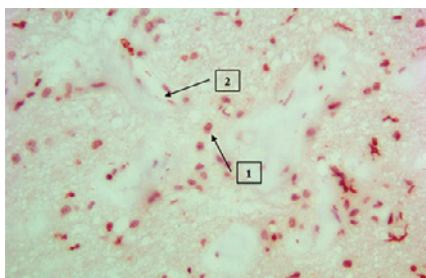


Рис. 2. ИГХ-окраска зрительного нерва THR alpha monoclonal (1- ядра глиальных элементов зрительного нерва; 2 — ядра эндотелиоцитов сосудов, питающих нерв).

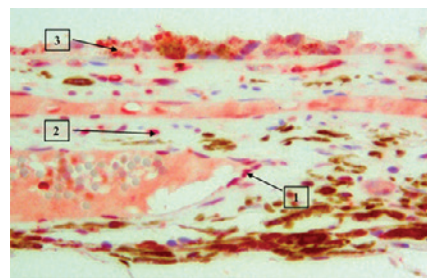


Рис. 3. ИГХ-окраска хориоидеи THR alpha monoclonal (1- ядра эндотелиоцитов; 2 — ядра клеток стромы; 3 — пигментный эпителий сетчатки).

чали локализацию ИГХ-окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана).

ИГХ реакцию оценивали следующим образом:

- Реакцию считали отрицательной при отсутствии специфического окрашивания клеток или при наличии менее 10% окрашенных клеток от всей площади в зоне просмотра
- Реакцию считали слабо положительной считали при окрашивании от 10 до 30% (+) клеток.
- Реакцию считали умеренно положительной при экспрессии маркера в 30-75% (++) клеток.
- Реакцию расценивали как выраженную при экспрессии маркера более 75% клеток (+++).

Наряду с этим, отмечали интенсивность окраски:

- +1 (слабая окраска),
- +2 (умеренная окраска),
- +3 (выраженная окраска),
- +4 (интенсивное окрашивание).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью ИГХ-исследований было установлено, что различные структуры и ткани глаза экспрессируют тиреоидные рецепторы. В частности, интенсивная (+++++) положительная ИГХ-окраска зафиксирована в ядрах наружного (1) и внутреннего зернистого (2) слоев сетчатки, в ядрах ганглиозных клеток (3); слабоположительная окраска (+) — во внутренних сегментах отростков фоторецепторных клеток (4) (Рис.1).

Гранулярная ИГХ-окраска (+++) обнаружена в ядрах глиальных элементов зрительного нерва (1) (рис. 2).

В хориоидеи окрашивались ядра эндотелиоцитов (1) и ядра 20% клеток стромы (2) сосудистой оболочки.

ИГХ-реакция, интенсивностью +++, отмечена в цитоплазме клеток пигментного эпителия сетчатки (3) (рис. 3).

Следует отметить, что наряду с эндотелием сосудов хориоидеи, THR рецепторы экспрессировали ядра эндотелиоцитов стенки сосудов, питающих зрительный нерв (2) (рис. 2).

Результаты проведенных нами исследований имеют научно-практическое значение для практикующих офтальмологов, эндокринологов, а также морфологов. В литературе нам не удалось найти сведений о том, что глаз

является гормончувствительным органом или органом-мишенью. Как известно, характерным признаком органа — мишени является его способность считывать информацию, закодированную в гормоне, с помощью рецепторов. Следовательно, именно обнаружение тиреоидных рецепторов в этих орбитальных структурах определяет их статус «органа-мишени».

Проведенный нами ИГХ-анализ позволил идентифицировать структуры глаза и клетки, метаболический гомеостаз которых зависит от уровня тиреоидных гормонов с одной стороны, и уровня экспрессии тиреоидных рецепторов, с другой стороны. Как видно из представленных данных, периферический отдел зрительного анализатора, включая сетчатку и зрительный нерв, является мишенью тиреоидных гормонов. Интенсивная THR-экспрессия в наружном и внутреннем зернистом слоях сетчатки, ганглиозных клетках и внутренних сегментах отростков фоторецепторных клеток объясняет механизмы развития дистиреоидной оптической нейропатии при заболеваниях щитовидной железы, проявляющихся гипотиреозом и/или тиреотоксикозом, в условиях отсутствия эндокринной офтальмопатии. В совокупности представленные результаты подтверждают единство нейрогуморальной регуляции. Под термином «нейрогуморальная» регуляция мы понимаем сложный физиологический процесс с момента передачи фотона света на первый нейрон зрительного анализатора до анализа изображения предмета.

Экспрессия тиреоидных рецепторов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов хориоидеи и зрительного нерва свидетельствует о том, что, наряду с прямым влиянием тиреоидных гормонов на сетчатку и зрительный нерв, возможно опосредованное влияние за счет развивающихся гемодинамических нарушений, вызванных заболеванием щитовидной железы. Известно, что тиреоидные гормоны влияют на гемодинамику, увеличивая объем циркулирующей крови, регулируя сосудистый тонус и сосудистую сопротивляемость, а также сердечный выброс. В зависимости от избытка или недостатка гормонов, кровотоков в различных компартментах человеческого организма может усиливаться или ослабевать, последнее приводит к ишемии и гипоксии органов. Как показывают наши морфологические данные, в этом аспекте орган зре-

ния не является исключением из общего правила. С помощью электрофизиологических методов подтвержден факт развития оптической нейропатии при отсутствии признаков компрессионной эндокринной офтальмопатии у больных первичным гипотиреозом и тиреотоксикозом [8]. Наряду с этим, доказана прямая корреляционная связь между глубиной зрительных дисфункций и уровнем гемодинамических нарушений кровотока в магистральных сосудах глаза и орбиты. Полученные нами ИГХ-данные объясняют механизм этой связи и морфологически обосновывают причины морфофункциональных изменений периферического отдела зрительного анализатора при заболеваниях щитовидной железы.

ВЫВОДЫ

Обнаруженная экспрессия тиреоидных рецепторов в наружном и внутреннем зернистом слоях сетчатки, ган-

глиозных клетках и внутренних сегментах отростков фоторецепторных клеток демонстрирует нейрогуморальную связь на клеточном уровне и позволяет считать сетчатую оболочку глаза мишенью тиреоидных гормонов.

Экспрессия тиреоидных рецепторов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов хориоидеи и зрительного нерва свидетельствует о том, что, наряду с прямым влиянием тиреоидных гормонов на сетчатку и зрительный нерв, возможно опосредованное влияние за счет гемодинамических нарушений, вызванных дисфункциями щитовидной железы.

Полученные нами ИГХ-данные объясняют механизм глаз-тиреоидной ассоциативной связи и морфологически обосновывают причины морфофункциональных изменений периферического отдела зрительного анализатора при заболеваниях щитовидной железы, сопровождающихся гипотиреозом или тиреотоксикозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ткачук В.А. Введение в молекулярную эндокринологию. М.: МГУ; 1983.
2. Вицлеб Э. Функции сосудистой системы. М.: Мир; 1985.
3. Провоторов В.М. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология. Российский Медицинский Журнал 2002; 5: 30-33.
4. Петунина Н.А. Особенности терапии заболеваний щитовидной железы у пациентов с кардиальной патологией. Российский Медицинский Журнал 2005; 13 (28): 1927-1932.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-медиа; 2007.
6. Lee A.J., Rochtchina E., Mitchell P. Intraocular pressure asymmetry and undiagnosed open-angle glaucoma in an older population. Am J Ophthalmol. 2004; 137 (2): 380-382.
7. Lee T.J., Rang M.H., Hong J.P. Three-wall orbital decompression in Graves' ophthalmopathy for improvement of vision. J Craniomaxillofac Surg. 2003; 14 (4): 500-503.
8. Ohtsuka K., Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves disease. Am J Ophthalmol. 2000; 129: 613-617.
9. Киселева Т.Н., Пантелеева О.Г., Шамшинова А.М. Кровоток в сосудах глаза и орбиты у больных эндокринной офтальмопатией. Вестник офтальмологии. 2007; 1: 33-36.
10. Berges O., Koskas P., Lafitte F., Piekarski J.-D. Sonography of the eye and orbit with a multipurpose ultrasound unit. J Radiol. 2006; 87: 345-353.
11. Gillow J.T., Shah P., O'Neill E.C. Primary open angle glaucoma and hypothyroidism: chance or true association? Eye 1997; 11: 113-114.
12. Ohtsuka K., Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves' disease. Am J Ophthalmol. 2000; 129: 613-617.
13. Алешаев М.И. Факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. П.: ГОУДПОПУ; 2009.
14. Feldon S.E., Muramatsu S., Weiner J.M. Clinical classification of Graves' ophthalmopathy. Identification of risk factors for optic neuropathy. Arch. Ophthalmol. 1984; 102 (10): 1469-1472.
15. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии. Международный эндокринологический журнал 2010; 3 (27): 35-45.
16. Алексеев И.Б., Алескерова П.М., Дзюва Ф.С., Мослехи Ш. Особенности внутриглазной гемодинамики у больных эндокринной офтальмопатией. Глаукома 2010; 2: 3-7.
17. Мамиконян В.Р., Галоян Н.С., Шеремет Н.Л., Казарян Э.Э., Харлап С.И., Шмелева-Демир О.А., Анджелова Д.В., Татевосян А.А. Особенности глазного кровотока при ишемической оптической нейропатии и нормотензивной глаукоме. Вестник Офтальмологии 2013; 4: 3-8.

REFERENCES

1. Tkachuk V.A. [Introduction to Molecular Endocrinology.] *Vvedenie v molekulyarnuyu endokrinologiyu*. Moscow, MSU, 1983. 256 p. (in Russ.).
2. Vicleb Je. [Functions of vascular system.] *Funktsii sosudistoi sistemy*. Moscow, World, 1985. 640 p. (in Russ.).
3. Provotorov V.M. [Thyroid hormones and pathology non thyroid]. *Rossiyskiy Medicinskiy Zhurnal*. [Russian Medical Journal], 2002; 5: 7-11. (In Russ.).
4. Petunina N.A. [Features diseases therapy of thyroid gland at patients with cardial pathology]. *Rossiyskiy Medicinskiy Zhurnal* [Russian Medical Journal], 2005;13 (28): 1927-1932. (In Russ.).
5. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Fadeev V. V. [Endocrinology.] *Endokrinologiya*. Moscow, GEOTAR media, 2007. 432 p. (in Russ.).
6. Lee A.J., Rochtchina E., Mitchell P. Intraocular pressure asymmetry and undiagnosed open-angle glaucoma in an older population. Am J Ophthalmol. 2004; 137 (2): 380-382.
7. Lee T.J., Rang M.H., Hong J.P. Three-wall orbital decompression in Graves' ophthalmopathy for improvement of vision. J Craniomaxillofac Surg. 2003; 14 (4): 500-503.
8. Ohtsuka K., Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves disease. Am J Ophthalmol. 2000;129: 613-617.
9. Kiseleva T.N., Panteleeva O.G., Shamshinova A.M. [Blood flow in the vessels of the eye and orbit in patients with endocrine ophthalmopathy]. *Vestnik oftal'mologii*, [Ann Ophthalm.], 2007; 1: 33-36. (In Russ.).
10. Berges O., Koskas P., Lafitte F., Piekarski J.-D. Sonography of the eye and orbit with a multipurpose ultrasound unit. J Radiol.2006; 87: 345-353.
11. Gillow J.T., Shah P., O'Neill E.C. Primary open angle glaucoma and hypothyroidism: chance or true association? Eye. 1997; 11: 113-114.
12. Ohtsuka K., Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves' disease. Am J Ophthalmol. 2000; 129: 613-617.
13. Aleshaev M.I. [Risk factors for primary open-angle glaucoma.] *Faktory riska razvitiya pervichnoy otkrytougol'noj glaukomy*. Penza, GOU DPO of ISPs, 2009. 14 p. (in Russ.).
14. Feldon S.E., Muramatsu S., Weiner J.M. Clinical classification of Graves' ophthalmopathy. Identification of risk factors for optic neuropathy. Arch. Ophthalmol. 1984; 102 (10): 1469-1472.
15. Panteleeva O.G. [The modern concept of mechanism development of the visual functions in endocrine ophthalmopathy]. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*, [International endocrinology journal], 2010; 3 (27): 35-45. (In Russ.).
16. Alexeev I.B., Aleskerova P.M., Dziova F.S., Moslehi Sh. [Features ocular hemodynamics in patients with endocrine ophthalmopathy]. *Glaukoma*, [Glaucoma], 2010; 2: 3-7. (In Russ.).
17. Mamikonyan V.R., Galoyan N.S., Sheremet N.L., Kazaryan E.E., Harlap S.I., Shmeleva-Demir O.A., Andjelova D.V., Tatevosyan A.A. [Features of ocular blood flow in ischemic optic neuropathy and normotensive glaucoma]. *Vestnik oftal'mologii*, [Ann Ophthalm.], 2013; 4: 3-8. (In Russ.).



ТЕПЕРЬ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЛАЗ МОЖНО ЗАМЕДЛИТЬ

Виталюкс Плюс
(Vitalux Plus) для ЗАЩИТЫ ВАШИХ ГЛАЗ

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



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

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

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

Alcon®

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Экспериментальное исследование динамики иммуноэкспрессии VEGF-фактора в тканях сетчатки на модели фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки

Ю. А. Белый¹А. В. Терещенко¹А. В. Шацких²Д. С. Велибекова¹, А. В. Ревещин³

¹ Калужский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, ул. Святослава Федорова, 5, г. Калуга, 248007, Россия

² ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, ул. Бескудниковский бульвар, дом 59а, 127486, Москва, Россия

³ ФГБУ Институт Биологии гена РАН, ул. Вавилова, 34/5, Москва, 119334, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 32–38

Цель: На модели фотоиндуцированного тромбоза ветви центральной вены сетчатки (ЦВС) определить динамику иммуноэкспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в тканях сетчатки и установить сроки появления неоваскуляризации.

Материал и методы. Моделирование тромбоза ветви ЦВС выполнено на 21 кролике (21 глаз) породы шиншилла весом 1,5–2 кг (парные глаза использованы для контроля). Животным внутривенно вводили фотосенсибилизатор «Фотодитазин» в дозе 2,5 мг/кг веса. Через 15 минут транспупиллярно осуществляли лазерное облучение ветви вены на выходе из диска зрительного нерва. Плотность энергии облучения составила 200 Дж/см². Проводили гистологические и иммуногистохимические исследования сетчатки через 30 мин., на 1-ые, 2-ые, 3-ьи, 7-ые, 14-ые и 30-ые сутки после облучения.

Результаты. Максимальное накопление VEGF при фотоиндуцированной модели тромбоза ветви ЦВС отмечено на 2-е сутки, с 3-го дня подтвержден факт непосредственного появления новообразованных сосудов. Стабильно высокое количество VEGF зафиксировано на всех сроках наблюдения до 30-ти суток включительно.

Заключение. Предприняты первые шаги по изучению иммуноэкспрессии VEGF в тканях сетчатки на фотоиндуцированной модели тромбоза ветви ЦВС после фотодинамического воздействия, что может явиться основой дальнейших исследований, направленных на определение оптимального анти-VEGF препарата, его дозировки и сроков назначения с целью коррекции данного патологического состояния.

Ключевые слова: фотоиндуцированный тромбоз ветви вены сетчатки, иммуноэкспрессия VEGF, неоваскуляризация.

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

ENGLISH

Experimental study of VEGF immune expression dynamics in the retina using photoinduced BRVO model

Yu. A. Belyy, A. V. Tereshchenko, A. V. Shatskikh, D. S. Velibekova, A. V. Revishchin

¹ Kaluga branch of Microsurgery institution; Svyatoslav Fedorov St., 5, Kaluga, 248007, Russia; ² Microsurgery institution, Beskudnikovskiy Boulevard St., 59a, 127486, Moscow, Russia; ³ Institute of gene Biology, Vavilov St., 34/5, Moscow, 119334, Russia

SUMMARY

Aim. To describe the dynamics of vascular endothelial growth factor (VEGF) immune expression in the retina using the model of photoinduced branch retinal vein occlusion (BRVO) and to establish the terms of neovascularization appearance.

Materials and methods. BRVO was modelled on 21 chinchilla rabbits (21 eyes) weighing 1.5-2 kg (fellow eyes served as controls). Photosensitizer «Fotoditazin» (2.5 mg/kg) was injected intravenously. 15 min later, transpupillary laser irradiation of branch retinal vein near the optic nerve head was performed. Irradiation energy density was 200 J/cm². Histological analysis and immunohistochemistry of the retina was performed following 30 min, at days 1, 2, 3, 7, 14 and 30.

Results. Maximum VEGF accumulation in photoinduced BRVO model was observed on day 2. From day 3, direct neovascularization was confirmed. VEGF levels were stably high throughout the follow-up to the day 30 inclusive.

Conclusion. VEGF immune expression in the retina using the model of BRVO induced by photodynamic exposure was explored for the first time. These data can serve as the basis for future studies in order to define optimal anti-VEGF agent, its dosage and terms to manage this condition.

Keywords: photoinduced branch retinal vein occlusion, VEGF immune expression, neovascularization.

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

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 32–38

В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем офтальмологии являются патологические состояния сетчатки, приводящие к значительному снижению зрения, слепоте и инвалидности.

Тромбозы ретинальных вен — вторые по частоте встречаемости среди сосудистой патологии глаза, распространенность которой составляет около 2,14 случаев на 1000 человек в возрасте старше 40 лет и 5,36 случаев на 1000 человек в группе старше 64 лет [1]. При этом частота встречаемости окклюзии ветвей ЦВС (4,42 на 1000 человек) значительно превышает распространенность окклюзии непосредственно центральной вены сетчатки (ЦВС) (0,8 на 1000 человек) [2]. Тромбозы сосудистых аркад опасны не только быстрой потерей зрения, но и развитием тяжелых осложнений, таких как кистозная макулярная дегенерация, ретинальная неоваскуляризация, вторичная неоваскулярная глаукома, что приводит к стойкому снижению зрительных функций и инвалидизации пациентов.

В настоящее время существуют три основных подхода в лечении тромбоза ветвей ретинальных вен: консервативный, лазерный и хирургический.

В патогенезе заболевания, как известно, ключевую роль играют процессы, связанные с нарушением ангиогенеза, которые развиваются в результате дисбаланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами [3].

Однако до сих пор не изучено изменение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) при патологических состояниях, связанных с острым нарушением кровообращения в глазу. Поэтому мы сочли целесообразным начать собственные исследования по данному вопросу, воспользовавшись разработанной нами фотоиндуцированной моделью тромбоза ветви ЦВС. Данная модель является наиболее адекватной естественному течению заболевания (что было показано в наших предыдущих исследованиях) по сравнению с другими моделями тромбоза ветви ЦВС, полученными посредством высокоинтенсивной лазеркоагуляции [4, 5, 6].

Цель данного исследования состояла в определении динамики иммунноэкспрессии VEGF в тканях

сетчатки и сроков проявления неоваскуляризации на модели фотоиндуцированного тромбоза ветви ЦВС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное моделирование тромбоза ветви ЦВС выполнено на 21 кролике (21 глаз) породы шиншилла весом 1,5-2 кг (парные глаза использованы для контроля). Исследования осуществляли в соответствии с общепринятыми принципами гуманности и существующими международными правилами по работе с лабораторными животными.

В эксперименте применяли фотосенсибилизатор (ФС) хлоринового ряда «Фотодитазин» (бис-N-метилгликаминовая соль хлорина е6), а фотодинамическое воздействие осуществляли с помощью лазерного офтальмокоагулятора «АЛОД-01» — «Алком-Медика» («Алком-Медика», Санкт-Петербург) с длиной волны 662 нм.

Животным внутривенно вводили ФС в дозе 2,5 мг/кг веса. Через 15 минут (время, достаточное для максимального накопления ФС в сосудах сетчатки по данным флюоресцентной диагностики [7]) транспупиллярно осуществляли лазерное облучение вены на выходе из диска зрительного нерва с плотностью энергии 200 Дж/см². Диаметр пятна лазерного излучения составил 3,0 мм, что соответствует двум диаметрам диска зрительного нерва (ДЗН) кролика. Используемые в работе параметры получены в результате ранее проведенного комплекса экспериментальных работ по определению порога фотодинамического воздействия на структуры глаза кроликов [8]. После облучения наблюдения проводили через 30 мин, на 1-е, 2-е, 3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки эксперимента.

Методы обследования включали: биомикроскопию переднего отрезка глаза с помощью щелевой лампы фирмы «Opton» (Германия); офтальмоскопию с использованием бинокулярного офтальмоскопа фирмы «Heine» (Германия); оптическую когерентную томографию (ОКТ) с помощью аппарата Stratus OST-3000 фирмы «Zeiss» (Германия); фоторегистрацию изображений глазного дна с применением диагностической ретинальной системы «Ret Cam-120» (США); элек-

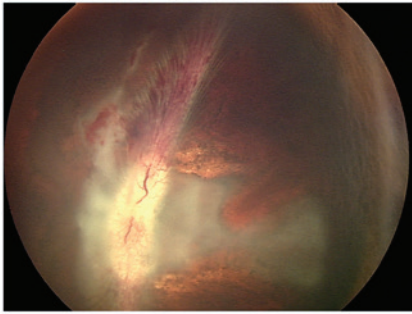


Рис. 1. Глазное дно кролика 3-и сутки (офтальмоскопия). Фотоиндуцированная модель тромбоза ветви ЦВС (уменьшение геморрагий, нарастающий отек тканей, запустевание сосуда выше места поражения).

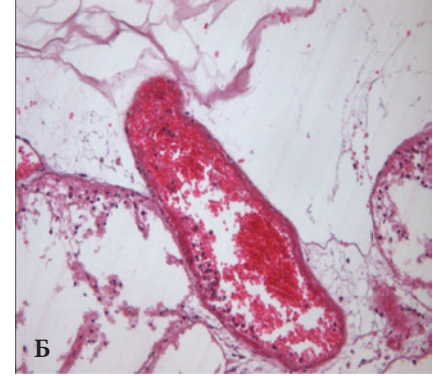
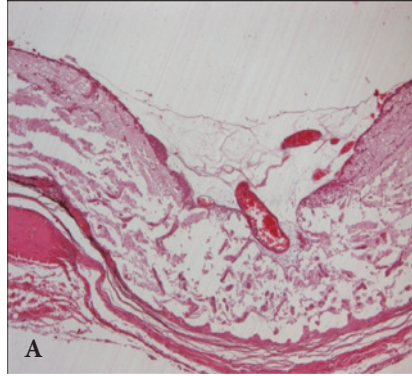


Рис. 2. Фотоиндуцированная модель тромбоза притока ЦВС (3 сутки). Отек ДЗН (А). В ЦВС на месте разрушенного эндотелия отложения фибрина, скопление лейкоцитов с формированием пристеночного «красного» тромба из-за обильного пропитывания эритроцитами (Б). Окраска гематоксилин-эозин, ув. А — $\times 50$, Б — $\times 200$.

троретинографию (ЭРГ) с помощью электродиагностической системы «Томеу» (Япония); флюоресцентную ангиографию (ФАГ) с использованием фундус-камеры «Canon CF-60UD» (фирмы Canon, Япония) и фоторегистрацией глазного дна. Морфологические методы включали гистологические и иммуногистохимические исследования (ИГХ). Для проведения морфологических исследований энуклеированные глазные яблоки фиксировали в растворе нейтрального формалина, подвергали макромикроскопическому препарированию, затем промывали проточной водой, обезживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин и выполняли серии меридиональных гистологических срезов с применением окраски гематоксилин-эозином. Препараты изучали под микроскопом фирмы Leica DM LB2 при увеличении $\times 50$, $\times 200$, $\times 400$ с последующей фоторегистрацией.

Все глаза с полученным фотоиндуцированным тромбозом ветви ЦВС, энуклеированные через 30 мин. после облучения, на 1-е, 2-е, 3-и, 7-е сутки эксперимента подвергали дополнительному ИГХ исследованию, основной задачей которого являлось выявление накопления васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF) в тканях сетчатки. Иммуногистохимической окраске предшествовали стадии демаскировки антигена и деактивации эндогенной пероксидазы. Срезы покрывали раствором мышиных моноклональных первичных антител против VEGF (Abcam ab28775), разведенных 1:30-1:50 и вторичных — биотинилированных поликлональных ослиных антител против иммуноглобулина мыши (Jackson ImmunoResearch Laboratories Inc, США) в 0,01M фосфатном буфере с добавлением 0,3% детергента — Triton X100. После промывки в фосфатном буфере срезы проводили по спиртам до ксилола и покрывали средой DPX (Fluka A.G., Buchs, Switzerland). Часть срезов перед проводкой по спиртам подкрашивали по методу Гимза.

Препараты изучали под микроскопом Olympus IX81 (Olympus Life Science Europa, Hamburg, Германия) с управляемым компьютером, моторизованным

препаратоводителем и цифровой фотокамерой Olympus DP72, с увеличением $\times 50$, $\times 200$, $\times 400$ с последующей фоторегистрацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 30 минут после фотодинамического воздействия офтальмоскопически отмечали сужение ветви центральной артерии сетчатки, расширение, извитость и напряжение пораженной вены; перипапиллярно — по ходу сосудистой аркады и в центральной зоне сетчатки — отек, а также множественные интравитреальные штрихообразные кровоизлияния. К первым суткам количество геморрагий увеличилось, отек тканей усилился. На 3-и сутки число геморрагий и экстравазатов уменьшалось, отек тканей нарастал и достиг пика (рис. 1). Тромбированная ветвь была полнокровной, имела патологическую извитость, четкообразность, темную окраску, имело место появление микроаневризм, расширение капиллярной сети. К 7-м суткам наблюдали дальнейшее уменьшение геморрагий и экстравазатов, вена сохраняла патологическую извитость, была сужена, отмечался симптом «серебряной проволоки», отек тканей уменьшился. К 14-му дню кровоизлияния частично рассасались, однако отек сетчатки над пораженной аркадой и центральной зоной сохранялся, что подтверждалось данными ОКТ.

По данным ФАГ к 3-м суткам эксперимента окклюзированный сосуд не заполнялся контрастом и выглядел темным, тогда как остальные ветви ЦВС были заполнены флюоресцеином. В бассейне пораженного сосуда отмечено отсутствие перфузии в капиллярах сетчатки, а на границах зон ишемии капилляры резко расширены. В этих же зонах выявлены капиллярные аневризмы и отмечен выход флюоресцеина за пределы сосуда. Таким образом, данные ФАГ подтвердили формирование сосудистой окклюзии на 3-и сутки после фотодинамического воздействия.

По данным ОКТ в 1-е сутки отмечены увеличение толщины сетчатки на 60-70 мкм (в среднем до 199 мкм) при толщине интактной сетчатки до 132 мкм, парапа-

пиллярно — участки серозной отслойки нейроэпителия (высотой до 357 мкм), а также множественные преретинальные и интравитреальные кровоизлияния. При исследовании на 3-ьи сутки не было выявлено зон экссудативной отслойки нейроэпителия, однако сохранялся диффузный отек сетчатки (высотой до 190 мкм). На 7-е сутки эксперимента происходила полная резорбция отека. Через 2 недели начинал формироваться неравномерно пигментированный хориоретинальный очаг.

Морфологические исследования проведены в 2 этапа. На первом этапе по результатам световой микроскопии определяли механизмы тромбообразования, на втором этапе — по результатам ИГХ исследований VEGF выявляли динамику его накопления в сетчатке и сроки появления новообразованных сосудов.

Результаты гистологических исследований

В ходе световой микроскопии в 1-ые сутки наблюдения после облучения отмечали выраженный отек ДЗН и перипапиллярных участков сетчатки. Полнокровие всех сосудов этой зоны способствовало агрегации форменных элементов крови с явлениями сладж-синдрома, предшествовавшего отеку и диагностированному уже через 30 минут, т.е. практически сразу после фотодинамического воздействия. При этом, в поверхностных венулах определено значительное повышение проницаемости сосудистой стенки и множество диапедезных кровоизлияний без нарушения целостности сосудов. Свободные эритроциты оседали с формированием мелких кровоизлияний в кортикальных слоях стекловидного тела, но основная их масса пропитывала сетчатку, что приводило к усугублению ее структурных нарушений.

На 2-е сутки наблюдения эксперимента отмечено увеличение отека, уменьшение кровоизлияний, усиление сладж-синдрома.

На 3-е сутки сохранялись явления отека, особенно выраженного в начальном отрезке зрительного нерва. Кровоизлияния носили очаговый поверхностный ха-

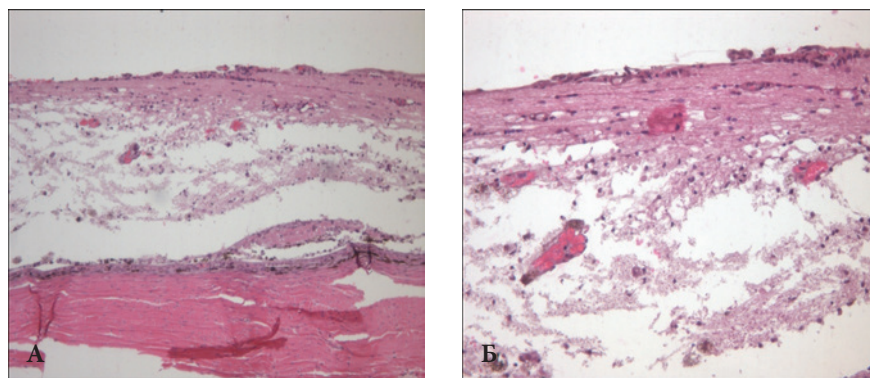


Рис. 3. Фотоиндуцированная модель тромбоза притока ЦВС (7 сутки). Неоваскуляризация в отечных слоях перипапиллярной сетчатки. Окраска гематоксилин-эозин, ув. А — $\times 100$, Б — $\times 200$.

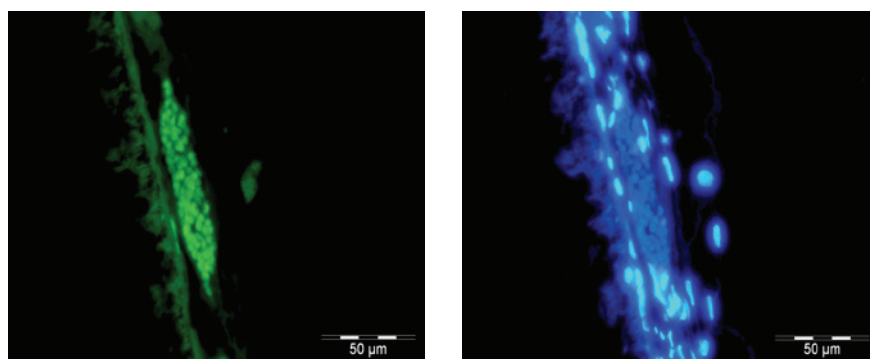
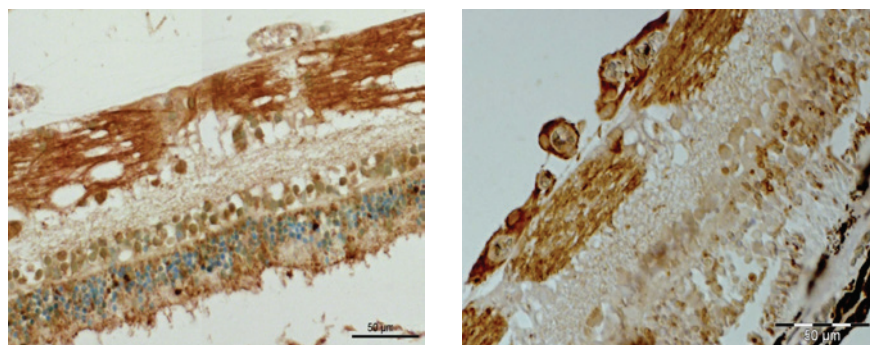


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование VEGF. Сетчатка глаза кролика. Фотоиндуцированная модель тромбоза притока ЦВС (2-е сутки). (Световая и люминисцентная микроскопия). Интенсивная окраска стенок сосудов на внутренней поверхности сетчатки (стрелки). Ув. $\times 400$.

актер, главным образом, в слое нервных волокон перипапиллярной сетчатки. Сладж-синдром привел к тромбообразованию сосудов. В ЦВС на месте разрушенного эндотелия отмечено отложение фибрина, скопление лейкоцитов с формированием, вследствие обильного пропитывания эритроцитами, пристеночного «красного» тромба (рис. 2 А, Б).

На 7-е сутки эксперимента количество новообразованных сосудов увеличилось, они сохранялись в ее толще, особенно в отечной части слоя нервных волокон оптикоганглионаров «зрительной лучистости» вблизи ДЗН, на фоне неравномерного тромбообразования

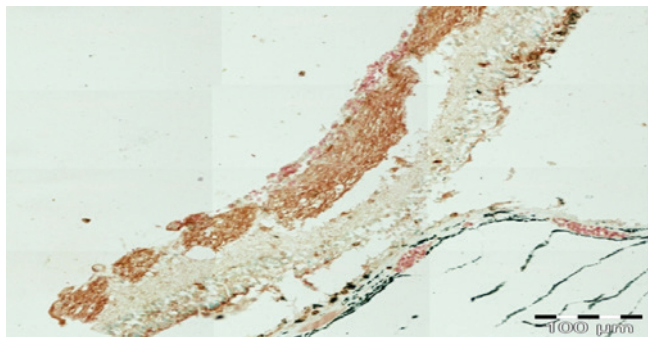


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование VEGF. Сетчатка глаза кролика. Фотоиндуцированная модель тромбоза притока ЦВС (7-е сутки). Появление «сосудистых почек», как подтвержденного факта появления роста новообразованных сосудов (стрелки). Ув. x200.

и частичной облитерации мелких сосудов на внутренней поверхности сетчатки. Недостаточное формирование стенки новообразованных сосудов привело к появлению мелких диапетезных экстравазатов (рис. 3 А, Б).

Результаты ИГХ исследований

В контрольной группе обнаружено неспецифическое связывание антител к VEGF с тканью сетчатки, что выражалось в слабой окраске слоя нервных волокон на внутренней поверхности, а также элементов крови на внутренней поверхности сосудов.

Уже через 30 минут после фотодинамического моделирования тромбоза обнаружено интенсивное выкрашивание VEGF во внутренних слоях сетчатки, особенно выраженное в слое нервных волокон, и слабое и редкое окрашивание оптикоганглионаров и клеток внутреннего ядерного слоя. Однако стенки сосудов на внутренней поверхности сетчатки не были окрашены. В наружном ядерном слое окрашенные элементы отсутствовали.

В течение первых суток наблюдения происходило накопление VEGF в экспериментальной группе. Сосуды на внутренней поверхности сетчатки были интенсивно окрашены, однако наличие экстравазатов несколько затрудняло исследование, маскируя истинное накопление VEGF в стенке сосудов. На фоне неспецифического выкрашивания VEGF, описанного выше, появились редкие окрашенные элементы, уходящие вглубь сетчатки.

На вторые сутки выявлена наиболее интенсивная окраска стенок сосудов на внутренней поверхности сетчатки. Также многочисленные окрашенные элементы VEGF отмечены во всех слоях сетчатки (рис. 4 А-Г).

К третьим суткам наблюдения изменений в отношении интенсивности выкрашивания VEGF не наблюдали, имело место его перераспределение вдоль «сосудистых почек», что подтверждало факт появления роста новообразованных сосудов. Через неделю интенсивная окраска стенок сосудов свидетельствовала

о продолжении пролиферативных процессов и увеличении площади неоваскуляризации с захватом периферии сетчатки (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Разнообразие клинической картины тромбоза ветви ЦВС, опасность развития осложнений и рост числа инвалидов по зрению указывают на то, что применяемые в настоящее время медикаментозные, лазерные и хирургические способы лечения заболевания не всегда достаточно эффективны.

Сегодня все большее распространение получает интравитреальное введение анти-VEGF препаратов, блокирующих действие эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF), что существенно уменьшает риск развития неоваскуляризации, являющейся осложнением окклюзионного поражения вен сетчатки [3]. Однако, несмотря на перспективность использования таких препаратов, до сих пор не изучено их влияние на состояние хориоретинального кровотока интактных участков сетчатки и хориоидеи, не исследованы морфологические изменения, происходящие под их воздействием, а также не определены оптимальные сроки их введения. В связи с актуальностью перечисленных проблем мы сочли целесообразным начать собственные исследования по изучению динамики иммунноэкспрессии VEGF в тканях сетчатки и определению сроков появления неоваскуляризации с помощью разработанной нами фотоиндуцированной модели тромбоза вен ЦВС.

Для изучения патогенеза и ангиогенеза, а также для разработки некоторых методов лечения данной патологии при помощи высокоинтенсивной лазеркоагуляции имеются модели тромбозов ветвей ЦВС [9], но процесс создания таких моделей сопровождается высоким риском интравитреальных кровоизлияний, а получить тромбоз ветви вены удастся лишь в 50% случаев, при том, что он носит преходящий характер.

Процесс образования тромба в естественных условиях связан с повреждением эндотелиальных клеток без нарушения целостности сосудистой стенки. В связи с этим можно считать, что формирование тромба с помощью фотодинамического воздействия, основой которого выступает индуцированное фотохимическое повреждение клеток эндотелия сосудов, приводящее к стазу и агрегации клеток с последующей окклюзией, является патогенетически обоснованным, в отличие от остальных существующих методик моделирования данного состояния [4, 5, 6].

Так, при исследовании с помощью нашей фотоиндуцированной модели уже на первые сутки отмечено появление таких предрасполагающих факторов, как повреждение эндотелия, сладж-синдром, повышенная проницаемость сосудистой стенки, отек, которые способствуют агрегации тромбоцитов и ко-

агуляции фибриногена. Далее отмечено пристеночное внутрисосудистое прикрепление тромба, появление дополнительных фиброзных структур, оседание на них форменных элементов крови, все больше перекрывавших просвет сосуда. Эти процессы сопровождались отеком и ишемическими изменениями в близлежащих оболочках с компенсаторным развитием неоваскуляризации. Полученная морфологическая картина полностью подтверждала наличие тромба, формирование и строение которого отражало один из патогенетических механизмов образования тромба в естественных условиях.

Для определения динамики иммунноэкспрессии VEGF в тканях сетчатки и сроков появления неоваскуляризации служили иммуногистохимические исследования.

Восстановление кровоснабжения ишемизированных тканей с помощью VEGF подтверждено экспериментальными работами [10]. Как показали результаты проведенных нами исследований, запуск процессов неоваскуляризации, как механизма компенсации нарушения кровоснабжения сетчатки при тромбозе, начинается сразу после проведения фотодинамического воздействия. Иницилирующим моментом является гипоксия тканей в результате острой ишемии сетчат-

ки. При этом результаты световой микроскопии убедительно свидетельствуют о сохранении целостности сосудистой стенки. В это время поврежден лишь эндотелий, вследствие чего имеет место повышенная проницаемость для белков плазмы и форменных элементов крови. Помимо ангиогенного действия, VEGF сам по себе значительно усиливает проницаемость сосудов. Следовательно, на фотоиндуцированной модели процесс неоваскуляризации может протекать ускоренно.

Кроме того, в контрольной группе обнаружено наличие неспецифического связывания антител к VEGF с тканью сетчатки, особенно выраженное в слое нервных волокон при слабом и редком окрашивании оптикоганглионаров и клеток внутреннего ядерного слоя. Данный факт не является ошибочным, так как впервые VEGF был получен N. Ferrara в 1989 г. из нервной ткани крупного рогатого скота, хотя и обладал свойствами ростового фактора эндотелиальных клеток [11]. Это лишний раз свидетельствует о готовности сетчатки при любых ишемических состояниях запустить в кратчайшие сроки процесс неоангиогенеза, а не «ждать» реиндукции VEGF и должного его накопления в сосудистой стенке.

Выявленное нами в результате исследований стабильно высокое сохранение количества VEGF во всех

Забота о раздраженных глазах



ХИЛОПАРИН-КОМОД® раствор увлажняющий офтальмологический

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

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

УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ

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

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

 **URSAPHARM**

слоях сетчатки с вовлечением ее периферических отделов не всегда положительно отражается на сетчатой оболочке, так как компенсаторный механизм ишемии может привести к деструктуризации сетчатки и стойким нарушениям ее функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании на модели фотоиндуцированного тромбоза ветви ЦВС определена динамика иммунноэкспрессии VEGF в тканях сетчатки и установлены сроки появления неоваскуляризации.

Максимальное накопление VEGF на фотоиндуцированной модели тромбоза ветви ЦВС имело место на 2-е сутки. С 3-их суток отмечено появление ново-

образованных сосудов. Стабильно высокое количество VEGF во всех слоях сетчатки с вовлечением ее периферических отделов зафиксировано на всех сроках наблюдения до 30-ти суток, что способствовало появлению новых участков неоваскуляризации.

Предприняты первые шаги по изучению иммунноэкспрессии VEGF в тканях сетчатки на фотоиндуцированной модели тромбоза ветви ЦВС после фотодинамического воздействия, что может явиться основой для дальнейших исследований, направленных на определение оптимального анти-VEGF препарата, его дозировки и сроков назначения с целью коррекции данного патологического состояния.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. David R.P., Zangwill L., Badarna M., Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica*. 1988; 197 (2): 69-74.
2. Sophie Rogers; Rachel L McIntosh; Ning Cheung; Lyndell Lim; Jie Jin Wang; Paul Mitchell; Jonathan W Kowalski; Hiep Nguyen; Tien Y Wong The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 9: 617-622.
3. Badala F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008; 19 (3): 234-8.
4. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Велибекова Д.С., Шацких А.В. Фотоиндуцированная модель тромбоза ветви центральной вены сетчатки. *Офтальмология*. 2011; 2: 22-26.
5. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Велибекова Д.С., Шацких А.В. Экспериментальное обоснование фотоиндуцированной модели тромбоза ветви центральной вены сетчатки. *Офтальмохирургия*. 2011; 4: 54-58.
6. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шацких А.В., Велибекова Д.С., Шаулов В.В., Соловьев Д.К., Ерохина Е.В. Комплексный анализ фотоиндуцированной модели тромбоза ветви вены сетчатки в сравнении с моделью, получаемой посредством высокоинтенсивной лазеркоагуляции. *Офтальмохирургия*. 2012; 4: 33-38.
7. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Каплан М.А., Пономарев Г.В. Сравнительное изучение фотодинамических эффектов фотосенсибилизаторов хлоринового ряда на интактной сетчатке экспериментальных животных. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2006; 2: 55-59.
8. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л., Федоров А.А., Каплан М.А. Экспериментальные результаты фотодинамической терапии в офтальмологии с использованием препаратов хлоринового ряда. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2007; 1: 27-34.
9. Kohner E.M., Laatikainen L., Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983; 90 (5): 484-487.
10. Nancy Smyth Templeton, Danilo D. Lasic Gene and Cell Therapy: Therapeutic Mechanisms and Strategies. 3rd edition, 2009.
11. Ferrara N., Leung D.W. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989; 246 (8): 1306-9.

REFERENCES

1. David R.P., Zangwill L., Badarna M., Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. *Ophthalmologica*. 1988; 197 (2): 69-74.
2. Sophie Rogers; Rachel L McIntosh; Ning Cheung; Lyndell Lim; Jie Jin Wang; Paul Mitchell; Jonathan W Kowalski; Hiep Nguyen; Tien Y Wong The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 9: 617-622.
3. Badala F. The treatment of branch retinal vein occlusion with bevacizumab. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008; 19 (3):234-8.
4. Belyy Yu.A., Tereshchenko A.V., Velibekova D.S., Shatskikh A.V. [The photoinduced model of thrombosis of a branch of the central vein of a retina]. *Oftal'mologiya* [Ophthalmology], 2011; 2: 22-26 (in Russ.).
5. Belyy Yu.A., Tereshchenko A.V., Velibekova D.S., Shatskikh A.V. [Experimental justification of the photoinduced model of thrombosis of a branch of the central vein of a retina]. *Oftal'mokhirurgiya* [Ophthalmosurgery], 2011; 4: 54-58 (in Russ.).
6. Belyy Ju.A., Tereshhenko A.V., Shatskikh A.V., Velibekova D.S., Shaulov V.V., Solov'ev D. K., Erokhina E.V. [The complex analysis of the photoinduced model of thrombosis of a branch of a retina's vein in comparison with the model received by means of a high-intensity lasercoagulation]. *Oftal'mokhirurgiya* [Ophthalmosurgery], 2012; 4: 33-38 (in Russ.).
7. Belyy Ju.A., Tereshhenko A.V., Volodin P.L., Kaplan M.A., Ponomarev G.V. [Comparative studying of photodynamic effects of photosensitizers of a chlorine row on an intact retina of experimental animals]. *Refrakcionnaya khirurgiya i oftal'mologiya* [Refraction surgery and ophthalmology], 2006; 2: 55-59 (in Russ.).
8. Belyy Ju.A., Tereshhenko A.V., Volodin P.L., Fedorov A.A., Kaplan M.A. [Experimental results of photodynamic therapy in ophthalmology with use of preparations of a chlorine row] *Refrakcionnaya khirurgiya i oftal'mologiya* [Refraction surgery and ophthalmology], 2007; 1: 27-34 (in Russ.).
9. Kohner E.M., Laatikainen L., Oughton J. The management of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983; 90 (5): 484-487.
10. Nancy Smyth Templeton, Danilo D. Lasic Gene and Cell Therapy: Therapeutic Mechanisms and Strategies. 3rd edition, 2009.
11. Ferrara N., Leung D.W. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989; 246 (8): 1306-9.

Новая диагностическая методика комплексной оценки морфо-функционального состояния мейбомиевых желез — биометрия мейбомиевых желез.



Трубилин В. Н.



Полунина Е. Г.



Алиева А. Э.



Нуренков В. В.



Жемчугова А. В.

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 39–47

Разработана методика, позволяющая дать комплексную оценку морфо-функционального состояния мейбомиевых желез — биометрия мейбомиевых желез. Данные, полученные при проведении комплексного обследования пациентов, включая новую диагностическую методику — биометрию мейбомиевых желез, данные корреляционного анализа и клинические наблюдения наглядно демонстрируют прямую взаимосвязь между объективными (биомикроскопические признаки отсутствия или наличия дисфункции мейбомиевых желез, время разрыва слезной пленки, симптоматическое время разрыва слезной пленки, компрессионная проба), субъективными признаками дисфункции мейбомиевых желез (жалобами пациентов) и показателями биометрии мейбомиевых желез. В результате анализа установлен высокий уровень корреляции между биометрическим индексом и компрессионной пробой (коэффициент достоверности $p = 0,002$, коэффициент Спирмена — 0,6644). Определено, что дисфункция мейбомиевых желез характеризуется изменением биометрических показателей — увеличением размеров устьев протоков мейбомиевых желез, уменьшением расстояния между устьями протоков, а также частичной или полной атрофией мейбомиевых желез, вплоть до «выпадения» железы с визуальным уменьшением железы, а также, как следствие, расширением расстояния между железами. Купирование воспалительного процесса и восстановление секреторной активности мейбомиевых желез улучшает биометрические показатели — раскрытие устьев протоков мейбомиевых желез, рассасывание пробок, улучшение оттока их секрета, способствует восстановлению размеров устьев протоков мейбомиевых желез и увеличению расстояния между ними. Предлагаемая методика может расширить арсенал диагностических возможностей для верификации дисфункции мейбомиевых желез и связанной с ней липидодефицитной формой ССГ, что особенно важно, учитывая распространенность именно этой формы ССГ. Биометрия мейбомиевых желез может быть рекомендована для широкого применения не только в условиях специализированных офтальмологических клиник, но и в условиях амбулаторно-поликлинической практики, так как данная методика проста в применении, не требует специализированного оборудования и специального навыка у врача, отнимает минимум времени, а также может помочь практикующему специалисту назначать патогенетически обоснованную терапию, повысив качество жизни пациента.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, дисфункция мейбомиевых желез, биометрия

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

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

ENGLISH

A novel method of complex evaluation of meibomian glands morphological and functional state

Trubilin V. N., Polunina E. G., Alieva A. E., Kurenkov V. V., Zhemchugova A. V.

«Professional development institute» FMBA of Russia, Volokolamskoye Highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

SUMMARY

A novel method that provides complex assessment of meibomian glands morphological and functional state — biometry of meibomian glands — was developed. The results of complex examination (including meibomian glands biome-

try), correlation analysis data and clinical findings demonstrate direct association between the objective (i.e., meibomian glands dysfunction by biomicroscopy, tear film break-up time/TBUT, symptomatic TBUT, compression testing) and subjective signs of meibomian glands dysfunction (patient's complaints) and the parameters of meibomian glands biometry. High direct correlation between biometrical index and compression test result was revealed ($p = 0.002$, Spearman's rank correlation coefficient = 0.6644). Meibomian glands dysfunction is characterized by biometric parameters abnormalities, i.e., dilatation of meibomian glands orifices, decrease of distance between meibomian glands orifices, partial or total atrophy of meibomian glands (even up to gland collapse with its visual reduction and increase of distance between the glands). The suppression of inflammatory process and the recovery of meibomian glands secretion improve biometric parameters and result in the opening of meibomian glands orifices, liquefaction of clogs, evacuation of meibomian glands secretion, narrowing of meibomian glands orifices and increase of distance between them. The proposed method expands the armamentarium of meibomian glands dysfunction and lipid-deficient dry eye diagnosing. Meibomian glands biometry can be applied in specialized ophthalmological hospitals and outpatient departments. It is a simple procedure of short duration that does not require any special equipment or professional skills. Meibomian glands biometry enables to prescribe pathogenically targeted therapy and to improve quality of life.

Keywords: dry eye, meibomian glands dysfunction, biometry.

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

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 39–47

В настоящее время не существует единого универсального диагностического теста, который позволил бы с уверенностью выявлять синдром сухого глаза (ССГ), поскольку имеется необходимость дифференцировать между недостаточностью водного компонента слезы, передним блефаритом, дисфункцией мейбомиевых желез с повышенной испаряемостью слезы и аллергическими заболеваниями глаз. В то же время, каждое из этих состояний может способствовать возникновению синдрома ССГ [1,2,3]. Проблема заключается в том, что симптомы этих патологических состояний могут накладываться друг на друга, при этом для каждого из них характерны такие жалобы, как чувство раздражения глаз, жжение и покраснение. Кроме того, одно из ключевых препятствий, которые встают на пути врачей, занимающихся лечением ССГ, состоит в отсутствии корреляции между жалобами, предъявляемыми пациентом, и результатами диагностических тестов (пробы Ширмера, теста на время разрыва слезной пленки, окрашивания конъюнктивы/роговицы) [4]. Помимо этого, ситуация осложняется еще и тем, что патогенетические механизмы, играющие ключевую роль в индукции и/или прогрессировании заболевания — недостаточность андрогенов, гиперосмолярность слезы, воспалительный процесс, изменение состава липидов слезной пленки и ее нестабильность — находятся «за гранью клинической симптоматики» [5]. Так, на ранней стадии тест Ширмера зачастую дает нормальный результат, поскольку свидетельствует о недостаточности слезы, а не о дисфункции мейбомиевых желез, и не позволяет диагностировать повышенную испаряемость слезы. В то же время отсутствие жалоб на фоне тяжелого течения синдрома «сухого глаза» указывает на хронизацию процесса, что свидетельствует о потере роговицей чувствительности и отсутствии у пациента ощущений, ука-

зывающих на дисфункцию слезной пленки. Это переводит пациента в категорию более тяжелых больных. При этом большинство специалистов, занимающихся синдромом сухого глаза, отмечает, что гиподиагностика этого вида патологии на ранних этапах болезни, особенно формы ССГ, связанной с дисфункцией мейбомиевых желез, и, следовательно, с липидодефицитом, является прогностически неблагоприятной ситуацией в связи с тем, что отсутствие адекватной терапии приводит к развитию более тяжелых стадий роговично-конъюнктивального ксероза [6].

В настоящее время в руках офтальмолога имеется широкий спектр диагностических методик, направленных на выявление различных отклонений в формировании стабильной слезной пленки, защищающей глазную поверхность. Так, тест Ширмера отражает количество вырабатываемой слезы; менискометрия [7,8] характеризует базальную секрецию слезы; проба Норна или проба на определение времени разрыва слезной пленки (ВРСП), а также определение симптоматического времени разрыва слезной пленки (СВРСП) отражают стабильность слезной пленки и характеризуют состояние липидной фракции слезы; тиаскопию [9] применяют для оценки слезной пленки, особенно ее липидного слоя; большое значение в диагностике ССГ отводится и определению осмолярности слезы, [10], а также pH слезы с помощью флюорометрического метода [11].

Для выявления повреждений глазной поверхности проводят витальное окрашивание красителями, которые проникают в дегенеративные отслоившиеся клетки эпителия конъюнктивы и роговицы; причем, чем сильнее повреждение клеток, тем интенсивнее окрашивание [12]. Тесты с окрашиванием ламисилом зеленым и бенгальской розой помогают определить дефицит муцина в слезе. Однако повреждение эпители-

альных клеток не является специфическим признаком сухого кератоконъюнктивита и наблюдается при разных формах конъюнктивитов, включая инфекционные, аллергические и травматические [13].

Наряду с перечисленными выше стандартными диагностическими тестами для определения слезопroduкции, широко используют импрессионную цитологию — неинвазивную биопсию поверхностного эпителия конъюнктивы (простой в выполнении, безболезненный для пациента, недорогой, очень информативный метод диагностики и контроля эффективности терапии). Предложена также серия локальных биохимических и иммунологических методов. Следует отметить, что современная диагностика ССГ строится на четкой дифференцировке формы ССГ и попытке выявить ключевой механизм развития ССГ в каждом отдельно взятом случае. Все диагностические методики подразделяются на исследования, которые можно провести в условиях поликлинического приема или в специализированных офтальмологических учреждениях [1].

Несмотря на достаточно большое число стандартных методик, упомянутых выше и позволяющих выявить признаки дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) и связанного с ней дефицита липидов, до настоящего времени не существует простого метода исследования, в ходе которого было бы возможно объективно оценивать объем и структуру мейбомиевых желез в поликлинических условиях и при этом с большой достоверностью определять липидодефицитную форму ССГ, и, соответственно, проводить адекватное терапевтическое лечение. До 90% пациентов с ССГ страдают именно липидодефицитной или блефароконъюнктивальной формой ССГ, которая нередко в начальных стадиях может протекать бессимптомно [1].

Оценивать функцию мейбомиевых желез можно по состоянию их устьев [14]. Клинически состояние устьев мейбомиевых желез оценивают при биомикроскопии с последующим проведением компрессионной пробы, которая состоит в выдавливании секрета из устьев протоков мейбомиевых желез при их компрессии [15].

В НИИ глазных болезней РАМН разработан объективный способ оценки состояния мейбомиевых желез [патент RU 2373832, 2008 Способ определения функционального состояния мейбомиевых желез, авторы Аветисов С.Э., Федоров А.А., Полунин Г.С.]. Способ заключается в получении отпечатков секрета мейбомиевых желез, взятых с нижнего и верхнего края века на фильтровальную бумагу с последующей обработкой парами осмия [16]. Однако с помощью данного теста определяют только общее функциональное состояние мейбомиевых желез, при этом отсутствует количественная оценка и не выделены степени функциональных нарушений. Кроме того, данный тест нельзя

назвать скрининговым и простым в исполнении, поскольку его проведение требует определенных временных и материальных затрат [17].

Миронковой Е.А. в 2008 году разработана клиническая оценка дисфункции мейбомиевых желез при ССГ, включающая 5 клинических форм [18]. При определении клинической формы ДМЖ авторами предложено учитывать количественные и качественные изменения слезной пленки, ксеротические изменения конъюнктивы и роговицы, показатели местного и общего иммунного статуса. Однако при этом не учитываются количественные параметры ДМЖ, количество функционирующих и/или «выпавших» мейбомиевых желез, что является патогномоничным признаком ДМЖ и отражает степень изменения липидного слоя прекорнеальной слезной пленки, а также характеризует степень тяжести блефароконъюнктивальной формы ССГ. Оценка состояния век пациента по данной классификации в поликлинических условиях является очень трудоемкой.

Попытка отразить степень закупорки мейбомиевых желез в баллах была предпринята Забегайло А.О., при этом, автором предложена следующая градация: 0 степень — застоя нет; 1 степень — 1/3 желез каждого века закупорены; 2 степень — около половины желез каждого века закупорены; 3 степень — закупорены все протоки желез каждого века, заднее ребро века разрушено; 4 степень — железы застойны, устья перерастянуты, вокруг них наблюдается воспаление, заднее ребро века разрушено. В комплексе с субъективными жалобами и другими объективными методами исследования эта градация помогает в определении состояния век пациента, постановке диагноза, однако при этом отсутствует оценка зависимости состояния мейбомиевых желез от стадии заболевания [17].

С целью подсчета количества функционирующих мейбомиевых желез Забегайло А.О. с соавт. предложили дополнительно использовать контрастирование протоков мейбомиевых желез, причем для их визуализации авторы применили раствор флюоресцеина, поскольку бенгальский розовый может вызывать у пациентов ощущение дискомфорта, рези и эпителиопатию роговицы, а лиссаминовый зеленый не окрашивает устья мейбомиевых желез. При проведении исследования установлено, что 0,1% раствор флюоресцеина способен окрашивать дефекты тканей, устья мейбомиевых желез и их секрет. Перечисленные свойства данного красителя позволили впервые применить 0,1% раствор флюоресцеина для окраски мейбомиевых желез с целью определения характера имеющихся изменений и провести параллель со степенью тяжести блефароконъюнктивальной формы ССГ [17]. Однако при этом отсутствуют количественные показатели, касающиеся морфо-функционального состояния мейбомиевых желез.



Рис. 1. Схема биомикроскопической картины при проведении биометрии мейбомиевых желез.

Известно, что мейбомиевы железы являются крупными сальными железами. Эти железы активно синтезируют и секретируют липиды и белки, которые попадают на верхнюю и нижнюю границу века спереди от кожно-слизистой каймы. Выделяющиеся липиды распределяются по слезной пленке, что способствует ее устойчивости и препятствует испарению. Каждая мейбомиева железа состоит из множества секреторных мейбоцитов, входящих в состав ацинусов; латеральных канальцев; центрального протока и терминального выводящего протока, который открывается на задней части края века — устьях протоков мейбомиевых желез, при этом количество и объем мейбомиевых желез в верхнем веке больше, чем в нижнем. Мейбомиевы железы обильно иннервированы, а их функция регулируется андрогенами, эстрогенами, прогестинами, ретиноевой кислотой и факторами роста, и, возможно, нейротрансмиттерами. Полярные и неполярные липиды вырабатываются в железах в ходе сложного и не полностью изученного процесса. Эти липиды выделяются в каналы МЖ в ходе голокринного процесса. Поступление секрета на край века происходит при мышечных сокращениях во время движения века.

Закупорка терминальных протоков загустевшим, непрозрачным секретом, содержащим кератинизированный клеточный материал, приводит к развитию дисфункции мейбомиевых желез. Закупорка, в свою очередь, обусловлена избыточной кератинизацией эпителия протоков и повышенной вязкостью секрета. На процесс закупорки влияют эндогенные факторы, такие как возраст, пол и гормональные нарушения, а в качестве экзогенных факторов — применение препаратов местного действия. Закупорка протоков может приводить к кистозному расширению желез, атрофии

мейбоцитов, «выпадению» железы и понижению интенсивности секреции [1,19, 20].

Таким образом, одним из ведущих признаков выраженной или далекозашедшей стадии дисфункции мейбомиевых желез является «выпадение» мейбомиевых желез, которому предшествует закупорка устьев протоков с последующей их атрофией и исходом — «выпадением» одной или нескольких мейбомиевых желез. В связи с этим важным фактором оценки функционального состояния мейбомиевых желез является исследование биомикроскопических показателей, полученных при осмотре реберного края века и его интермаргинального пространства (наличие отека, гиперемии, деформации краев века как исхода хронического блефарита или блефароконъюнктивита различной этиологии). При нарушении структуры устьев протоков мейбомиевых желез, возникшем вследствие вышеперечисленных факторов, меняются не только размеры устьев протоков мейбомиевых желез (УПМЖ), что характеризуется увеличением их размеров за счет пробок, отеком, кистозным расширением и др., но и уменьшением расстояния между УПМЖ и, соответственно, соотношения между размерами УПМЖ и расстоянием между ними. Предшествующая «выпадению» МЖ атрофия мейбомиевых желез также хорошо визуализируется при проведении биомикроскопии, при этом, субатрофичные мейбомиевы железы истончаются, а расстояние между ними увеличивается. Следовательно, при выполнении биомикроскопического исследования можно провести комплексную оценку мейбомиевых желез и их устьев, а также определить степень их функционального повреждения. Большая часть существующих методик, направленных на оценку функционального состояния мейбомиевых желез или выявление их дисфункции, связана с анализом состояния именно устьев протоков мейбомиевых желез, при этом комплексная оценка самих мейбомиевых желез, как таковых, и их устьев отсутствует. Однако с диагностической и прогностической точки зрения, а также для решения вопроса об объеме и форме лечебного вмешательства такая оценка особенно важна.

Учитывая вышеперечисленные обстоятельства, для объективной оценки структурного и функционального

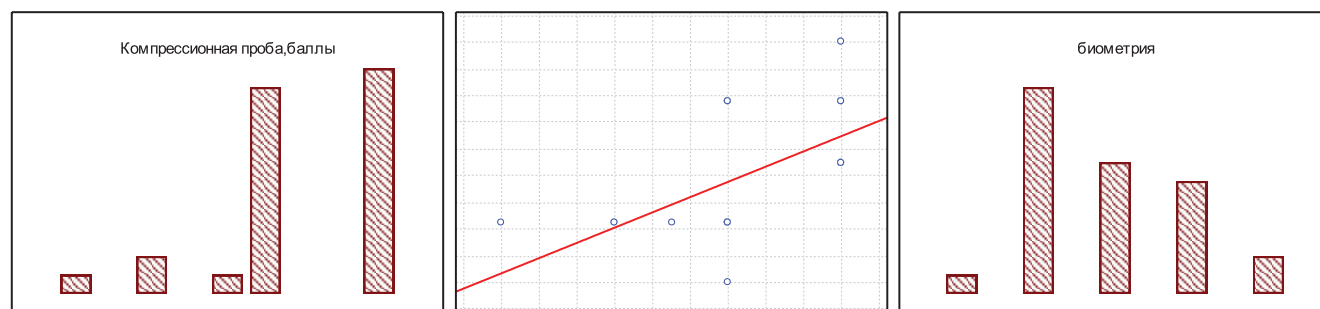


Рис. 2. Корреляционные показатели между биометрическим индексом МЖ и компрессионной пробой.

состояния мейбомиевых желез нами разработана новая бесконтактная диагностическая методика — биометрия мейбомиевых желез.

Методика проведения биометрии мейбомиевых желез

Исследование проводят с помощью щелевой лампы с увеличением 10:13, при этом осветитель без фильтра с максимально высокой щелью средней ширины отклоняют под углом 30° по отношению к микроскопу. В качестве стандартизированного измерительного прибора используют прозрачную пластиковую линейку с миллиметровыми рисками черного цвета, предварительно обработанную 95% спиртом.

При проведении биометрии оценивают 4 показателя:

1. Среднее расстояние между устьями протоков соседних мейбомиевых желез, которые открываются на реберном крае века (d);
2. Среднее соотношение между размером устья протока мейбомиевой железы и расстоянием между устьями протоков соседних мейбомиевых желез (например, 1:5; 1:4 и т.д.) (id);
3. Средний размер мейбомиевых желез которые визуализируются при вывернутом кнаружи веке (g);
4. Среднее соотношение между расстоянием между мейбомиевыми железами и размером мейбомиевых желез (например, 1:4; 1:3 и т.д.) (ig).

Исследование проводят в 2 этапа.

1-ый этап. В поле обзора микроскопа включают реберный край нижнего века с открывающимися на нем устьями протоков мейбомиевых желез, при этом нижний край века слегка оттягивают книзу и кнаружи. Прозрачную пластиковую линейку фиксируют на переносице, а ее край с миллиметровыми рисками подводят к реберному краю нижнего века в зону светового пучка щелевой лампы и измеряют расстояние между устьями соседних протоков мейбомиевых желез (d), затем определяют среднее соотношение между размером устья протока мейбомиевой железы и расстоянием между устьями протоков соседних мейбомиевых желез (id).

2-ой этап. В поле обзора микроскопа включают край нижнего века, который оттягивают сильнее, чем в первой части исследования, книзу и кнаружи, где визуализируются МЖ (желтоватого цвета). Прозрачной пластиковой линейкой измеряют средний размер мейбомиевых желез (g); после чего определяют среднее соотношение между расстоянием между мейбомиевыми железами и размером мейбомиевых желез (ig).

Биометрию проводят между тремя, друг за другом расположенными устьями протоков мейбомиевых желез и самими мейбомиевыми железами на каждом глазу, результаты усредняют и переводят в баллы, после чего рассчитывают биометрический индекс мейбомие-

вых желез, который характеризует морфо-функциональное состояние мейбомиевых желез (рис. 1).

Нами разработана следующая балльная оценка биометрических показателей мейбомиевых желез:

- **Величина g** — 0.8-0.9 мм соответствует 2 баллам; менее 0.8 мм — 1 баллу.
- **Величина d** — 0.8-0.9 мм соответствует 2 баллам; менее 0.8 мм — 1 баллу.
- **Величина id** — 1:4 соответствует 2 баллам; более 1:4 — 1 баллу.
- **Величина ig** — 1:3 соответствует 2 баллам; более 1:3 — 1 баллу.

На основании балльной оценки разработана формула расчета биометрического индекса мейбомиевых желез:

$$\text{Биометрический индекс мейбомиевых желез} = d + id + g + ig$$

При величине индекса в 7-8 баллов оценивают морфо-функциональное состояние МЖ как нормальное.

При величине индекса в 5-6 баллов — как частичную дисфункцию мейбомиевых желез.

При величине индекса в 4 балла — как выраженную дисфункцию мейбомиевых желез.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы обследована группа пациентов — 27 человек (54 глаза), средний возраст пациентов составил $35,6 \pm 13,7$, из них 19 женщин, 8 мужчин. Схема офтальмологического обследования, помимо общепринятого, включала биометрию мейбомиевых желез, которую проводили по разработанной методике, направленной на выявление биометрических признаков дисфункции мейбомиевых желез, таких как изменение размеров и соотношений между устьями протоков мейбомиевых желез и самих мейбомиевых желез, с последующим корреляционным анализом результатов полученного комплексного обследования.

Корреляционный анализ проведен между данными, полученными в ходе исследований, направленных на оценку прямого — компрессионная проба — и косвенного — ВРСП и СВРСП — функционального состояния мейбомиевых желез, а также качественного состава липидного слоя слезной пленки, и данными, полученными при проведении биометрии мейбомиевых желез с определением биометрического индекса. В результате анализа установлен высокий уровень корреляции между биометрическим индексом и компрессионной пробой (коэффициент достоверности $p = 0,002$, коэффициент Спирмена — 0,6644, по шкале Чеддока — заметная теснота связи) (рис. 2), что свидетельствует о высокой достоверности и информативности разработанной методики, так как компрессионная проба является одним из ключевых исследований, применяемым

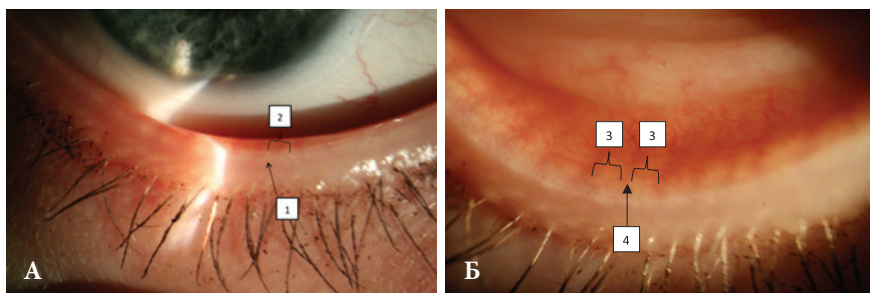


Рис. 3. Пациентка Н., 22 года. А — биомикроскопическая картина при проведении биометрии МЖ — норма. Б — биомикроскопическая картина при проведении биометрии МЖ — норма (величина биометрического индекса — 8 баллов).

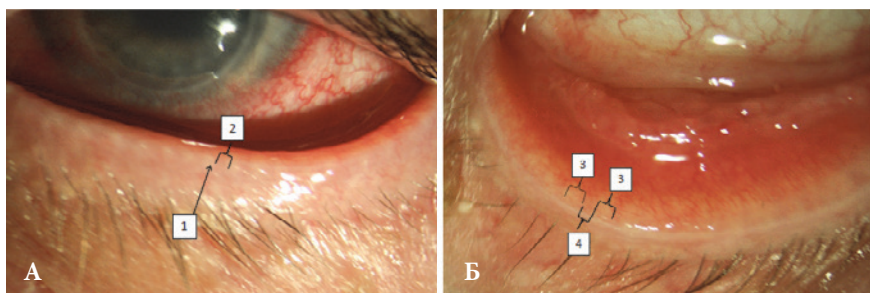


Рис. 4. Пациентка В., 67 лет. Биометрическая картина дисфункции мейбомиевых желез — расширение устьев протоков мейбомиевых желез, сужение расстояния между устьями протоков мейбомиевых желез, (рис. а), сужение мейбомиевых желез, расширение расстояния между мейбомиевыми железами (рис. б). (величина биометрического индекса 4 балла — частичная дисфункция мейбомиевых желез)

в диагностике ДМЖ и ССГ в силу своей высокой значимости и доступности в применении, и которая включена в «золотой» стандарт клинического обследования пациентов с данной патологией как в отечественной, так и в мировой практике [1]. Значимая теснота связи выявлена также между ВРСП и компрессионной пробой (коэффициент Спирмена 0,5519, при $p = 0,0028$), а также между СВРСП и компрессионной пробой (коэффициент Спирмена 0,6284, при $p = 0,0004$), что косвенно подтверждает информативность и объективность биометрического метода исследования мейбомиевых желез, так как теснота связи и коэффициент достоверности между этими исследованиями находятся в тех же диапазонах, в которых имеется корреляционная связь между биометрическим индексом мейбомиевых желез и компрессионной пробой. Отсутствие линейной корреляционной зависимости между биометрией и временем разрыва слезной пленки, а также симптоматическим временем разрыва слезной пленки, возможно объясняется тем, что результат ВРСП и СВРСП зависит не только от функционального состояния мейбомиевых желез, но и от общей сбалансированности состава слезной пленки, а также от состояния глазной поверхности. При этом для показателей, полученных при проведении корреляционного анализа между ВРСП и СВРСП выявлена высокая теснота связи по шкале Чеддока (коэффициент Спирмена 0,8672, при $p = 0,0000$), что подтверждают данные

литературы о том, что эти методики близки по своей результативности и взаимозаменяемы, при этом проба на СВРСП не требует дополнительных инстилляций флуоресцеина и занимает минимум времени. Полученные данные об информативности проводимой методики подтверждены и клиническими наблюдениями (рис. 3,4).

Итак, нами разработана методика, позволяющая дать комплексную оценку морфо-функционального состояния мейбомиевых желез, которые хорошо видны при проведении биомикроскопии из-за особенностей анатомо-морфологического строения хряща века (он имеет прозрачную структуру), в толще которого они расположены. Следует отметить, что в связи с тем, что степень поражения мейбомиевых желез и их протоков на одном веке может быть разной, для объективизации метода мы предложили проводить замеры биометрических показателей трех центрально расположенных, друг за другом идущих мейбомиевых желез и их протоков. Данные, полученные при проведении комплексного обследования, включая новую диагностическую методику — биометрию мейбомиевых желез, данные корреляционного анализа и клинические наблюдения, наглядно демонстрируют прямую взаимосвязь между объективными (биомикроскопические признаки отсутствия или наличия дисфункции мейбомиевых желез, ВРСП, СВРСП, компрессионная проба), субъективными признаками дисфункции мейбомиевых желез (жалобы пациента) и показателями биометрии мейбомиевых желез.

Показано, что дисфункция мейбомиевых желез характеризуется изменением биометрических показателей — увеличением размеров устьев протоков мейбомиевых желез, уменьшением расстояния между устьями протоков, а также частичной или полной атрофией мейбомиевых желез, вплоть до «выпадения» железы, что выражается визуальным уменьшением железы, а также, как следствие, расширением расстояния между железами. Кроме того, купирование воспалительного процесса и восстановление секреторной активности мейбомиевых желез улучшает биометрические показатели — раскрытие устьев протоков мейбомиевых желез, рассасывание пробок, улучшение оттока их секрета, способствует восстановлению размеров устьев протоков мейбомиевых желез и увеличению расстояния между ними. При этом, как правило, значительный

Теагель

— ГЕЛЬ —



ГЕЛЬ

ДЛЯ ЕЖЕДНЕВНОЙ ГИГИЕНЫ ВЕК

- ◆ РАСТВОРЯЕТ И УДАЛЯЕТ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОМЕРТВЕВШИЕ КЛЕТКИ
- ◆ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЧУВСТВО СВЕЖЕСТИ
- ◆ СОХРАНЯЕТ ЕСТЕСТВЕННЫЙ ВИД ВЕК
- ◆ ЗАБОТИТСЯ О КОЖЕ И ГЛАЗАХ
- ◆ УДОБНЫЙ В ПРИМЕНЕНИИ



Реклама

Косметологический препарат. Не является лекарственным средством.

ООО "БИОКОДЕКС" 119019, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 21

Тел. (495) 783 26 80, факс (495) 783 26 81

www.biocodex.ru

Рег.уд.: RU.77.01.34.001.E.020085.12.11 от 06.12.2011 г.

вклад в нормализацию функций мейбомиевых желез вносят гигиенические процедуры — терапевтическая гигиена век, которая включает в себя теплые компрессы и самомассаж век с гипоаллергенным гелем — Теагелем («Laboratories Thea», Франция). На первом этапе проведения гигиены век — теплые компрессы, которые можно проводить, положив ватные диски, смоченные горячей водой на закрытые веки на 1-2 минуты — под действием температуры происходит размягчение пробок в устьях протоков мейбомиевых желез. После проведения самомассажа век с Теагелем (при этом наносят Теагель на кончик ватной палочки и мягкими круговыми движениями проводят массаж реберного края века в зоне проекции мейбомиевых желез) происходит не только очищение поверхности век от корочек, чешуек, продуктов жизнедеятельности клеща за счет состава Теагеля, основой которого является Полоскамер 188, но и облегчается эвакуация размягченного секрета из устьев протоков мейбомиевых желез, что также улучшает кровообращение в веках. Подобное комплексное воздействие купирует воспалительный про-

цесс и восстанавливает секреторную активность мейбомиевых желез, что приводит к восстановлению показателя биометрического индекса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предлагаемая методика — биометрия мейбомиевых желез — может расширить арсенал диагностических возможностей для верификации дисфункции мейбомиевых желез и связанной с ней — липидодефицитной формы ССГ, что особенно важно, учитывая распространенность именно этой формы ССГ. Биометрия мейбомиевых желез может быть рекомендована для широкого применения не только в условиях специализированных офтальмологических клиник, но и в условиях амбулаторно-поликлинической практики, что очень важно, так как данная методика проста в применении, не требует специализированного оборудования и специального навыка у врача, отнимает минимум времени, а также может помочь практикующему специалисту назначать патогенетически обоснованную терапию, повысив качество жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

- Kelly K. Nichols1, Gary N. Foulks, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 1922-1929.
- Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment. Ocul Surf. 2009;7: S1 – S14.
- Korb DR, Herman JP, Blackie CA, et al. Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. Cornea 2010;29:377-383.
- Definition and classification of dry eye. Report of the diagnosis and classification Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). The Ocular Surface 2007; 5 (2): 75-92.
- Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51 (12):6125-30. Epub 2010 Jul 14.
- Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 2050-2064.
- Yokoi N., Bron A., Tiffany J., Brown N., et al. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. Br.J. Ophthalmology 1999; 83: 92-97.
- Луцевич Е.Э. Лабиди А. Биометрия слезного ручья как метод оценки базальной секреции слезопродукции. В сб.: Современные методы диагностики и лечения заболеваний слезных органов. 2005; М: 190-195.
- Егорова Г.Б., Новиков И.А., Митичкина Т.С. Совершенствование и оценка возможностей метода тиаскопии. Вестн. офтальмол. 2011;127 (6): 35-40.
- Iskeleli, G. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy/G. Iskeleli, Y. Karakoc, A. Abdula. Japanese Journal of Ophthalmology. 2008;52 (4): 323-326.
- Yamada M., Mochizuki H., Kawai M. Fluorophotometric measurement of pH of human tears in vivo. Curr Eye Res. 1997;16 (5): 482-486.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea 2003; 22 (7): 640-650.
- Lee S.H., Tseng S.C. Rose Bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency. Am J Ophthalmol. 1997; 124 (6): 736-750.
- Бржецкий В.В., Астахов Ю.С., Кузнецова Н.Ю. Заболевания слезного аппарата. Пособие для практикующих врачей: 2 изд., испр. и доп. — СПб: Изд-во Н-Л, 2009. — 108 с.
- Shimazaki J., Sakata M., Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. Arch Ophthalmol. 1999; 113 (10): 1266-1270.
- Пимениди М.К. Диагностика и лечение изменений поверхности глаза при компьютерном зрительном синдроме: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2010: 21-22.
- А.О. Забегайло, Т.Н. Сафонова, И.А. Макаров Новый способ определения степени тяжести блефароконъюнктивальной формы синдрома «сухого глаза». Катарактальная и рефракционная хирургия 2013; 13 (1): 35-38.
- Майчук Ю.Ф., Миронкова Е.А. Классификация дисфункции мейбомиевых желез, сочетающиеся с синдромом сухого глаза, патогенетические подходы к комплексной терапии. РМЖ «Клиническая офтальмология» М., 2007;8 (4): 169-172.
- Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR. Prevalence of Meibomian Gland Dysfunction. Optom Vis Sci.1990;67:710-712.
- Gilbard JP. Dry eye and blepharitis: approaching the patient with chronic eye irritation. Geriatrics. 2009; 64 (6):22-6.

REFERENCES

- Kelly K. Nichols1, Gary N. Foulks, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 1922-1929.
- Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment. Ocul Surf. 2009;7: S1 – S14.
- Korb DR, Herman JP, Blackie CA, et al. Prevalence of lid wiper epitheliopathy in subjects with dry eye signs and symptoms. Cornea 2010;29:377-383.
- Definition and classification of dry eye. Report of the diagnosis and classification Subcommittee of the Dry Eye Workshop (DEWS). The Ocular Surface 2007; 5 (2): 75-92.
- Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51 (12):6125-30. Epub 2010 Jul 14.
- Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 2050-2064.
- Yokoi N., Bron A., Tiffany J., Brown N., et al. Reflective meniscometry: a non-invasive method to measure tear meniscus curvature. Br.J. Ophthalmology 1999; 83: 92-97.
- Lucevich E. Je. Labidi A. [Biometrics of a plaintive stream as method of an assessment of basal secretion of a tear production. Modern methods of diagnostics and

- treatment of diseases of plaintive bodies]. Biometrija sleznogo ruch'ja kak metod ocenki bazal'noj sekrecii slezoprodukcii. *Sovremennye metody diagnostiki i lechenija zabolevanij sleznih organov*. 2005; M: 190-195. (in Russ.).
9. Egorova G.B., Novikov I.A., Mitichkina T.S. [Improvement and assessment of opportunities of a method of a tiaskopiya]. *Sovershenstvovanie i ocenka vozmozhnostej metoda tiaskopii. Vestn. oftal'mol.* 2011;127 (6): 35-40. (in Russ.).
 10. Iskeleli, G. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy/G. Iskeleli, Y. Karakoc, A. Abdula. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2008;52 (4): 323-326.
 11. Yamada M., Mochizuki H., Kawai M. Fluorophotometric measurement of pH of human tears in vivo. *Curr Eye Res.* 1997;16 (5): 482-486.
 12. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003; 22 (7): 640-650.
 13. Lee S.H., Tseng S.C. Rose Bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124 (6): 736-750.
 14. Brzheshkij V.V., Astahov Ju.S., Kuznecova N.Ju. [Diseases of the plaintive device]. *Zabolevanija sleznogo apparata*. [Grant for practicing doctors]. Posobie dlja praktikujushhih vrachej: 2 izd., ispr. i dop. — SPb: Izd-vo H-L, 2009. — 108 p. (in Russ.).
 15. Shimazaki J., Sakata M., Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol.* 1999; 113 (10): 1266-1270.
 16. Pimenidi M.K. [Diagnostics and treatment changes of eye surface at a computer visual syndrome]. *Diagnostika i lechenie izmenenij poverhnosti glaza pri komp'yuternom zritel'nom sindrome*: [Abstract cand. Diss. medical sciences]. M., 2010: 21-22. (in Russ.).
 17. A.O. Zabegajlo, T.N. Safonova, I.A. Makarov [New way in determination severity of blefarokonjunktival'noj formy sindroma «suhogo glaza»]. [Cataract and refraction surgery *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija* 2013; 13 (1): 35-38. (in Russ.).
 18. Majchuk Ju.F., Mironkova E.A. [Dysfunction classification the meibomian glands, combined with a syndrome dry eye, pathogenetic approaches to complex therapy]. *Klassifikacija disfunkcii meibomievyh zhelez, sochetajushheesja s sindromom suhogo glaza, patogeneticheskie podhody k kompleksnoj terapii*. [RMZh «Clinical Ophthalmology». *RMZh «Klinicheskaja oftal'mologija»* M.; 2007;8 (4): 169-172. (in Russ.).
 19. Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR. Prevalence of Meibomian Gland Dysfunction. *Optom Vis Sci.* 1990;67:710-712.
 20. Gilbard JP. Dry eye and blepharitis: approaching the patient with chronic eye irritation. *Geriatrics*. 2009; 64 (6):22-6.



EyeWorld Россия

Международный журнал для офтальмологов
Июнь 2014, том 7, номер 2

Научно-практический журнал. Выходит с декабря 2008 года.

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

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

Главный редактор
Владимир Трубилин

Заместитель главного редактора
Михаил Пожарицкий

Координатор проекта
Елена Вялова

Выпускающий редактор
Инна Найдено

Директор
Татьяна Шурыгина

Перевод
Евгения Третьяк

Web-дизайн
Алексей Филиппов

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

Подписной индекс в каталоге РОСПЕЧАТЬ — 37256

Объемно-топографические и структурные изменения мягких тканей вершины орбиты при оптической нейропатии у пациентов с отечным экзофтальмом

О. Ю. Яценко^{1,2}

¹ Кафедра офтальмологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения России, ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Россия

² ГБУЗ ОНБ Департамента здравоохранения г. Москвы, пер. Мамоновский, 7, Москва, 123001, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 48–54

Цель: изучение состояния орбитальных структур в вершине орбиты при развитии оптической нейропатии у больных отечным экзофтальмом.

Пациенты и методы: Обследовано 172 человека с отечным экзофтальмом. У 46 из них диагностирована оптическая офтальмопатия (ОН). Первую группу составили 29 больных (58 орбит) с начальной ОН, вторую — 17 больных (33 орбиты) с развитой формой ОН. Всем пациентам проведена компьютерная томография по стандартной методике с получением аксиальных и фронтальных срезов толщиной 1,0 мм и шагом — 1,0 мм.

Результаты: Объем костной орбиты у пациентов с ОН, так же как и объем ее вершины, не имеет отличий от нормы. Однако объем экстраокулярных мышц у этих больных увеличен как в целом ($5,04 \pm 0,07$ см³ при начальной ОН и $6,526 \pm 0,044$ см³ при развитой ОН), так и у вершины орбиты ($1,556 \pm 0,02$ см³ и $2,402 \pm 0,036$ см³, соответственно). При этом отношение объема костной орбиты к объему экстраокулярных мышц при начальной нейропатии снижено до 5,05, а при развитой — до 3,9; снижение отношения объема костной орбиты к объему экстраокулярных мышц у вершины орбиты было более значительным и составило 2,87 и 2,007, соответственно.

Выводы: У больных с оптической нейропатией происходит значительное увеличение объема экстраокулярных мышц у вершины орбиты, приводящее к резкому нарушению объемно-топографических взаимоотношений мягких тканей орбиты в этой области со сдавлением сосудисто-нервных пучков.

Ключевые слова: Компьютерная томография, эндокринная офтальмопатия, оптическая нейропатия, отечный экзофтальм, верхняя глазная вена, экстраокулярные мышцы, зрительный нерв.

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

ENGLISH

Volumetric, topographic and structural changes of orbital apex soft tissues in optic neuropathy caused by edematous exophthalmos

O. Yu. Yatsenko^{1,2}

¹ Department of Ophthalmology of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Barrikadnaja st, 2/1, Moscow, 123995, Russia; ² State Ophthalmology Hospital, per. Mamonovskij, 2/1, Moscow, 123001, Russia

SUMMARY

Aim. To investigate orbital apex structures in optic neuropathy (ON) due to edematous exophthalmos.

Materials and methods. 172 edematous exophthalmos patients were examined. In 46 patients, ON was diagnosed. These patients were divided into 2 groups: early ON (29 patients/58 eyes) and advanced ON (17 patients/33 eyes). Standard computed tomography (1-mm axial and frontal scanning) was performed in all patients.

Results. The volume of the orbit and its apex in ON patients was the same as the one in healthy individuals. How-

ever, the volume of extraocular muscles was increased in general ($5.04 \pm 0.07 \text{ cm}^3$ in early ON and $6.53 \pm 0.044 \text{ cm}^3$ in advanced ON) and in orbital apex ($1.56 \pm 0.02 \text{ cm}^3$ and $2.4 \pm 0.036 \text{ cm}^3$, respectively). The ratio of total orbit volume to extraocular muscles volume was reduced to 5.05 in early ON and to 3.9 in advanced ON. The ratio of orbital apex volume to extraocular muscles volume was reduced to 2.87 and 2.007, respectively.

Conclusion. In ON, the volume of extraocular muscles in orbital apex is significantly increased. This results in the severe disturbance of anatomic topographic relations of orbital soft tissues and the compression of neurovascular bundles.

Keywords: computed tomography, Graves' ophthalmopathy, optic neuropathy, edematous exophthalmos, superior ophthalmic vein, optic nerve, extraocular muscles.

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

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 48–54

По данным литературы в мире насчитывается около 100 млн. больных с дисфункцией щитовидной железы, из которых у 40-60% развивается эндокринная офтальмопатия [1,2].

Практически повсеместная компьютеризация, а также широкое внедрение различного программного обеспечения (Vitrea, Dextroscope, 3 D-Doctor) для изучения КТ на рабочем месте позволили сделать обработку результатов КТ доступной в повседневной работе не только врачам рентгенологам, но и офтальмологам, занимающимся этой проблемой [3,4,5]. В настоящее время имеется большое количество работ, посвященных изучению изменений мягких тканей орбиты у больных эндокринной офтальмопатией с помощью КТ и МРТ [6,7,8,9,10,11,12].

В литературе описывают такие изменения, как утолщение экстраокулярных мышц, повышение плотности и объема орбитальной клетчатки, сдавление зрительного нерва утолщенными экстраокулярными мышцами, появление интракраниального пролабирания жировой клетчатки, растяжение зрительного нерва, утолщение верхней глазной вены, увеличение слезной железы [7,8,9,12,13,14,15,16,17].

Отечный экзофтальм, как одна из форм эндокринной офтальмопатии, нередко осложняется потерей зрительных функций, при этом их утрата может быть обусловлена несколькими причинами. Наиболее частой из них является оптическая нейропатия (ОН), которая по данным литературы встречается в 70% случаев декомпенсированного отека экзофтальма [18,19,20,21].

Взгляды на механизм возникновения оптической нейропатии до настоящего времени активно дискутируются в научной литературе. В качестве основной причины рассматривают нарушение венозного оттока в орбите, компрессию зрительного нерва утолщенными экстраокулярными мышцами (ЭОМ), ишемию зрительного нерва, изменение микроциркуляции в сосудах сетчатки и орбиты [1,21,22].

Несмотря на многочисленные публикации, посвященные возможностям КТ в диагностике эндокринной офтальмопатии, ее роль в распознавании ОН до конца не ясна. Однако можно выделить работу В.В. Вальско-

го с соавт., которые обратили внимание на изменение соотношения длины зрительного нерва к его толщине у больных ЭОП, осложненной оптической нейропатией (в результате растяжения зрительного нерва происходит уменьшение его диаметра на 1-2 мм) [23].

Принимая во внимание то, что именно изменения в вершине орбиты следует рассматривать как основополагающие причины в развитии такого грозного осложнения отека экзофтальма, как оптическая нейропатия, была поставлена цель провести расчет объема вершины костной орбиты и объема мягкотканых структур, находящихся в ней, а также оценить изменения орбитальных структур в вершине орбиты при развитии оптической нейропатии, поскольку в научных источниках информации мы не встретили четких методик такого расчета, а также характеристик топографических и объемных отношений орбитальных структур в норме и при эндокринной офтальмопатии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 172 человека (343 орбиты) с отеком экзофтальмом (47 мужчин, 125 женщин). Миогенный вариант отека экзофтальма диагностирован у 30 пациентов, липогенный — у 46 и смешанный вариант — у 96 пациентов. Стадия компенсации имела место в 53 случаях, субкомпенсации — в 92 и стадия декомпенсации — в 27. У 46 пациентов (91 орбита) с отеком экзофтальмом (смешанный и миогенный варианты) диагностировали оптическую нейропатию. Всех этих пациентов разделили на две группы. В первую группу включили 29 больных (58 орбит) с начальной ОН, имеющих субкомпенсированный отек экзофтальма. Вторую группу составили 17 больных (33 орбиты) в стадии декомпенсации отека экзофтальма (в одном случае имел место анофтальм) с развитой формой оптической нейропатии. Средний возраст больных ЭОП составил $53,5 \pm 10,2$ года.

С целью изучения нормальных показателей костной орбиты и ее мягкотканного содержимого изучены компьютерные томограммы 210 человек (266 орбит), среди них 86 мужчин и 124 женщины. У 56 пациентов с отсутствием орбитальной патологии исследованы обе



Рис. 1: а — на аксиальном срезе КТ определена длина орбиты; б — на том же срезе выделены передняя и задняя части орбиты.

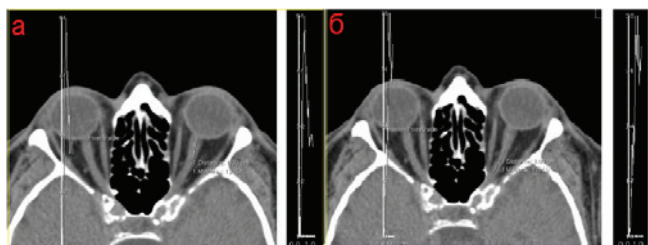


Рис. 2. Компьютерная томограмма орбит (аксиальная проекция). Продольное сечение левого зрительного нерва: а — в переднем; б — в заднем отрезках, и его профиль плотности вдоль отмеченных отрезков.

орбиты (112 орбит). У 154 пациентов с односторонним поражением орбиты для определения показателей нормы оценена интактная орбита (154 орбиты). Средний возраст обследованных составил $41,2 \pm 10,4$ лет.

Компьютерную томографию проводили по стандартной методике с получением аксиальных и фронтальных срезов. Толщина срезов составляла 1,0 мм, шаг — 1,0 мм. Обработку полученных данных осуществляли на рабочей станции компьютерного томографа с использованием программы Syngo Via фирмы Siemens и на персональном компьютере с использованием программы 3 D-DOCTOR.

Расчет объемных характеристик костной орбиты и ее мягкотканного содержимого проводили по стандартному алгоритму, описанному ранее [13,14].

Для определения объема вершины костной орбиты и экстраокулярных мышц у вершины орбиты использовали следующий алгоритм:

- на аксиальных срезах КТ, после проведения перпендикуляра от поперечного входа в орбиту (линия, соединяющая латеральный и медиальный костные края орбиты на уровне нейроретинального среза) до внутреннего кольца канала зрительного нерва, измеряли длину костной орбиты (рис. 1а);
- определяли середину орбиты и проводили перпендикуляр через все срезы костной орбиты от нижней до верхней ее стенки (рис. 1б);
- по описанному выше алгоритму высчитывали объем вершины костной орбиты и объем экстраокулярных мышц у вершины орбиты.

Колебания плотности исследуемой ткани изучали при проведении ее продольного сечения (методика

Таблица 1. Объем костной орбиты и ЭОМ у вершины орбиты в норме

Показатель	Мужчины		Женщины	
	п	значение	п	значение
Объем орбиты (см ³)	101	$25,78 \pm 0,39$	123	$22,95 \pm 0,28^*$
Объем ЭОМ (см ³)	101	$2,36 \pm 0,053$	123	$2,03 \pm 0,04^*$
Отношение объема костной орбиты к объему ЭОМ	101	10,92	123	11,3
Объем вершины орбиты (см ³)	101	$4,94 \pm 0,38$	123	$4,16 \pm 0,4$
Объем ЭОМ у вершины орбиты (см ³)	40	$0,73 \pm 0,03$	54	$0,68 \pm 0,03$
Отношение объема вершины костной орбиты к объему ЭОМ в ней	40	6,76	54	6,12
Объем зрительного нерва	101	$0,43 \pm 0,03$	123	$0,38 \pm 0,01^*$

* Различия статистически достоверны по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

позволяет детально изучить колебания плотности, так как отсутствуют резкие перепады, связанные с «посторонней» тканью). При исследовании первоначально отмеряли отрезок ткани 10 мм и затем проводили исследование вдоль отмеченной линии.

Анализировали следующие характеристики мягкотканых структур: максимальную и минимальную плотность ткани, среднюю плотность, интервал колебания плотности (разница между максимальной и минимальной плотностью), количество пиков выше и ниже средней линии (середина интервала плотности).

Характеристики экстраокулярных мышц оценивали по срединным срезам в продольном сечении (необходимое условие — отступ на 2 мм от склеры и от Циннова кольца) на равном расстоянии от ее границ.

Плотность зрительного нерва исследовали на центральных срезах в двух его отделах: в переднем отрезке (отступая на 2-3 мм от склеры и до середины зрительного нерва) и в его задней части (от середины зрительного нерва и, не доходя 3 мм до Циннова кольца) (рис. 2).

Отношение объема костной орбиты к объему экстраокулярных мышц (ООрМ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ООрМ} = \frac{V_{\text{ор}}}{V_{\text{ЭОМ}}}$$

где $V_{\text{ор}}$ — объем костной орбиты;

$V_{\text{ЭОМ}}$ — объем экстраокулярных мышц

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что объем вершины орбиты в норме равняется в среднем $4,94 \pm 0,38 \text{ см}^3$ у мужчин и $4,16 \pm 0,4 \text{ см}^3$ у женщин, что составляет 19,16% и 18,12% от ее общего объема у мужчин и женщин, соответственно (таблица 1). Объем ЭОМ у вершины орбиты в норме не имеет статистически значимых от-

личий у мужчин и женщин, и равняется в среднем $0,73 \pm 0,03 \text{ см}^3$ и $0,68 \pm 0,03 \text{ см}^3$, что соответствует 30,93% у мужчин и 33,49% у женщин от их общего объема (таблица 1). Отношение объема вершины костной орбиты к объему ЭОМ в норме составляет 6,76 у мужчин и 6,12 у женщин (таблица 1).

При оценке плотности ЭОМ установлено, что в норме плотность колеблется от $29,17 \pm 1,07$ до $59,26 \pm 1,01$ ед.Н. и составляет в среднем $44,23 \pm 0,97$ ед.Н. Интервал колебания плотности ЭОМ в среднем составляет $30,04 \pm 0,99$ ед.Н., частота пиков выше и ниже средней линии — $1,83 \pm 0,05$ и $1,94 \pm 0,04$, соответственно.

Объем зрительного нерва у мужчин в норме составляет в среднем $0,43 \pm 0,03 \text{ см}^3$, у женщин — $0,38 \pm 0,01 \text{ см}^3$. Плотность зрительного нерва в заднем отделе оказалась немного выше по сравнению с передним его отделом. При этом интервал колебания плотности был наоборот, несколько больше в его передней части по сравнению с задней и составил 27,35 ед.Н. и 26,56 ед.Н., соответственно, что однако является статистически не достоверным (таблица 2).

Анализируя полученные данные, можно отметить, что зрительный нерв при средней плотности несколько меньшей, чем плотность ЭОМ (в среднем 44,23 ед.Н.), также имеет и меньший интервал колебания плотности (в среднем 27 ед.Н.). Это, по нашему мнению, может служить признаком большей однородности ткани зрительного нерва по сравнению со структурой экстраокулярных мышц.

При проведении исследования по предложенной методике верхнюю глазную вену удавалось визуализировать на аксиальных срезах у всех обследованных (рис. 3). Установлено, что в норме диаметр верхней глазной вены равен в среднем $1,12 \pm 0,07$ мм при колебании показателей от 0,62 до 1,82 мм. Статистически значимых различий в диаметре этого сосуда у мужчин и женщин не выявлено.

Отношение объема костной орбиты к объему экстраокулярных мышц в норме у мужчин равнялось 10,92, у женщин — 11,36; отношение объема вершины костной орбиты к объему экстраокулярных мышц, расположенных в ней — 6,76 и 6,12, соответственно (без статистически значимых отличий).

При обследовании пациентов с оптической нейропатией установлено, что объем костной орбиты у них, равно как и объем вершины костной орбиты, не имели



Рис. 3. КТ нормальных орбит (аксиальная проекция). Отмечен диаметр верхней глазной вены правой орбиты.

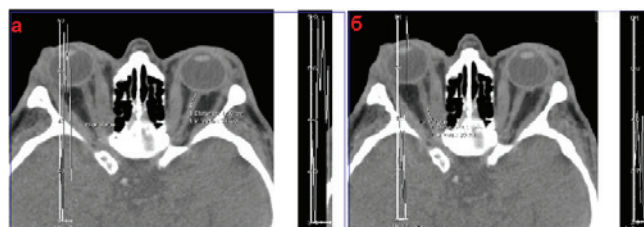


Рис. 4. КТ орбит пациента (аксиальная проекция) с начальной ОН: а — сечение левого зрительного нерва в передней части и его профиль плотности, б — сечение правого зрительного нерва в задней части и его профиль плотности.

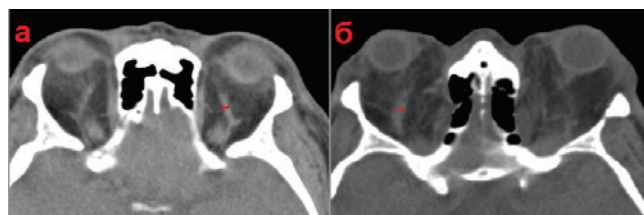


Рис. 5. а — КТ орбит (аксиальная проекция) пациента с отечным экзофтальмом, осложненным офтальмогипертензией, стадия субкомпенсации (расширение ВГВ левой орбиты); б — КТ орбит (аксиальная проекция) пациента с отечным экзофтальмом, осложненным офтальмогипертензией, стадия декомпенсации (резкое расширение ВГВ правой орбиты).

отличий по сравнению с нормой (таблица № 3).

Однако при изучении экстраокулярных мышц у пациентов с оптической офтальмопатией, осложненной оптической нейропатией, выявлено увеличение как общего объема экстраокулярных мышц, так

Таблица 2. Показатели колебания интервала плотности зрительного нерва в норме

Зрительный нерв		Плотность тканей (ед.Н.)				Количество пиков	
		минимальная	максимальная	средняя	интервал колебания	выше средн. линии	ниже средн. линии
Передний отдел	n = 112	$22,78 \pm 1,08$	$50,14 \pm 0,97$	$36,57 \pm 0,82$	$27,35 \pm 1,1$	$1,63 \pm 0,04$	$1,88 \pm 0,04$
Задний отдел	n = 112	$25,06 \pm 0,98$	$51,75 \pm 0,92$	$38,21 \pm 0,76$	$26,56 \pm 1,02$	$2,0 \pm 0,03$	$2,0 \pm 0,05$

Таблица 3. Объем костной орбиты и ЭОМ в норме и при отечном экзофтальме, осложненном оптической нейропатией.

Показатель		Отечный экзофтальм	
		начальная нейропатия n = 58	развитая нейропатия n = 33
Объем орбиты (см³)	Общий объем (см³)	25,498±0,62	25,452±0,9
	Объем вершины орбиты (см³)	4,46±0,3	4,82±0,4
Объем ЭОМ (см³)	Общий объем (см³)	5,04±0,07*	6,526±0,044**
	Объем ЭОМ у вершины орбиты (см³)	1,556±0,02*	2,402±0,036**
ООрМ	Общее	5,05	3,9
	У вершины орбиты	2,87	2,007

* Различия статистически достоверны по сравнению с нормой (p<0,05).

** Различия статистически достоверны по сравнению с нормой и пациентами 1 группы (p<0,05).

Таблица 4. Показатели плотности зрительного нерва в норме и у пациентов с ОЭ и оптической нейропатией

Показатель		Норма n=118	1 группа n=58	2 группа n=33
Передняя часть зрительного нерва				
Мин (ед.Н.)		22,78±1,08	22,5±1,4	21,8±1,6
Макс (ед.Н.)		50,14±0,97	51,6±1,1	53,1±1,5*
Средняя (ед.Н.)		36,57±0,82	37,15±1,4	37,45±1,4
Интервал (ед.Н.)		27,35±1,1	29,3±1,5	31,3±1,4*
Колич. пиков	Выше средней линии	1,63±0,04	1,88±0,05*	1,95±0,05*
	Ниже средней линии	1,88±0,04	2,01±0,03*	2,1±0,05*
Задняя часть зрительного нерва				
Мин (ед.Н.)		25,06±0,98	23,4±1,5	23,1±1,4
Макс (ед.Н.)		51,75±0,92	54,5±1,3	56,8±1,4
Средняя (ед.Н.)		38,21±0,76	38,95±1,1	39,8±1,2
Интервал (ед.Н.)		26,57±1,02	31,2±1,1*	33,8±1,2*
Колич. пиков	Выше средней линии	2,0±0,03	2,4±0,05*	2,3±0,04*
	Ниже средней линии	2,0±0,05	2,2±0,03*	2,5±0,05*

* Различия статистически достоверны по сравнению с нормой (p<0,05).

и их объема у вершины орбиты. Обращает на себя внимание, что более значительное изменение экстраокулярных мышц обнаружено у больных с выраженной нейропатией (таблица 3). Таким образом, у таких больных 50% всего объема вершины костной орбиты занимают расширенные экстраокулярные мышцы (в норме 14-16%), что приводит к выраженным анатомо-топографическим изменениям (сдавление и смещение) всех орбитальных структур в вершине орбиты.

При расчете отношения объема костной орби-

ты к объему экстраокулярных мышц установлено, что при начальной нейропатии показатель снижается до 5,05, а при развитой — до 3,9. Снижение отношения объема костной орбиты к объему экстраокулярных мышц у вершины орбиты при начальной и развитой нейропатии было более значительным и составило 2,87 и 2,007, соответственно, что также подтверждает более выраженные изменения объемно-топографических показателей у вершины орбиты у больных с отечным экзофтальмом, осложненным оптической нейропатией.

У пациентов, имевших начальную форму оптической нейропатии, выявлено увеличение объема зрительного нерва на 0,003 см³ (0,407±0,021), но это изменение статистически не достоверно по сравнению с нормой. Для пациентов с развитой формой оптической нейропатии оказалось характерным более значительное увеличение (на 0,066 см³) объема зрительного нерва (0,47±0,017). Данное увеличение статистически значимо как по сравнению с пациентами первой группы, так и с нормой.

Плотность зрительного нерва у пациентов с оптической нейропатией оказалась повышенной в обеих группах. Несмотря на то, что изменения средней плотности не имеют статистически значимых различий, интересен тот факт, что наиболее значительные изменения наблюдались у пациентов 2 группы, причем более выраженное повышение плотности отмечено у вершины орбиты (таблица 4).

При изучении отдельных характеристик плотности зрительного нерва у больных с начальной и развитой нейропатией выявлена тенденция к некоторому понижению минимальной и повышению максимальной плотности, как в переднем, так и в заднем его отделе. Это приводит к расширению интервала колебания плотности во всех отделах зрительного нерва у пациентов с развитой оптической нейропатией и в заднем отделе зрительного нерва у больных с начальной нейропатией (таблица 4, рис. 4). Кроме того, во всех группах исследования происходит достоверное увеличение частоты пиков выше и ниже средней линии (таблица 4). Следует отметить, что описываемые изменения в большей степени выражены в заднем отрезке зрительного нерва у пациентов 2 группы. Данное обстоятельство можно объяснить тем, что в результате компрессии увеличенными экстраокулярными мышцами в большей степени страдает зрительный нерв у вершины костной орбиты.

У 41 пациента (82 орбиты) выявлено повышение офтальмотонуса (у 26 больных диагностирована стадия субкомпенсации, у 15 больных — стадия декомпенсации). Для этих больных оказалось характерным расширение диаметра верхней глазничной вены в среднем до 1,61±0,05 мм. При этом обращает на себя внимание более значительный разброс показателей по сравнению с нормой (от 0,82 до 4,2 мм).

Анализ состояния верхней глазничной вены показал, что ее калибр зависит от стадии ОЭ. Так, у пациентов с ОЭ в стадии субкомпенсации диаметр верхней глазничной вены составил в среднем $1,44 \pm 0,1$, что на $0,32$ мм превышает показатели нормы (рис. 5). При прогрессировании процесса (наступлении стадии декомпенсации) происходит расширение верхней глазничной вены до $1,8 \pm 0,16$ мм (рис. 5).

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволяет сделать заключение, что в результате увеличения объема экстраокулярных мышц у вершины орбиты происходит резкое нарушение объемно-топографических взаимоотношений мягких тканей орбиты в этой области со сдавлением сосудисто-нервных пучков.

Уменьшение отношения объема вершины костной орбиты к объему экстраокулярных мышц, расположенных в ней, до 3 и менее (в норме это отношение больше 6) за счет увеличения объема экстраокулярных мышц, сопровождающееся увеличением объема зрительного нерва, повышением его плотности и расширением интервала колебания плотности, позволяет подтвердить первоначальную заинтересованность зрительного нерва в патогенезе развития оптической нейропатии у больных отечным экзофтальмом.

Сдавление верхней глазной вены в результате изменения анатомо-топографических взаимоотношений мягких тканей в вершине костной орбиты сопровождается затруднением кровотока в ней с возможностью развития вторичной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. Москва; 2004: 176.
2. Henzen С. Hyperthyroidism – differential diagnosis and therapy. Praxis; 2003; Bd.92:1-2: 18-24.
3. Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю. Компьютерно-томографическая анатомия орбиты с позиции клинициста. Вестник офтальмологии 2008; 1: 11-14.
4. Kame L., Noser H., Schramm A., Hammer B., Kirsch E. Anatomy-based surgical concepts for individualized orbital decompression surgery in graves orbitopathy. I. Orbital size and geometry. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 2010; 26: 5: 348-352.
5. Kwon J., Barrera J.E., Jung T.Y., Most S.P. Measurements of orbital volume change using computed tomography in isolated orbital blowout fractures. Arch. Facial. Plast. Surg. 2009; 11:6: 395-398.
6. Бровкина А.Ф., Аубакирова А.С., Яценко О.Ю. КТ признаки изменения экстраокулярных мышц при эндокринной офтальмопатии. Вестник офтальмологии 2006; 6: 17-20.



РАЗ! ДВА! ТРИ! с Preloaded AquaFree



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

Преимущества ИОЛ с гепариновым покрытием

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



by mediceal
SWISS TECHNOLOGY FOR SURGERY



Официальный представитель ООО «Эр Оптик»
123458, г. Москва, ул. Твардовского, д. 8
Тел.: (495) 780-92-55
info@r-optics.ru
www.r-optics.ru



7. Aydin K., Guven K., Sencer S., Cikin A., Gul A., Minareci O. A new MRI method for the quantitative evaluation of extraocular muscle size in thyroid ophthalmopathy. *Neuroradiology* 2003; 45:3: 184-187.
8. Firbanc M.J., Harrison R.M., Williams E.D., Coulthard A. Measuring extraocular muscle volume using dynamic contours. *Magn. Reson. Imaging*. 2001; 19: 2: 257-265.
9. Forbes G., Gorman C.A., Brennan M.D., Gehring D.G., Ilstrup D.M., Earnest F. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. *Am.J. Neuroradiol.* 1986; 7: 4: 651-656.
10. Hu W.D., Annunziata C.C., Chokthaweesak W., Korn B.S., Levi L., Granet D.B., Kikkawa D.O. Radiographic analysis of extraocular muscle volumetric changes in thyroid-related orbitopathy following orbital decompression. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2010; 26: 1: 1-6.
11. Nishida Y., Tian S., Isberg B., Tallstedt L., Lennerstrand G. MRI measurements of orbital tissues in dysthyroid ophthalmopathy. *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001; 239: 11: 824-831.
12. Tian S., Nishida Y., Isberg B., Lennerstrand G. MRI measurements of normal extraocular muscles and other orbital structures. *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2000; 238: 5: 393-404.
13. Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю., Аубакирова А.С. Характеристика мягких тканей орбиты у больных отечным экзофтальмом в свете компьютерной томографии. *Офтальмология* 2006; 1: 26-30.
14. Бровкина А.Ф., Яценко О.Ю., Аубакирова А.С. КТ признаки изменений экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки при отечном экзофтальме. Научно-практическая конференция. Сахарный диабет и глаз. Москва. 29-30 сентября 2006: 296-299
15. Лихванцева В.Г., Сафонова Т.Н., Гонтюрова О.А. Рентгенологические особенно-
- сти эндокринной офтальмопатии с вовлечением слезной железы. *Офтальмология* 2012; 3: 61-64.
16. Bijlsma W.R., Mouris M.P. Radiologic measurement of extraocular muscle volumes in patients with Graves' orbitopathy: a review and guideline. *Orbit.* 2006; 25: 2: 83-91.
17. Poonyathalang A., Preechawat P., Laothammatat J., Charuratana O. Four recti enlargement at orbital apex and thyroid associated optic neuropathy. *J. Med. Assoc. Thai.* 2006; 89 (4): 468-472.
18. Бровкина А.Ф., Гусев Г.А., Пантелеева О.Г. Оптическая нейропатия у больных отечным экзофтальмом. *Клиническая офтальмология* 2000; 2: 41-42.
19. Chan L.L., Tan H.E., Fook-Chong S., Teo T.H., Lim L.H., Seah L.L. Graves ophthalmopathy: the bony orbit in optic neuropathy, its apical angular capacity, and impact on prediction of risk. *Am.J. Neuroradiol.* 2009; 30 (3): 597-602.
20. Gonçalves A.C., Silva L.N., Gebrim E.M., Monteiro M.L. Quantification of orbital apex crowding for screening of dysthyroid optic neuropathy using multidetector CT. *AJNR Am.J. Neuroradiol.* 2012; 33 (8): 1602-1607.
21. Zakrzewski P.A., Weis E., White V.A., Rootman J. Intracellular extraocular muscle light-and heavy-chain deposition disease contributing to compressive optic neuropathy in a patient with preexisting Graves' orbitopathy. *Ophthalmologica* 2010; 224: 59-62.
22. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушения зрительных функций при эндокринной офтальмопатии. Автореферат диссертации доктора медицинских наук. Москва 2007: 48.
23. Вальский В.В., Пантелеева О.Г., Тишкова А.П., Бережнова С.Г. Клинико – томографические признаки различных форм эндокринной офтальмопатии. Научно-практическая конференция. Сахарный диабет и глаз. Москва 29-30 сентября 2006: 300-303.

REFERENCES

1. Brovkina A.F. [Thyroid eye disease]. *Jendokrinnaja oftal'mopati.* Moscow, 2004. 176 p. (In Russ.).
2. Henzen C. Hyperthyroidism – differential diagnosis and therapy. *Praxis*; 2003; Bd.92:1-2: 18-24.
3. Brovkina A.F., Yatsenko O.Yu. [CT anatomy of an orbit from a position of the clinician]. *Vestnik oftal'mologii.* [Annals of ophthalmology]. 2008; (1):11-14. (In Russ.).
4. Kamer L., Noser H., Schramm A., Hammer B., Kirsch E. Anatomy-based surgical concepts for individualized orbital decompression surgery in graves orbitopathy. I. Orbital size and geometry. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2010; 26: 5: 348-352.
5. Kwon J., Barrera J.E., Jung T.Y., Most S.P. Measurements of orbital volume change using computed tomography in isolated orbital blowout fractures. *Arch. Facial. Plast. Surg.* 2009; 11:6: 395-398.
6. Brovkina A.F., Aubakirova A.S., Yatsenko O. Yu [CT signs of change of extraocular muscles at an thyroid eye disease]. *KT priznaki izmenenija jekstraokuljarnyh myshc pri jendokrinnnoj oftal'mopatii.* *Vestnik oftal'mologii.* [Annals of ophthalmology]. 2006; (6):17-20. (In Russ.).
7. Aydin K., Guven K., Sencer S., Cikin A., Gul A., Minareci O. A new MRI method for the quantitative evaluation of extraocular muscle size in thyroid ophthalmopathy. *Neuroradiology* 2003; 45:3: 184-187.
8. Firbanc M.J., Harrison R.M., Williams E.D., Coulthard A. Measuring extraocular muscle volume using dynamic contours. *Magn. Reson. Imaging*. 2001; 19: 2: 257-265.
9. Forbes G., Gorman C.A., Brennan M.D., Gehring D.G., Ilstrup D.M., Earnest F. Ophthalmopathy of Graves' disease: computerized volume measurements of the orbital fat and muscle. *Am.J. Neuroradiol.* 1986; 7: 4: 651-656.
10. Hu W.D., Annunziata C.C., Chokthaweesak W., Korn B.S., Levi L., Granet D.B., Kikkawa D.O. Radiographic analysis of extraocular muscle volumetric changes in thyroid-related orbitopathy following orbital decompression. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2010; 26: 1: 1-6.
11. Nishida Y., Tian S., Isberg B., Tallstedt L., Lennerstrand G. MRI measurements of orbital tissues in dysthyroid ophthalmopathy. *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001; 239: 11: 824-831.
12. Tian S., Nishida Y., Isberg B., Lennerstrand G. MRI measurements of normal extraocular muscles and other orbital structures. *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2000; 238: 5: 393-404.
13. Brovkina A.F., Yatsenko O.Yu., Aubakirova A.S. [The CT characteristic of soft tissues of an orbit at patients with an edematous]. *Harakteristika mjagkih tkanej orbity u bol'nyh otechnym jekzofthal'mom v svete komp'yuternoj tomografii.* *Oftal'mologija* [Ophthalmology]. 2006; 3 (1): 26-30. (In Russ.).
14. Brovkina A.F., Yatsenko O.Yu., Aubakirova A.S. [CT signs of changes of extraocular muscles and a retrobulbar fat at an edematous exophthalmos]. *KT priznaki izmenenij jekstraokuljarnyh myshc i retrobul'barnoj kletchatki pri otechnom jekzofthal'me.* *Sb. trudov nauch.-prakt. konf. «Saharnyj diabet i glaz»* [Proceedings of the scientific-practical conference «Diabetes mellitus and eye»]. Moscow, 2006, pp. 296-299. (In Russ.).
15. Lihvanceva V.G., Safonova T.N., Gontjurova O.A. [Radiological features of an thyroid eye disease with involvement of a lacrimal gland]. *Rentgenologicheskie osobennosti jendokrinnnoj oftal'mopatii s vovlecheniem sleznoj zhelezy.* *Oftal'mologija* [Ophthalmology]. 2012; (3): 61-64. (In Russ.).
16. Bijlsma W.R., Mouris M.P. Radiologic measurement of extraocular muscle volumes in patients with Graves' orbitopathy: a review and guideline. *Orbit.* 2006; 25: 2: 83-91.
17. Poonyathalang A., Preechawat P., Laothammatat J., Charuratana O. Four recti enlargement at orbital apex and thyroid associated optic neuropathy. *J. Med. Assoc. Thai.* 2006; 89: 4: 468-472.
18. Brovkina A.F., Gusev G.A., Panteleeva O.G. [Optic neuropathy at patients with an edematous exophthalmos]. *Opticheskaja nejropatija u bol'nyh otechnym jekzofthal'mom.* *Klinicheskaja oftal'mologija.* [Clinical ophthalmology]. 2000; (2): 41-42. (In Russ.).
19. Chan L.L., Tan H.E., Fook-Chong S., Teo T.H., Lim L.H., Seah L.L. Graves ophthalmopathy: the bony orbit in optic neuropathy, its apical angular capacity, and impact on prediction of risk. *Am.J. Neuroradiol.* 2009; 30: 3: 597-602.
20. Gonçalves A.C., Silva L.N., Gebrim E.M., Monteiro M.L. Quantification of orbital apex crowding for screening of dysthyroid optic neuropathy using multidetector CT. *AJNR Am.J. Neuroradiol.* 2012; 33: 8: 1602-1607.
21. Zakrzewski P.A., Weis E., White V.A., Rootman J. Intracellular extraocular muscle light-and heavy-chain deposition disease contributing to compressive optic neuropathy in a patient with preexisting Graves' orbitopathy. *Ophthalmologica* 2010; 224: 59-62.
22. Panteleeva O.G. Dis. doct. med. nauk [The modern concept of the mechanism of development of disturbance of visual functions at an thyroid eye disease. Dr. Diss. (Med. Sci.)]. *Sovremennaja koncepcija mehanizma razvitiya narushenija zritel'nyh funkcij pri jendokrinnnoj oftal'mopatii.* Moscow, 2007.
23. Val'skij V.V., Panteleeva O.G., Tishkova A.P., Berezhnova S.G. [Clinic and tomographic signs of various forms of an thyroid eye disease]. *Kliniko – tomograficheskie priznaki razlichnyh form jendokrinnnoj oftal'mopatii.* *Sb. trudov nauch.-prakt. konf. «Saharnyj diabet i glaz»* [Proceedings of the scientific-practical conference «Diabetes mellitus and eye»]. Moscow, 2006, pp. 300-303. (In Russ.).

Результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием коллагенового биодренажа



М. М. Бикбов



В. Н. Суркова



И. И. Хуснитдинов



О. И. Оренбуркина



О. В. Чайка

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», ул. Пушкина, 90, Уфа, 450028, Республика Башкортостан

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 55–58

Цель: изучение эффективности имплантата Ologen в хирургическом лечении больных рефрактерной глаукомой.

Методы: пациентам проводили хирургическое вмешательство в виде традиционной глубокой склерэктомии, при этом у основания склерального лоскута помещали дренаж Ologen.

Результаты: В послеоперационном периоде имплантат просматривался под конъюнктивой, перемещался в пределах склерального лоскута. Рассасывание дренажа произошло через 3 месяца, при этом формировалась умеренно выраженная фильтрационная подушка. В течение 12 месяцев после операции не изменились первоначальные показатели остроты и поля зрения, уровень внутриглазного давления составил 12-17 мм рт. ст.

Заключение: Имплантация коллагенового дренажа Ologen в ходе антиглаукомной операции позволила предотвратить образование склероконъюнктивных сращений и обеспечить длительную компенсацию внутриглазного давления и сохранение остаточного зрения в сроки наблюдения до 12 месяцев.

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

Ключевые слова: рефрактерная глаукома, коллагеновый биодренаж.

ENGLISH

The outcomes of refractory glaucoma surgery using collagen bio-implant

M. M. Bikbov, V. N. Surkova, I. I. Hushnitdinov, O. I. Orenburkina, O. V. Chayka

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

SUMMARY

Aim. To analyze the efficacy of Ologen® Collagen Matrix Implant in refractory glaucoma surgery. Materials and methods. Classical non-penetrating deep sclerectomy (NPDS) with Ologen® implantation in the scleral bed was performed. Results. Post-op, implant was visualized underneath the conjunctiva and moved within the scleral flap. Implant was resolved in 3 months with moderate filtering bleb formation. Following 12 months, visual acuity and visual fields were stable, IOP level was 12-17 mm Hg. Conclusion. Within 12-months follow-up, Ologen® implantation in the course of glaucoma surgery prevents scleral conjunctival scarring, provides long-term IOP-lowering effect and preserves residual visual functions.

Keywords: refractory glaucoma, Ologen® Collagen Matrix Implant.

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

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 55–58

При рефрактерных формах глаукомы только хирургические вмешательства позволяют добиться стойкого гипотензивного эффекта со стабилиза-

ций зрительных функций [1]. Рефрактерная глаукома (РГ) является основным показанием к использованию различных видов дренажей, причем, как правило,

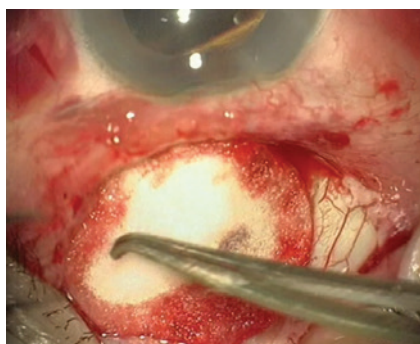


Рис. 1. Дренаж Ologen: а — общий вид; б — имплантация Ologen над склеральным локутом; в — адаптация конъюнктивальной раны.



Рис. 2. Расположение дренажа Ologen в первые сутки после операции: а — биомикроскопия; б — данные OCT

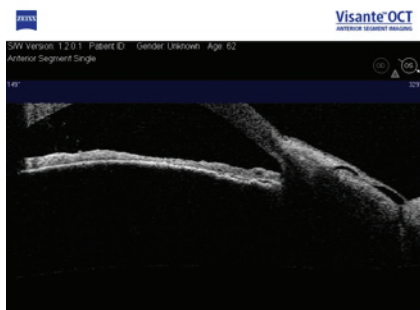


Рис. 3. Больная Ш., 55 лет: а — гифема на вторые сутки после антиглаукомной операции с дренажом Ologen; б — состояние фильтрационной подушечки на 10 сутки.

после неудачных традиционных антиглаукомных операций (АГО). Эффективность антиглаукомной операции часто снижается из-за развития грубой соединительнотканной капсулы вокруг дренажных устройств и облитерации вновь созданных путей оттока ВГЖ. Несмотря на возможные осложнения, связанные с использованием дренажных клапанов, устройств и шунтов, их технологические особенности позволяют предотвратить избыточную фильтрацию и существенно снизить частоту гипотонии [2, 3].

В последние годы появились офтальмохирургические биоматериалы нового поколения, в том числе, на основе костного ксеноколлагена, дренаж из сополимера коллагена и гемостатической коллагеновой губки и др. [4]. К этой же группе относится имплантат Ologen (Aeon Astron Europe B.V. производства Нидерланды).

Ologen — биodeградируемый материал, применяемый в офтальмологии, является основой для высокодифференцированной регенерации соединительной ткани, заживления раны и формирования функциональной фильтрационной подушки. Ologen широко применяется при хирургическом лечении глаукомы в странах Европы. Сертификат на его применение в России находится на стадии оформления.

Ologen выпускается, в том числе, в форме диска ($h = 2$, $d = 6$ мм) и представляет собой высокопористую платформу с диаметром пор 20-200 мкм, изготовленную из коллагена и гликозаминогликанов свиной ткани, отличается высокой биологической совместимостью и безопасностью для тканей глаза [5]. Функция дренажа Ologen заключается в индукции регенерации соединительной ткани без образования рубцов, кроме того, дренаж исключает необходимость дополнительного использования антифибротических средств. Представляет клинический интерес применение Ologen у больных с рефрактерной глаукомой.

Цель: изучение эффективности имплантата Ologen в хирургическом лечении пациентов с рефрактерной глаукомой.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование — применение дренажа «Ologen» при рефрактерной глаукоме для формирования полноценной фильтрационной подушечки и предупреждения избыточного рубцевания вновь созданных путей оттока — проведено в соответствии с разрешением этического комитета ГБУ «Уфимского НИИ ГБ АН РБ».

11 пациентам (11 глаз) с рефрактерной глаукомой в возрасте от 61 до 78 лет выполнена имплантация дренажа Ologen в сочетании с глубокой склерэктомией. Ранее этим пациентам проведены антиглаукомные операции, в т.ч. с применением антиметаболитов, но без положительного эффекта.

У 6 больных (6 глаз) имела место далекозашедшая стадия первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), по поводу которой ранее проведено хирургическое вмешательство один и более раз. При поступлении среднее ВГД по Гольдману составляло 40 мм рт. ст., острота зре-

ния в среднем — $0,09 \pm 0,01$. Трем пациентам (3 глаза) с открытоугольной глаукомой III стадии и неполной осложненной катарактой проведено одномоментное комбинированное хирургическое вмешательство по поводу катаракты и глаукомы, после которого средняя острота зрения составляла $0,08 \pm 0,01$, внутриглазное давление — $43,0 \pm 4,7$ мм рт. ст. У одной пациентки (1 глаз) диагностировали рефрактерную неоваскулярную, ранее оперированную глаукому, при этом ВГД имело значение 55 мм рт. ст., острота зрения — 0,03. На одном глазу после дренирующей операции в далекозашедшей стадии ПОУГ проведена ревизия фильтрационной подушечки с заменой сетчатого дренажа Репегель-1 на Ologen.

Перед операцией всем пациентам выполнены следующие исследования: визометрия, периметрия, измерение ВГД, биомикроскопия, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография (ОСТ) фильтрационной подушечки, которую повторяли через 3, 6, 12 месяцев после операции. Во всех случаях предоперационное внутриглазное давление (ВГД) измеряли на фоне максимального местного гипотензивного режима.

Техника операции. После предоперационной подготовки и местной анестезии выкраивали лоскуты конъюнктивы длиной 5-6 мм и склеры треугольной формы основанием к лимбу. Затем проводили глубокую склерэктомию. Накладывали узловый шов на вершину склерального лоскута, у основания которого помещали дренаж Ologen модели 870051-10 мм×10 мм×2 мм или 862051-12 мм×1 мм без фиксации швом (рис. 1). Адаптировали конъюнктивальную рану, исключая сильное натяжение лоскута. Субконъюнктивально вводили 0,4 мл 0,4% раствора дексаметазона и 0,1 мл 4% гентамицина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Метод традиционного хирургического лечения РГ с использованием имплантата Ologen отличается простотой выполнения. Послеоперационный период протекал спокойно, не отмечено токсико-аллергических реакций. Имплантат имел тенденцию к перемещению в пределах склерального лоскута и просматривался под конъюнктивой (рис. 2). В раннем послеоперационном периоде во всех случаях отмечены стабильная компенсация ВГД и умеренно выраженная фильтрационная подушечка.

У 2-х больных в раннем послеоперационном периоде зафиксирована гифема, которая рассосалась на 3 сутки на фоне медикаментозного лечения (рис. 3). У 1 больного отмечена транзиторная гипотония, устраненная с помощью подконъюнктивальных инъекций растворов кофеина 20% — 0,2 мл и мезатона 1% — 0,3 мл. При выписке из стационара острота зрения со-



Рис. 4. ОСТ фильтрационной подушечки глаза больного К. после замены дренажа Репегель-1 на дренаж Ologen.

ставляла 0,1-0,3, отмечена нормализация внутриглазного давления (11-14 мм рт. ст.), фильтрационная подушечка проминирующая, хорошо васкуляризированная.

У больного, которому проведена замена дренажа Репегель-1 на имплантат Ologen, осложнений в раннем послеоперационном периоде не отмечали, сформировалась ограниченная фильтрационная подушка (рис. 4). Острота зрения — 0,5, ВГД — 12 мм рт. ст.

По мере рассасывания Ologen в течение 3 месяцев ни в одном случае не выявлено истозноперерожденных фильтрационных подушек, так как имплантат способствовал хорошей ориентации клеток соединительной ткани, предупреждая образование спаек и рубцов. Биомикроскопия свидетельствовала об отсутствии рубцов и нормальном заживлении раны, данные ОСТ указывали на формирование умеренно выраженной фильтрационной подушки, что указывает на участие дренажа в создании правильного равномерного оттока ВГЖ. При осмотре всех пациентов через 3 месяца отмечено, что фильтрационные подушечки разлитые, хорошо васкуляризированные. Подобные результаты получены Б.Д. Ангеловым [5].

ОБСУЖДЕНИЕ

Расположенный под конъюнктивой имплантат способствовал созданию новой физиологической среды, связывающей переднюю камеру и субконъюнктивальное пространство, обеспечивал циркуляцию ВГЖ благодаря своей пористой структуре. Кроме того, имплантат Ologen предупреждал развитие гипотонии, создавая естественный физиологический отток ВГЖ и поддерживая динамическое равновесие циркуляции внутриглазной жидкости.

Не было ни одного осложнения, связанного с имплантацией матрицы Ologen, таких как экстррузия дренажа, нарушения движений глазного яблока, необходимость повторных операций.

Дренаж Ologen через 3 месяца подвергся полной деструкции, что подтверждено данными ОСТ. Внутриглазное давление было стабилизировано и составляло 9-12 мм рт. ст., фильтрационная подушка — умеренно выраженная. Ни в одном случае не выявлено отслойки сосудистой оболочки, не ухудшились дооперационные показатели остроты зрения и поля зрения.

При динамическом наблюдении больных на протяжении 12 месяцев после операции первоначальные показатели остроты и поля зрения не изменились, уровень ВГД составлял от 12 до 17 мм рт. ст. Фильтрационная подушка была разлитой, умеренно выраженной без аваскулярных зон. Преимуществом биодеструкти-

рующих дренажей является способность к их рассасыванию и сохранению стойкого гипотензивного эффекта в течение 12 месяцев наблюдения. Подобный эффект получен другими авторами, разработавшими биодеградируемый дренаж «Глаутекс», способствующий стойкой нормализации внутриглазного давления благодаря отсутствию избыточного рубцевания в операционной ране [6].

Таким образом, методика хирургического лечения рефрактерной глаукомы с применением дренажа Ologen имеет следующие преимущества: предупреждается рубцевание фильтрационной зоны и образование рубцовых склеро-конъюнктивальных тяжей, исключается гипотония. Простота выполнения операции,

биосовместимость, пористость и высокая гидрофильность нового биодренажа, хорошая гипотензивная эффективность, возможность полного рассасывания имплантата после формирования фильтрационной подушки и сохранение остаточного зрения характеризуют использование дренажа Ologen.

ВЫВОДЫ

Имплантация коллагенового дренажа Ologen в ходе антиглаукомной операции играет важную роль в предотвращении склеро-конъюнктивальных сращений, обеспечивая длительную компенсацию ВГД и сохранение остаточного зрения в сроки наблюдения до 12 месяцев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еричев В.П. Дренажная хирургия глаукомы. Избранные лекции по офтальмологии. 2013; 120-133.
2. Bai Y.J., Wang M., Li Y.Q., Chai F., Wei Y.T., Zhang Y.C., Yang X.J., Ge J., Zhuo Y.H. Clinical efficacy and safety of FP-7 Ahmed glaucoma valve implantation in neurovascular glaucoma patients. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2011; 47: 10: 893-897.
3. Maris P.J. Jr., Ishida K., Netland P.H. Comparison of trabeculectomy with Ex-Press miniature glaucoma device implanted under a scleral flap. *J. Glaucoma* 2007; 16: 1: 18-19.
4. Анисимова С.Ю., Трубилин В.Н., Анисимов С.И., Рогачева И.В. Коллагенопла-

стика дренажных путей и заднего полюса глаза как способ хирургического лечения различных клинических форм глаукомы. Учебно-методическое пособие. 2010; 15.

5. Anguelov B. Trabeculectomy with absorbable suture of the scleral flap and subconjunctival biodegradable collagen matrix implant (Ologen TM) in refractory glaucoma. *Ref Bul Ophthalmol*. 2009; 5: 23-30.
6. А.Ю. Слонимский, И.Б. Алексеев, С.С. Долгий, А.Р. Коригодский. Новый биодеградируемый дренаж «Глаутекс» в хирургическом лечении глаукомы. *Глаукома* 2013; 4: 55-59.

REFERENCES

1. Erichev V.P. [Drainage surgery for glaucoma]. *Drenazhnaja hirurgija glaukomy*. [Selected lectures in ophthalmology], *Izbrannye lektsii po oftal'mologii* 2013, pp. 120-133 (in Russ.).
2. Bai Y.J., Wang M., Li Y.Q., Chai F., Wei Y.T., Zhang Y.C., Yang X.J., Ge J., Zhuo Y.H. Clinical efficacy and safety of FP-7 Ahmed glaucoma valve implantation in neurovascular glaucoma patients. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2011; 47:10: 893-897.
3. Maris P.J. Jr., Ishida K., Netland P.H. Comparison of trabeculectomy with Ex-Press miniature glaucoma device implanted under a scleral flap. *J. Glaucoma*, 2007; 16:1: 18-19.
4. Anisimova S.Y., Trubilin V.N., Anisimov S.I., Rogacheva I.V. [Collagenous plasty of drainage ways and posterior pole of eyeball as a method of surgical treatment of

different clinical forms of glaucoma]. *Kollagenoplastika drenaznykh putej i zadnego poljusa glaza kak sposob hirurgicheskogo lechenija razlichnykh klinicheskikh form glaukomy*. *Uchebno-metodicheskoe posobie*. [Educational-methodical textbook]. 2010. P. 15 (in Russ.).

5. Anguelov B. Trabeculectomy with absorbable suture of the scleral flap and subconjunctival biodegradable collagen matrix implant (Ologen TM) in refractory glaucoma. *Ref Bul Ophthalmol*. 2009; 5: 23-30.
6. Slonimskiy A.Y., Alekseev I.B., Dolgiy S.S., Korigodskiy A.R. [New a biodegradable drainage «Glauteks» in the surgical treatment of glaucoma]. *Novyj biodegradirovemij drenazh «Glauteks» v hirurgicheskom lechenii glaukomy*. *Glaucoma* [Glaucoma], 2013; 4: 55-59 (in Russ.).

Ранние критерии риска развития глаукомы у пациентов с близорукостью



Э. Н. Эскина



А. В. Зыкова

Клиника лазерной медицины «Сфера» профессора Эскиной Э. Н., ул. Старокачаловская, дом 10, Москва, 117628, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 59–63

Цель: Выявление ранних диагностических критериев глаукомы при осевой миопии высокой степени на основании морфометрического анализа структур сетчатки и зрительного нерва.

Методы: Трём группам пациентов с осевой миопией — с нормальным ВГД, глаукомой и офтальмогипертензией — проведено общепринятое офтальмологическое обследование, ОСТ сетчатки, зрительного нерва, а также измерение оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП). Данные группы с офтальмогипертензией анализировали по показателям, для которых найдены статистически значимые отличия между группами с нормальным ВГД и глаукомой.

Результаты: Выявлены статистически значимые различия между основной (осевая миопия и офтальмогипертензия) и контрольными группами (миопия с нормальным ВГД) по следующим показателям: 1) ВГД, полученном на основании данных пневмотонометрии (в основной группе — 20,5±3,1 мм рт. ст., в контрольной — 13,3±0,8 мм рт. ст.); 2) роговично-компенсированного ВГД, рассчитанного по Ehlers на основании данных аппланационной тонометрии по Маклакову грузом массой 5 г (в основной группе — 19,1±2,8 мм рт. ст., в контрольной — 15,1±1,0 мм рт. ст.); 3) толщины комплекса ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя в верхнем секторе макулярной области (в основной группе — 73,4±7,0 мкм, в контрольной — 81,0±3,2 мкм); 4) толщины слоя нервных волокон в нижнем секторе перипапиллярной области (в основной группе — 99,6±14,9 мкм; в контрольной — 121,9±9,4 мкм); 5) толщины хориоидеи в центре фовеа и в 3 мм назальнее центра фовеа (в основной группе — 258,1±48,1 и 130,0±32,1 мкм, в контрольной — 315,8±29,5 и 161,0±29,8 мкм, соответственно).

Заключение: Представляется целесообразным выделение пациентов с осевой миопией и офтальмогипертензией в группу риска по развитию глаукомы с тщательным динамическим наблюдением и коррективной терапией. Кроме того, возникает вопрос о необходимости коррекции диагностических критериев глаукомы в соответствии с ростом возможностей современной диагностической базы и увеличением ее разрешающей способности.

Ключевые слова: глаукома, миопия, офтальмогипертензия, ОСТ, диагностика.

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

ENGLISH

Early glaucoma risk factors in myopia

E. N. Eskina, A. V. Zyкова

Laser surgery clinic «Sphere», Moscow, Russia, 117628, Moscow, Starokachalovskaya st, 10

SUMMARY

Aim. To reveal early glaucoma diagnostic criteria in high-degree axial myopia based on the morphometric analysis of the retina and optic nerve.

Materials and methods. Standard ophthalmic exam, OCT of the retina and optic nerve as well as macular pigment optical density (MPOD) measurements were performed in three cohorts of patients with axial myopia (normal IOP, glaucoma, ocular hypertension/OHT). In OHT group, the data obtained were analyzed by the parameters for which significant

differences between normal IOP and glaucoma cohorts were demonstrated.

Results. Significant differences were identified between study (axial myopia and OHT) and control group (axial myopia and normal IOP) by the following parameters: 1) IOP measured by pneumotonometry (20.5 ± 3.1 vs 13.3 ± 0.8 mm Hg, respectively); 2) corneal-compensated IOP estimated by Ehlers based on 5-g Maklakov applanation tonometry (19.1 ± 2.8 vs 15.1 ± 1.0 mm Hg, respectively); 3) ganglion cell complex and inner plexiform layer thickness in the superior macular region (73.4 ± 7.0 vs 81.0 ± 3.2 μm , respectively); 4) retinal nerve fiber layer thickness in the inferior peripapillary area (99.6 ± 14.9 vs 121.9 ± 9.4 μm , respectively); 5) choroidea thickness in foveal center (258.1 ± 48.1 vs 315.8 ± 29.5 μm , respectively) and 3 mm nasally to foveal center (130.0 ± 32.1 vs 161.0 ± 29.8 μm , respectively).

Conclusion. It is reasonably to isolate axial myopia and OHT patients into glaucoma high-risk group that requires careful dynamic follow-up and therapy correction. Glaucoma diagnostic criteria should be also reevaluated as the possibilities of modern diagnostic base and its resolution increase.

Keywords: glaucoma, myopia, ocular hypertension, diagnostics, OCT.

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

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 59–63

Во всем мире глаукома является одной из основных причин необратимого снижения зрения и слепоты. К настоящему времени накапливаются знания о взаимосвязи осевой миопии и прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [1,2]. Изменение упруго-эластических свойств фиброзной оболочки глаза при осевой миопии [3] создает предпосылки для более быстрого развития ГОН в таких глазах, маскируя в то же время, начальные проявления глаукомы и создавая сложности в интерпретации результатов тонометрии. Это приводит к затруднениям в диагностике первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у пациентов с близорукостью. Еще большие сложности возникают в процессе интерпретации результатов обследования пациентов с осевой миопией и последующем выборе тактики ведения этих пациентов при выявлении офтальмогипертензии.

Целью исследования явилось выявление ранних диагностических критериев глаукомы при осевой миопии высокой степени на основании морфометрического анализа структур сетчатки и зрительного нерва.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты обследования 31 пациента обоего пола (61 глаз) с осевой миопией в возрасте от 20 до 76 лет, находящихся под амбулаторным наблюдением в Клинике лазерной медицины «Сфера». Всем пациентам проведено офтальмологическое обследование, включающее авторефрактометрию, визометрию с определением максимально-корректируемой остроты зрения, биомикроскопию переднего отрезка глаза с помощью щелевой лампы, оптическую пахиметрию и кератометрию с последующим расчетом поправки внутриглазного давления по Ehlers [4] (на диагностической платформе Schwind Sirius), пневмотонометрию, аппланационную тонометрию по Маклакову грузом массой 5 г, гониоскопию, эхобиометрию, статическую автоматическую периметрию, непрямую офтальмоскопию макулярной области и диска зрительно-

го нерва с помощью линзы 60 диоптрий. Кроме перечисленных диагностических процедур, всем пациентам проведены определение оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП) [5] с помощью денситометра Mpod MPS 1000 (Tinsley Precision Instruments Ltd., Великобритания) и оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва с помощью прибора Cirrus HD-OCT 4000 (CARL ZEISS MEDITEC, США) с оценкой толщины слоев ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя [6], хориоидеи [7], слоя нервных волокон [6], с определением параметров диска зрительного нерва (ДЗН). Алгоритм обследования обоснован нами в более ранних работах [8]. Все исследования для всех пациентов проведены в одинаковое время суток — с 10 до 12 часов [9].

Среднюю, минимальную толщину слоев ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя, а также толщину данных слоев в шести секторах соответственно макулярной области рассчитывали автоматически с использованием программы «Ganglion Cell Analysis» при формировании скана по протоколу «Macular cube 512×128». Толщину слоя нервных волокон (средняя и в 12 секторах перипапиллярной области) и параметры ДЗН (площадь ДЗН, площадь нейроретинального пояса, среднее соотношение размеров площадей экскавации и ДЗН, объем экскавации) рассчитывали автоматически с помощью программы «Optic Nerve Head and Retinal Nerve Fiber Layer» при формировании скана по протоколу «Optic Disc Cube 200×200». Толщину хориоидеи рассчитывали от гиперрефлективной границы, соответствующей ретинальному пигментному эпителию, до границы хориоидо-склерального интерфейса, отчетливо видимой на горизонтальном 9-миллиметровом скане, сформированном через центр фовеа при использовании протокола «High Definition Images: HD Line Raster». Измерение толщины хориоидеи проводили в центре фовеа, а также в 3 мм в назальном и темпоральном направлении от центра фовеа [7].

Таблица 1. Толщина слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя в исследуемых группах

Область рассчитываемой толщины слоев (мкм)	Контрольная группа с нормальным ВГД	Основная группа с офтальмогипертензией	Контрольная группа с глаукомой
Средняя	• 79,6±3,0	77,4±3,0	◇ 67,7±5,6
Минимальная	• 75,6±4,9	71,7±7,3	◇ 53,9±8,5
В верхне-носовом секторе	• 80,4±3,0	76,0±7,3	• 72,7±7,0
В верхнем секторе	* 81,0±3,2	73,4±7,0	• 65,3±8,1
В верхне-височном секторе	• 80,3±2,5	75,0±7,2	* 64,6±7,8
В нижне-височном секторе	• 81,3±2,9	78,2±7,3	◇ 63,1±8,3
В нижнем секторе	• 76,9±3,9	70,0±9,5	• 60,3±8,2
В нижне-носовом секторе	• 77,6±4,0	75,0±8,5	• 67,6±6,8

◇ p<0,01; * p<0,05; • p>0,05

Таблица 2. Толщина слоя нервных волокон в исследуемых группах

Область рассчитываемой толщины слоя (мкм)	Контрольная группа с нормальным ВГД	Основная группа с офтальмогипертензией	Контрольная группа с глаукомой
Средняя	• 89,6±3,2	87,2±7,1	* 74,5±6,1
В верхне-височном секторе, проекции 1 часа круговой шкалы	• 133,4±6,4	128,4±11,9	* 94,6±15,9
В верхне-височном секторе, проекции 2 час. круговой шкалы	• 87,5±4,8	87,2±12,7	* 67,2±10,3
В нижне-височном секторе, проекции 5 час. круговой шкалы	• 136,3±8,9	135,9±14,1	◇ 89,7±15,8
В нижнем секторе, проекции 6 часов круговой шкалы	◇ 121,9±9,4	99,6±14,9	* 81,3±13,6
В нижне-носовом секторе, проекции 7 час. круговой шкалы	• 89,2±7,4	80,7±10,4	* 69,4±7,4

◇ p<0,01; * p<0,05; • p>0,05

Пациенты были разделены на три группы. Первая (основная) группа состояла из 8 человек с осевой миопией (16 глаз) и средним значением передне-задней оси глаза (ПЗО) 25,8±0,9мм. В данную группу вошли пациенты с внутриглазным давлением, превышающим 18,0мм рт. ст. (с учетом перерасчета роговично-компенсированного ВГД по Ehlers), при измерении с помощью аппланационной тонометрии по Маклакову с грузом массой 5 г. Такие значения ВГД были расценены нами как показатель офтальмогипертензии. Вто-

Э. Н. Эскина и др.

Ранние критерии риска развития глаукомы...

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
кросслинка



❁ **БИОСОВМЕСТИМОСТЬ**

❁ **БЕЗОПАСНОСТЬ**

❁ **ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

Таблица 3. ОПМП и толщина хориоидеи в исследуемых группах

Показатель	Контрольная группа с нормальным ВГД	Основная группа с офтальмогипертензией	Контрольная группа с глаукомой
ОПМП	• 0,32±0,05	0,26±0,07	• 0,26±0,08
Толщина хориоидеи в центре фовеа, мкм	* 315,8±29,5	258,1±48,1	◇ 197,9±43,9
Толщина хориоидеи в 3 мм назальнее центра фовеа, мкм	* 161,0±29,8	130,0±32,1	* 80,4±16,0

◇p<0,01; * p<0,05; • p>0,05

рую группу (контрольную) составили 13 пациентов (26 глаз) с осевой миопией, но без признаков повышения ВГД, ГОН, изменений оптических сред или центральной области сетчатки. Среднее значение ПЗО в этой группе составило 26,0±1,3 мм. В третью группу (вторая контрольная) вошли 10 пациентов (19 глаз) с миопией и подтвержденным диагнозом первичной открытоугольной глаукомы в стадии I-III (с I стадией — 13 глаз, со II — 4 глаза, с III — 2 глаза). Диагноз установлен на основании глаукомных изменений ДЗН (деколорация ДЗН, соотношение размеров экскавации и ДЗН, сдвиг сосудистого пучка в носовую сторону) и характерных для глаукомы изменений полей зрения (наличие скотом в парацентральных отделах поля зрения — при I стадии, изменений в парацентральном отделе поля зрения с сужением более 100 в верхне- или нижне-носовом сегментах — при II стадии, концентрическое сужение поля зрения до 150 и более — при III стадии) [10]. Среднее ПЗО при этом составило 26,5±2,7 мм. При статистической обработке данных использовали 95% доверительный интервал. Сначала был проведен расчет всех выбранных показателей для двух контрольных групп и выбраны т.н. «достоверные» критерии — показатели, различия в которых между нормой и достоверно выявленной глаукомой были статистически значимыми. По тем же показателям проанализированы результаты обследования основной группы. Статистическая значимость рассчитана между основной группой и каждой из контрольных групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Максимально-корректируемая острота зрения в основной группе составила 0,87±0,17, в контрольной группе с нормальным ВГД — 0,97±0,03, у пациентов с глаукомой — 0,74±0,21. Внутриглазное давление по данным пневмотонометрии в основной группе было равным 20,5±3,1 мм рт. ст., в группе контроля с нормальным ВГД — 13,3±0,8 мм рт. ст. (p = 0,0003), с глаукомой — 21,6±4,4 мм рт. ст. (p>0,05). Роговично-компенсированное внутриглазное давление, рассчитанное по Ehlers на основании данных аппланационной тонометрии по Маклакову с грузом массой 5 г, в основной

группе составило 19,1±2,8 мм рт. ст., в группе контроля с нормальным ВГД — 15,1±1,0 мм рт. ст. (p = 0,001), с глаукомой — 19,3±2,2 мм рт. ст. (p>0,05).

Объем экскавации зрительного нерва в основной группе составил 0,13±0,08 мм³, в контрольной группе с нормальным ВГД — 0,09±0,03 мм³ (p>0,05), с глаукомой — 0,28±0,09 мм³ (p>0,05). Результаты анализа толщины слоев ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя представлены в таблице 1, толщины слоя нервных волокон — в таблице 2, толщины хориоидеи и ОПМП — в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В ходе обследования выявлены статистически значимые отличия между основной группой с офтальмогипертензией и контрольной группой с нормальным ВГД по следующим показателям:

- ВГД по данным пневмотонометрии; роговично-компенсированного давления, рассчитанного по Ehlers с использованием данных пахиметрии, кератометрии и ВГД, измеренного с помощью аппланационной тонометрии по Маклакову с грузом массой 5 г;
- толщины комплекса ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя в верхнем секторе макулярной области;
- толщины слоя нервных волокон в нижнем секторе перипапиллярной области;
- толщины хориоидеи в центре фовеа и в 3 мм в назальном направлении от центра фовеа.

Напомним, что пневмотонометрические данные в основной группе составили 20,5±3,1 мм рт. ст. Однако полученные результаты обследования не позволяют отнести выбранную группу пациентов к здоровой с «индивидуальным повышенным ВГД». В данной группе снижены не только морфометрические показатели сетчатки и зрительного нерва, но также оптическая плотность макулярного пигмента и толщина хориоидеи, что может свидетельствовать об общем снижении трофики глаз у этих пациентов. Подобные изменения, как описано ранее, характерны для пациентов с глаукомой [5,7,8]. Кроме этого, обращает на себя внимание достоверное снижение толщины слоя нервных волокон именно в нижнем секторе перипапиллярной области, что согласуется с дефицитом кровотока в нижнем секторе сетчатки и более ранним вовлечением данной зоны в глаукомный процесс [11].

Несмотря на невозможность включения основной группы пациентов в группу здоровых лиц, мы не можем также отнести данных пациентов и к глаукомной группе по причине отсутствия у них общепризнанных признаков ГОН (деколорации ДЗН, расширенной экскавации ДЗН, геморрагий ДЗН и др.) и характерных для глаукомы изменений поля зрения, относящихся к обязательным симптомам, которые учитывают

ся при постановке диагноза глаукомы и определении ее стадии [10]. Однако представляется целесообразным выделять данных пациентов в группу риска по развитию глаукомы с тщательным динамическим наблюдением и назначением терапии, включающей препараты, снижающие внутриглазное давление, а также нейротрофические препараты и, возможно, макулярные пигменты. Кроме того, возникает вопрос о необходимости коррекции диагностических критериев глаукомы в соответствии с ростом возможностей современной диагностической базы и увеличением ее разрешающей способности.

Исходя из результатов настоящего исследования, для определения пациента с осевой миопией в группе риска развития глаукомы, представляется целесообразной оценка следующих критериев:

1) роговично-компенсированного давления, рассчитанного по формуле Ehlers с использованием данных пахиметрии, кератометрии и ВГД, измеренного с помощью аппланационной тонометрии по Маклако-

ву с грузом массой 5 г, превышающего 18 мм рт. ст.;

2) снижения толщины комплекса ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя, как минимум, в верхнем секторе макулярной области;

3) снижения толщины слоя нервных волокон, как минимум, в нижнем секторе перипапиллярной области;

4) снижения толщины хориоидеи в центре фовеа и, как минимум, в 3 мм в назальном направлении от центра фовеа;

5) снижения оптической плотности макулярного пигмента при наличии вышеописанных критериев.

Ранняя диагностика глаукомы у пациентов с осевой миопией на стадии отсутствия изменений в полях зрения и видимых изменений ДЗН позволит включиться в стабилизацию глаукомного процесса на более ранних стадиях и, тем самым, максимально увеличить сроки зрительной активности и социальной адаптации этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Chen S-J., Lu P., Zhang W-F., Lu J-H. High myopia as a risk factor in primary open angle glaucoma. *Int.J. Ophthalmol.* 2012; 5 (6): 750-753.
- Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина: 1995, 256 с.
- Эскина Э.Н. Оценка и прогнозирование результатов фоторефракционной кератэктомии. Дис. ... докт. мед. наук. М.: 2002, 321с.
- Ehlers N., Bramsen T., Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta. Ophthalmol. (Copenh).* 1975; 53: 34-43.
- Igras E., Loughman J., Ratzlaff M., O'Caomh R., O'Brien C. Evidence of lower macular pigment optical density in chronic open angle glaucoma. *Br.J. Ophthalmol.* 2013; 97 (8): 994-998.
- Choi Y.J., Jeoung J.W., Park K.H., Kim D.M. Glaucoma detection ability of ganglion cell – inner plexiform layer thickness by spectral-domain optical coherence tomography in high myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (3): 2296-2304.
- Maul E.A., Friedman D.S., Chang D.S., Boland M.V., Ramulu P.Y., Jampel H.D., Quigley H.A. Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors affecting thickness in glaucoma patients. *Ophthalmol.* 2011; 118 (8): 1571-1579.
- Эскина Э.Н., Зыкова А.В. Ранняя диагностика и мониторинг глаукомного процесса у пациентов с аномалиями рефракции, в том числе, после перенесенных кераторефракционных операций. В: сб. Всероссийского конгресса с международным участием «Глаукома на рубеже веков», Казань, 2013, с. 200-203.
- Chakraborty R., Read S.A., Collins M.J. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (8): 5121-5129.
- Egorov E.A., Astahov Ju.S., Shuko A.G. ред. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 279 с.
- Harris A., Ishii Y., Chung H.S., Jonescu-Cuypers C.P., McCranor L. J., Kagemann L., Garzosi H.J. Blood flow per unit retinal nerve fibre tissue volume is lower in the human inferior retina. *Br.J. Ophthalmol.* 2003; 87 (2): 184-188.

REFERESES

- Chen S-J., Lu P., Zhang W-F., Lu J-H. High myopia as a risk factor in primary open angle glaucoma. *Int.J. Ophthalmol.* 2012; 5 (6): 750-753.
- Nesterov A.P. [Glaukome.] *Glaukoma*, M.: Medicina; 1995, 256 pp. (in Russ.)
- Eskina Je.N. [Estimation and prognosis results photorefractive keratectomy.] *Ocenka i prognozirovanie rezul'tatov fotorefrakcionnoj keratjeptomii. Dis. ... dokt. med. nauk. M.; 2002, 321p.p.* (in Russ)
- Ehlers N., Bramsen T., Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness // *Acta. Ophthalmol. (Copenh).* 1975; 53: 34-43.
- Igras E., Loughman J., Ratzlaff M., O'Caomh R., O'Brien C. Evidence of lower macular pigment optical density in chronic open angle glaucoma. *Br.J. Ophthalmol.* 2013; 97 (8): 994-998.
- Choi Y.J., Jeoung J.W., Park K.H., Kim D.M. Glaucoma detection ability of ganglion cell – inner plexiform layer thickness by spectral-domain optical coherence tomography in high myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (3): 2296-2304.
- Maul E.A., Friedman D.S., Chang D.S., Boland M.V., Ramulu P.Y., Jampel H.D., Quigley H.A. Choroidal thickness measured by spectral domain optical coherence tomography: factors affecting thickness in glaucoma patients. *Ophthalmol.* 2011; 118 (8): 1571-1579.
- Eskina Je.N., Zyкова A.V. [Early diagnosis and monitoring of glaucomatous process in patients with refractive errors after previous keratorefractive operations.] *Rannaja diagnostika i monitorirovanie glaukomnogo processa u pacientov s anomalijami refrakcii, v tom chisle, posle perenesennyh keratorefrakcionnyh operacij.* in: *sb. Vserossijskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Glaukoma na rubezhe vekov»*, Kazan', 2013, p. 200-203. (in Russ)
- Chakraborty R., Read S.A., Collins M.J. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (8): 5121-5129.
- Egorov E.A., Astahov Ju.S., Shhuko A.G. red. [National guidance on glaucoma for practitioners] *Nacional'noe rukovodstvo po glaukome dlja praktikujushhih vrachej*. Moscow: GEOTAR-Media, 2011, 279 p.
- Harris A., Ishii Y., Chung H.S., Jonescu-Cuypers C.P., McCranor L. J., Kagemann L., Garzosi H.J. Blood flow per unit retinal nerve fibre tissue volume is lower in the human inferior retina. *Br.J. Ophthalmol.* 2003; 87 (2): 184-188.

Влияние терагерцевого электромагнитного излучения на состояние сердечно-сосудистой системы и орбитальных сосудов при возрастной макулярной дегенерации



Н. Ю. Еременко



В. Ф. Киричук



Л. Е. Федорищева

Кафедра глазных болезней, I кафедра нормальной физиологии им. И. А. Чувеского, ГОУ ВПО Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского, ул. Вольская 57-11, г. Саратов, 410056, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 64–69

Цель. Изучение влияния терагерцевого излучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц на сердечно-сосудистые показатели и гемодинамические параметры орбитальных артерий при облучении биологически активных точек у практически здоровых добровольцев и у лиц с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД).

Пациенты и методы. Обследовано 18 практически здоровых лиц (36 глаз) и 20 пациентов (34 глаза) с ВМД. Проведено измерение артериального давления и пульса, систолической и диастолической скорости кровотока, индекса резистентности в орбитальных артериях до и после терагерцевого облучения зоны двух биологически активных точек (БАТ) приложения VB1, TR23 на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц в режиме непрерывной генерации.

Результаты. Представлены первые клинические данные по воздействию терагерцевых волн на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц в режиме непрерывной генерации на гемодинамику глаза здоровых лиц и пациентов с ВМД. При анализе гемодинамических показателей общего характера (А/Д, пульс), отмечено их понижение после применения терагерцевого излучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц. У добровольцев снизились систолическое А/Д на $22,83 \pm 4,09$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), диастолическое А/Д — на $8,82 \pm 0,98$ мм рт. ст., пульс — на $6,11 \pm 0,15$ уд. в мин. ($p < 0,05$). У пациентов с ВМД достоверно снизилось ($p < 0,05$) систолическое А/Д на $45,55 \pm 0,43$ мм рт. ст., диастолическое — на $9,56 \pm 1,42$ мм рт. ст., пульс — на $6,15 \pm 1,1$ уд. в мин. У пациентов с ВМД отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение систолической скорости кровотока в системе центральной артерии сетчатки (ЦАС) на $2,89 \pm 0,1$ см/с, увеличение — в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) и в глазничной артерии (ГА) на $0,9-5,97$ см/с. Индекс резистентности в вышеперечисленных сосудах снизился на 0,13; 0,11; 0,13 и 0,12, соответственно.

Выводы. Метод воздействия на БАТ терагерцевыми волнами на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц является безопасным и не вызывает побочных отрицательных эффектов в отношении общего состояния практически здоровых добровольцев и пациентов с ВМД; а также способствует улучшению гемодинамики глазного яблока.

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

Ключевые слова: терагерцевые волны, атмосферный кислород, доплерография, орбитальные сосуды, макулодистрофия.

ENGLISH

The effect of terahertz electromagnetic radiation on cardiovascular system and orbital vessels in age-related macular degeneration

N. U. Eremenko, V. F. Kirichuk, L. E. Fedorisheva

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Volskaya st., 57-11, Saratov, 410056, Russia

SUMMARY

Aim. To study the effect of terahertz (THz) radiation at atmospheric oxygen frequency (129 GHz) on cardiovascular and hemodynamic parameters of orbital arteries following the irradiation of bioactive points in healthy volunteers and

age-related macular degeneration (AMD) patients.

Materials and methods. 18 healthy volunteers (36 eyes) and 20 AMD patients (34 eyes) were examined. Blood pressure (BP), heart rate (HR), systolic and diastolic blood flow velocities, resistance index (RI) in orbital arteries before and following THz radiation of two bioactive points VB1 and TR23 at atmospheric oxygen frequency 129 GHz in continuous wave generation mode were measured.

Results. First data on the effect of THz waves at atmospheric oxygen irradiation and absorption molecular spectrum frequency (129 GHz) in continuous wave generation mode on ocular hemodynamics in healthy persons and AMD patients are presented. Following THz irradiation at atmospheric oxygen frequency (129 GHz), common hemodynamic parameters (BP, HR) decreased. In healthy volunteers, systolic and diastolic BP reduced by 22.83 ± 4.09 and 8.82 ± 0.98 mm Hg, respectively ($p < 0.05$), HR reduced by 6.11 ± 0.15 bpm ($p < 0.05$). In AMD patients, systolic and diastolic BP significantly decreased by 45.55 ± 0.43 and 9.56 ± 1.42 mm Hg, respectively ($p < 0.05$), HR decreased by 6.15 ± 1.1 bpm ($p < 0.05$). In AMD patients, systolic blood flow velocity significantly reduced by 2.89 ± 0.1 cm/sec in central retinal artery and increased by 0.9–5.97 cm/sec in short posterior ciliary arteries and ophthalmic artery. RI in these vessels decreased by 0.13, 0.11, 0.13 and 0.12, respectively.

Conclusion. THz waves at atmospheric oxygen irradiation and absorption molecular spectrum frequency (129 GHz) are safe and cause no side effects on general health of healthy volunteers and AMD patients. Besides, this method improves ocular hemodynamics.

Keywords: THz waves, atmospheric oxygen, Doppler sonography, orbital vessels, AMD.

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

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 64–69

Патология макулярной области сетчатки, как одна из актуальных медико-социальных проблем современной офтальмологии, является ведущей причиной потери центрального зрения [1].

Заболеваемость возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) в России составляет 15 на 1000 населения [2,3]. Дистрофические изменения центральной зоны сетчатки встречаются в 40% — 76,5% и занимают третье место среди причин значительного снижения зрения у людей старше 50 лет [4].

ВМД характеризуется необратимым прогрессирующим поражением центральной фотоактивной зоны сетчатки и является одной из нозологических форм, наиболее часто вызывающих потерю зрения среди населения развитых стран мира [5]. Одним из этиопатогенетических факторов хориоретинальных изменений на глазном дне является нарушение микроциркуляции в хориоиде (в ее хориокапиллярном слое) и сетчатке в результате облитерации сосудов, развития микроаневризмов, стаза и тромбообразования в хориокапиллярах, приводящих к локальной ишемии [6,7,8,9]. Появляется повышенная проницаемость сосудов хориокапиллярного слоя, вызывающая экссудацию, отек и гипоксию ретинальной ткани.

На сегодняшний день существуют консервативные, лазерные, хирургические и физиотерапевтические методы лечения ВМД. Число больных, в лечении которых используют физические факторы, растет с каждым годом. Это связано с возрастающей эффективностью физических методов лечения. Дальнейший поиск новых неинвазивных способов лечения дистрофических процессов сетчатки остается актуальным.

В последние годы прогресс фундаментальной науки и медицинской техники, а также клинической ме-

дицины в значительной степени определяется достижениями в электромагнитобиологии, в частности, в области крайневысокочастотной (КВЧ) и терагерцевочастотной (ТГЧ) техники [10,11, 12, 13, 14, 15].

Недостаток кислорода ведет к нарушению окислительных процессов, изменяя нормальное функционирование в тканях, обуславливая гипоксию и ишемию, поэтому важным является изучение эффектов терагерцевого электромагнитного излучения на частоте молекулярного кислорода [16]. В последние годы вызывают интерес терагерцевые волны на частоте 129,0 ГГц, соответствующей спектру излучения и поглощения атмосферного кислорода [17,18,19,20,21]. В экспериментальных исследованиях на животных показана нормализация показателей коагуляционного звена и фибринолитической активности крови, а также реологических показателей крови под воздействием электромагнитного излучения и поглощения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц [14, 15, 17,18,22].

Цель исследования состояла в изучении влияния терагерцевого излучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц на общие гемодинамические показатели и гемодинамические параметры орбитальных артерий при облучении биологически активных точек приложения (точек акупунктуры) у практически здоровых добровольцев и у пациентов с ВМД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 18 практически здоровых лиц (36 глаз) в возрасте от 25 до 45 лет, (первая группа) и 20 пациентов (34 глаза) с ВМД в возрасте от 50 до 75 лет (вторая группа). Офтальмологическое обследование здоровых лиц и пациентов с ВМД включало: визометрию без коррекции и с коррекцией, периметрию, бесконтактную пневмото-

Таблица 1. Параметры кровотока орбитальных артерий у практически здоровых лиц и пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (М±m)

Параметр	1 группа (n = 36 глаз)	2 группа (n = 34 глаза)
ССК ЦАС, см/с	16,17±0,7	13,02±1,04 *
ДСК ЦАС, см/с	3,53±0,23	3,86±0,96
RI ЦАС	0,71±0,04	0,81±0,03 *
ССК мед ЗКЦА, см/с	14,47±1,05	10,86±1,06 *
ДСК мед ЗКЦА, см/с	5,05±0,42	3,77±0,31 *
RI мед ЗКЦА	0,61±0,06	0,75±0,03 *
ССК лат ЗКЦА, см/с	14,85±0,9	10,53±0,87 *
ДСК лат ЗКЦА, см/с	5,01±0,36	3,42±0,64 *
RI лат ЗКЦА	0,63±0,05	0,74±0,02 *
ССК ГА, см/с	31,45±1,01	27,56±1,15 *
ДСК ГА, см/с	8,31±0,65	11,07±1,06 *
RI ГА	0,77±0,02	0,87±0,04 *

Примечание: данные достоверны $p < 0,05$ * по сравнению с 1-ой группой.

нометрию, биомикроскопию переднего отрезка, прямую офтальмоскопию. Всем обследуемым проведено измерение артериального давления (А/Д) и пульса (Ps). Из дополнительных современных неинвазивных методов применяли цветное доплеровское картирование центральной артерии сетчатки (ЦАС), глазной (ГА), задних коротких цилиарных медиальных и латеральных артерий (ЗКЦА) с помощью аппарата Voluson 730 Pro, GE с помощью датчика SP 6-12. Определяли также систолическую (ССК), диастолическую скорость кровотока (ДСК) и индекс резистентности (RI) в указанных сосудах. Исследование орбитальных сосудов проводили в положении лежа на спине.

Всем обследованным лицам проведено терагерцевое облучение зоны двух биологически активных точек приложения (БАТ) — VB1, TR23 на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц в режиме непрерывной генерации. Точка VB1 расположена на 0,5 цунь кнаружи от латерального угла глаза в углублении и TR23 — на латеральном конце брови. На данные точки воздействуют при пунктурной КВЧ-терапии [23].

Сеанс проводили с помощью переносного меди-

цинского аппарата терагерцевой терапии «Орбита», разработанного в ОАО «Центральный научно-исследовательский институт измерительной аппаратуры» (г. Саратов). Процедуру выполняли в положении пациента, сидя в кресле, в удобной, расслабленной позе.

Облучение каждой точки осуществляли поочередно, однократно, в течение 5 минут на каждую БАТ (суммарно 10 минут). После окончания облучения незамедлительно повторяли измерения А/Д и Ps, а также исследовали показатели кровотока орбитальных артерий.

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программы Statistica for Windows (версия 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты 1 группы имели эмметропическую рефракцию. Клинически в данной группе патология глазного дна не выявлена, острота зрения составила 0,9-1,0.

У пациентов 2 группы патологический процесс инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии протекал в виде двустороннего или монокулярного поражения. Пациенты 2 группы имели разные формы ВМД: «сухую» — 13 пациентов (24 глаза), «влажную» — 7 пациентов (10 глаз). В среднем некоррегированная острота зрения составила 0,21±0,03.

У лиц 1 группы А/Д и Ps были в пределах физиологической нормы и в среднем составили: систолическое А/Д — 112,88±8,15 мм рт.ст, диастолическое А/Д — 73,98±3,06 мм рт.ст.; Ps — 74,63±2,05 ударов в минуту. Во 2 группе пациенты имели такую сопутствующую патологию, как артериальная гипертония, в связи с этим параметры А/Д и Ps у них были выше: систолическое А/Д — 151,8±9,47 мм рт.ст ($p < 0,01$), диастолическое А/Д — 82,06±2,02 мм рт.ст. ($p < 0,05$); Ps — 77,8±2,1 ударов в минуту.

Средние показатели параметров кровотока орбитальных артерий приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, параметры кровотока орбитальных артерий у лиц 1 группы находились в пределах физиологической нормы. Пациенты 2 группы имели пониженные показатели ССК во всех исследуемых сосудах по сравнению с данными 1 группы, кроме того, выявлены высокие показатели RI по сравнению с нормой. Данные отклонения свидетельствуют о нарушении гемодинамики заднего отрезка глазного яблока у пациентов с ВМД.

Таблица 2. Показатели артериального давления и пульса у обследуемых лиц до и после терагерцевого воздействия на БАТ (М±m)

Группа	систолическое А/Д, мм рт.ст		диастолическое А/Д, мм рт.ст.		пульс, уд. в мин	
	до	после	до	после	до	после
1 группа	112,88±8,15	90,05±4,05*	73,98±3,06	65,16±4,04	74,63±2,05	68,52±1,9 *
2 группа	151,8±9,47	106,25±9,04*	82,06±2,02	72,5±3,46*	77,8±2,1	71,65±2,0 *

Примечание: данные достоверны $p < 0,05$ *.

Таблица 3. Параметры кровотока орбитальных артерий до и после терагерцевого воздействия на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц (M±m)

Параметр	1 группа (n=36 глаз)		2 группа (n=34 глаза)	
	до	после	до	после
ССК ЦАС, см/с	16,17±0,7	13,96±0,8*	13,02±1,04	10,13±0,91*
ДСК ЦАС, см/с	3,53±0,23	4,46±0,27*	3,86±0,96	3,20±0,27
RI ЦАС	0,71±0,04	0,60±0,03*	0,81±0,03	0,68±0,05*
ССК мед ЗКЦА, см/с	14,47±1,05	12,20±1,04	10,86±1,06	11,76±1,04
ДСК мед ЗКЦА, см/с	5,05±0,42	4,84±0,34	3,77±0,31	4,25±0,38
RI мед ЗКЦА	0,61±0,06	0,60±0,06	0,75±0,03	0,64±0,05
ССК лат ЗКЦА, см/с	14,85±0,9	12,20±0,91*	10,53±0,87	12,98±0,83*
ДСК лат ЗКЦА, см/с	5,01±0,36	5,53±0,22	3,42±0,64	4,95±0,35*
RI лат ЗКЦА	0,63±0,05	0,52±0,02*	0,74±0,02	0,61±0,06*
ССК ГА, см/с	31,45±1,01	30,67±1,03	27,56±1,15	33,53±1,34*
ДСК ГА, см/с	8,31±0,65	8,19±0,68	11,07±1,06	8,08±1,01*
RI ГА	0,77±0,02	0,72±0,03	0,87±0,04	0,75±0,04*

Примечание: данные достоверны p<0,05*.

Во время и после облучения точек приложения терагерцевыми волнами на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц ни один из обследуемых лиц не предъявлял жалоб на ухудшение общего состояния или какой-либо дискомфорт в месте приложения насадки.

В первой и во второй группах отмечено достоверное снижение систолического и диастолического компонентов артериального давления и снижение частоты Ps. Эти показатели у обследуемых 1 и 2 группы до и после терагерцевого воздействия приведены в таблице 2.

После проведенного терагерцевого облучения БАТ на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц в 1-ой группе прослеживается тенденция к снижению параметров ССК и RI во всех исследуемых сосудах. У пациентов 2-ой группы отмечено достоверное снижение ССК в системе центральной артерии сетчатки и ее увеличение в латеральных задних коротких цилиарных и глазной артериях при одновременном достоверном снижении показателей RI в тех же сосудах, что отражено в таблице 3.

Таким образом, представлены первые клинические данные по воздействию терагерцевых волн на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц на гемодинамику глаза здоровых лиц и пациентов с дегенерацией макулы.

ВЫВОДЫ

Проведенные наблюдения позволили отметить безопасность метода воздействия терагерцевыми волнами на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц на общее состояние практически здоровых добровольцев и пациентов с ВМД, т.к. не оказывало побочных отрицательных эффектов.

Однократное воздействие терагерцевыми волнами на частоте молекулярного спектра излучения и поглощения атмосферного кислорода 129,0 ГГц привело к статистически значимым улучшениям в системе кровоснабжения глазного яблока, что позволяет предположить его положительное влияние на общую гемодинамику и кровоснабжение глазного яблока.

ЛИТЕРАТУРА

- Кантаржи Е.П., Листопадова И.А., Рабаданова М.Г. Комплексная оценка эффективности и безопасности применения препарата лютеин-витаминного комплекса в лечении больных с патологией сетчатки и зрительного нерва. Клиническая офтальмология 2010;11: 2: 40-44.
- Астахов Ю.С., Лисичкина А.Б., Шадринцев Ф.Е. Возрастная макулярная дегенерация. Клинические рекомендации. Офтальмология под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2006, с.164-188.
- Либман Е.С., Толмачев Р.А., Шахова Е.В. Эпидемиологическая характеристика инвалидности вследствие основных форм макулопатий. Материалы II-го всероссийского семинара «Макула», «Круглый стол» под ред. Ю.А. Иванишко. Ростов-на-Дону, 2006; с. 15-22.
- Канцельсон Л.А., Форфонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. М.: Медицина, 1990. –272 с.
- Будзинская М.В., Воробьева М.В., Киселева Т.Н., Лагутина Ю.М., Полушин Г.С. Современные подходы к лечению и профилактике возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология 2007; 8: 2: 78-82.
- Смолякова Г.П., Лысенко В.С. Патогенетические подходы к лечению возрастных ЦХРД. Методические рекомендации. Хабаровск, 1988. 35 с.
- Korzweig A.L. The eye in old age. Amer.J. Ophthalmol. 1965; 60: 5: 835-843.
- Syeinbuch P.D. Under die Beteiligung der Wetzhautkapillaren bei der senile macula degeneration. Klin.Mbl. Augenheilk. 1970; Bd. 156:5: 710-715.
- Yedgar S., Kaul D.K., Bashtein G. RBC adhesion to vascular endothelial cells: more potent than RBC aggregation in including circulation disorders. Microcirculation 2008; 15: 7: 581-583.
- О.В. Бецкий, А.П. Креницкий, А.В. Майбородин. Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: «Терагерцовая терапия» и «Терагерцовая диагностика». Биомедицинские технологии и радиоэлектроника; 2003: 12: 3-6.
- Киричук В.Ф., Головачева Т.В., Чиж А.Г. КВЧ-терапия. Саратов: Изд-во СарГМУ, 1999. 338 с.
- T. Otsuji, T. Watanabe, A. Moutaouakil. Emission of terahertz radiation from two-dimensional electron systems in semiconductor nano- and hetero-structures.. Journal of infrared, millimeter and terahertz waves 2011; 5: 629-645.
- Hosako I., Fukunaga K. Terahertz technology research at NICT from the source to industrial applications. Journal of infrared, millimeter and terahertz waves 2011; 5: 722-731.
- T.I. Usichenko, H. Edinger, V.V. Gizhko [et. al.]. Low-Intensity Electromagnetic Millimeter Waves for Pain Therapy/Evid Based Complement Alternat Med. 2006; 3:2: 201-207.
- Marino C., Galloni P. Microwaves: Exposure and Potential Health Consequences. Encyclopedia of Environmental Health 2011; 1: 765-773.
- Цымбал А.А. Метод восстановления фибринолитической активности кро-

ви терагерцевым излучением на частоте 129,0 ГГц. Научное творчество XXI века: Материалы 2-й Всерос. науч. конф. с межд. участием. Красноярск, 2010: 122.

17. Бецкий О.В., Козьмин А.С., Яременко Ю.Г. Возможные применения терагерцевых волн. Биомедицинская радиоэлектроника 2008; 3: 48-54.
18. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Цымбал А.А. и др. Применения терагерцевой терапии в клинической практике (под редакцией В.Ф. Киричука, А.П. Креницкого). Саратов, 2011. 135 с.
19. Киричук В.Ф., Цымбал А.А., Креницкий А.П. Применение терагерцевого излучения на частоте атмосферного кислорода 129,0 ГГц для коррекции гемокоагуляционных и фибринолитических расстройств. Биомедицинская радиоэлектроника 2009; 9: 11-16.
20. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Иванов А.Н. и др. Влияние различных режимов облучения волнами терагерцевого диапазона на восстановление рео-

логических свойств крови при стресс-реакции у белых крыс. Миллиметровые волны в биологии и медицине: Материалы 14-го Российского симпозиума с межд. участием. М., 2007: 148-151.

21. Киричук В.Ф., Сухова С.В., Антипова О.Н. и др. Влияние ЭМИ ТГЧ на частоту молекулярного спектра излучения и поглощения кислорода на функциональную активность тромбоцитов белых крыс в состоянии иммобилизационного стресса. Биомедицинская радиоэлектроника 2008; 12: 41-48.
22. Цымбал А.А. Закономерности биологического действия электромагнитных волн терагерцевого диапазона на частотах активных клеточных метаболитов на постстрессовые изменения показателей гомеостаза: Автореф. дис... докт. мед. наук. А.А. Цымбал. Саратов, 2012. 50 с.
23. Балчугов В.А., Полякова А.Г., Анисимов С.И., Ефимов Е.И., Корнаухов А.В. КВЧ-терапия низкоинтенсивным шумовым излучением. Н.-Новгород.: Изд-во Нижегородского государственного университета, 2002. 189 с.

REFERENCES

1. Kantarzh E.P., Listopadova I.A., Rabadanova M.G. [The Complex estimation of efficiency and safety of application of preparation of lutein-vitamin complex in treatment of patients with pathology of retina and visual nerve]. *Clinical ophthalmology* [Clinical ophthalmology]. 2010; 11 (2): 40-44. (in Russ).
2. Astakhov U.S., Lisichkina A.B., Shadrachev F.E. [Age-dependent makulyarnaya degeneration]. *Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya. Klinicheskie rekomendaii*. ed. L.K. Moshetovoy, A.P. Nesterova, E.A. Egorova. [Clinical recommendations. Ophthalmology/L.K. Moshetovoy, A.P. Nesterov, E.A. Egorov eds.]. M.: GEO-TAR-Media, 2006:164-188 (in Russ).
3. Libman E.S., Tolmachev R.A., Shakhova E.V. [Epidemiology description of disability of basic forms of makulopatii]. *Materialy II-go all-russian seminar «Makula», «round table»/Under red. Yu.A. Ivanishko*. [Materials of the IInd Russian seminary «Makule», «round table»/Yu.A. Ivanishko eds.]. Rostov-na-Donu, 2006: 15-22 (in Russ).
4. Kancel'son L. A., Forofonova T.I., Bunin A. Ya. [Vascular diseases of eye.] *Eye vessels diseases*. – M.: Medicina, 1990. 272 p. (in Russ).
5. Budzinskaya M.V., Vorob'eva M. V., Kiseleva T.N., Lagutina Yu.m., Polunin G.S. [Modern going near treatment and prophylaxis of age-dependent macular degeneration]. *Patogeneticheskie podkhody k lecheniyu vozrastnykh TsKhRD. Clinical ophthalmology*. [Clinical ophthalmology] 2007; 8:2: 78-82 (in Russ).
6. Smolyakova G.P., Lysenko V.S. [Nosotropic going near treatment of age-dependent CHRD Methodical recommendations], *Patogeneticheskie podkhody k lecheniyu vozrastnykh TsKhRD. Methodical recommendations*. Khabarovsk, 1988. 35 p. (in Russ).
7. Korzweig A.L. The eye in old age. *Amer.J. Ophthalmol.* 1965; 60: 5: 835-843.
8. Syeinbuch P.D. Under die Beteigung der Wetzhautkapillararen bei der senile macula degeneration // *Klin.Mbl. Augenheilk.* 1970; Bd. 156: 5: 710-715.
9. Yedgar S., Kaul D.K., Bashtein G. RBC adhesion to vascular endothelial cells: more potent than RBC aggregation in including circulation disorders. *Microcirculation* 2008; 15: 7: 581-583.
10. O.V. Beckiy, A.P. Krenickiy, A.V. Mayborodin [Biophysical effects of waves of THz diapozone and prospects of development of new directions in biomedical technology: «THz therapy» and «THz diagnostics»]. *Biomedical technologies and radio electronics*. [Biomedical technologies and radio electronics.] 2003;12: 3-6 (in Russ).
11. Kirichuk V.F., Golovacheva T.V., Chizh A.G. [KVCh-therapy]. *KVCh-therapy* Saratov: SARGMU, 1999. 338 p. (in Russ).
12. T. Otsuji, T. Watanabe, A. Moutaouakil [et. al.]. Emission of terahertz radiation from two-dimensional electron systems in semiconductor nano- and heterostructures. *Journal of infrared, millimeter and terahertz waves* 2011; 5: 629-645.
13. Hosako I., Fukunaga K. Terahertz technology research at NICT from the source to industrial applications. *Journal of infrared, millimeter and terahertz waves* 2011; 5: 722-731.
14. T.I. Usichenko, H. Edinger, V.V. Gizhko [et. al.]. Low-Intensity Electromagnetic Millimeter Waves for Pain Therapy. *Evid Based Complement Altermat Med.* 2006; 3 (2): 201-207.
15. Marino C., Galloni P. Microwaves: Exposure and Potential Health Consequences. *Encyclopedia of Environmental Health* 2011; 1: 765-773.
16. Cymbal A.A. [Method of renewal of fibrinolytic activity of blood by THz radiation on frequency 129,0 GHz]. *Metod vosstanovleniya fibrinoliticheskoi aktivnosti krovi terageritsevym izlucheniem na chastote 129,0 GGts*. [Scientific creation of XXI century: Materials of the II Russian international academic conference] Krasnoyarsk, 2010. 122 (in Russ).
17. Beckiy O.V., Koz'min A. S., Yaremenko U.G. [Possible applications of THz waves] *Biomedical radio electronics*. [Biomedical radioelectronics] 2008; 3: 48-54 (in Russ).
18. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Cymbal A.A. and other. [THz therapy use in clinical practice]. *Primeneniya teragercevoj terapii v klinicheskoy praktike*. (edited V.F. Kirichuka, A.P. Krenickogo). V.F. Kirichuk, A.P. Krenitskiy eds.]. Saratov, 2011: 135 p. (in Russ).
19. Kirichuk V.F., Cymbal A.A., Krenickiy A.P. [Application of THz radiation on frequency of atmospheric oxygen 129,0 GHz for correction of coagulation hemostasis and fibrinolysis disorders/frustrations]. *Biomedical radio electronics*. [Biomedical radioelectronics]. 2009; 9: 11-16 (in Russ).
20. Kirichuk V.F., Antipova O.N., Ivanov A.N. and other. [Influence of different Thz waves irradiation regimes on normalization of blood rheological properties at stress-reactions in white rats]. *Millimetric waves are in biology and medicine: Materials of the 14th Russian symposium with mezhd. by participation*. [Millimetric waves in biology and medicine: Materials of the 14th Russian academic conference]. M., 2007: 148-151 (in Russ).
21. Kirichuk V.F., Sukhova S.V., Antipova O.N. and other. [Influence of EMITGCH on frequency of molecular spectrum of radiation and deoxygenation on the functional activity of thrombocytes of white rats in a state of immobilized stress]. *Biomedical radio electronics*. [Biomedicalradio electronics.] 2008; 12: 41-48 (in Russ).
22. Cymbal A.A. [Conformities of biological actions of electromagnetic waves of THz range on frequencies of active cellular metabolits on post-stress homoeostasis changes]. *Zakonovernosti biologicheskogo dejstvija jelektromagnitnyh voln teragercevog diapazona na chastotah aktivnykh kletochnyh metabolitov na poststressovye izmeneniya pokazatelej gomeostaza. Avtoref. dis... doc. med. Sc.* [A.A. Cymbal. Saratov, 2012: 50 p. (in Russ).
23. Balchugov V.A. Polyakova A.G. Anisimov S.I. Yefimov E.I. Kornaukhov A.V. [KVCh-therapy by low-intensive noise radiation]. *KVCh-terapiya nizkointensivnym shumovym izlucheniem./N – Novgorod.*: Publishing house of the Nizhny Novgorod state university, 2002:189 p. (in Russ).

Клинический случай лечения острого отека роговицы методом сквозной субтотальной кератопластики.

Клинический случай



И. А. Лоскутов¹ А. В. Золоторевский² Е. В. Ларионов³
Н. А. Золоторевский², А. А. Агафонова², А. В. Шипунова⁴

¹ Центр микрохирургии глаза НУЗ ДКБ им. Семашко Н. А. ОАО РЖД, ул. Ставропольская, домовладение 23, корп. 1, Москва, 109386, Россия; ² Банк АЙЛАБ, Березовая аллея, дом 5А, стр 1-3, Москва, 127273, Россия; ³ ООО «ВИТАФОРМ», ул. Ткатская, дом 5, корп. 3, Москва, 105318, Россия; ⁴ ООО «Международный Офтальмологический Центр», ул. Давыдовская д.3, стр. 2, Москва, 121352, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. — 2014. — Т. 11, № 2. — С. 70–74

Статья посвящена описанию успешного лечения острого кератоконуса методом сквозной субтотальной кератопластики. Диагноз острого гидропса поставлен на основании клинических и функциональных методов, включая оптическую когерентную томографию. Удаленная часть патологически измененной роговицы подвергнута световой микроскопии. Эти исследования выявили наличие морфологических изменений практически во всех слоях роговицы. Сравнение данных ОСТ и морфологических исследований выявило, что показания для сквозной кератопластики у данного конкретного больного выбраны адекватно. В статье приведены современные литературные сведения об эпидемиологии этого редкого заболевания, его патогенезе, в основе которого лежит разрыв десцеметовой оболочки и пропитывание стромы роговицы внутриглазной влагой. Существующие методы лечения гидропса направлены на снятие воспаления роговицы с последующим восстановлением целостности эндотелиально-десцеметового пласта и дренированием стромальных цист для оптимизации условий заживления роговицы. В данном конкретном случае сквозная субтотальная кератопластика выполнена в связи с существенным истончением роговицы больного и опасностью ее разрыва. В качестве донорского материала во время операции применяли «Материал для восстановления роговицы» производства глазного банка АЙЛАБ.

Ключевые слова: кератоконус, сквозная кератопластика, острый гидропс роговицы, донорский материал для пересадки роговицы

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

ENGLISH

The treatment of acute corneal hydrops by subtotal penetrating keratoplasty. Clinical case

Loskutov I.¹, Zolotarevskiy A.², Larionov E.³, Zolotarevskiy H.², Agafonova A.², Shipunova A.⁴

¹ Center of eye microsurgery NUZ DKB of Semashko N. A., Stavropolskaya St., household 23, building 1, Moscow, 109386, Russia; ² Eye Bank «iLab», Berzovaya Avenue, house 5A, I erased 1-3, Moscow, 127273, Russia; ³ «Vitaform», Tkatskaya St., house 5, building 3, Moscow, 105318, Russia; ⁴ Eye Clinic «International Center for Ophthalmology», Davydovskaya sreet, 3/2, Moscow, 121352, Russia

SUMMARY

Clinical case of acute hydrops treatment using subtotal penetrating keratoplasty (PK) is presented. The diagnosis of acute hydrops was based on clinical and functional evaluations including optical coherent tomography (OCT). A part of diseased cornea was removed and examined under a light microscope. These studies revealed morphological changes in

almost all corneal layers. OCT and histology demonstrated that PK was indicated to this patient. Recent literature data on the epidemiology and pathogenesis of acute hydrops are presented. This rare disease results from tears in the Descemet's membrane that allow aqueous humor to enter the stroma. Current treatment is aimed to suppress corneal inflammation, restore endothelium and Descemet's membrane integrity and drain stromal cysts to optimize cornea healing. In this case, subtotal PK was performed due to the significant corneal thinning and a high risk of its melting. «Material for corneal graft» (iLab, Moscow, Russia) was used as a donor material.

Keywords: keratoconus, penetrating keratoplasty, acute corneal hydrops, donor graft.

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

Ophthalmology in Russia. — 2014. — Vol. 11, No 2. — P. 70–74

Больной Д, 27 лет обратился в клинику с жалобами на неожиданное снижение остроты зрения левого глаза, пониженное зрение на правом глазу.

Со слов больного, зрение снижено на обоих глазах в течение последних 5-6 лет. Три года назад диагностирован кератоконус 1-2 степени на правом глазу и 2 степени — на левом. Лечение больной не получал, коррекцию рефракции осуществляли с помощью мягких контактных линз и очков.

По свидетельству пациента, 7 недель назад без видимой причины резко снизилась острота зрения на правом глазу, отмечалось покраснение переднего отдела глаза, появились боли в области правой орбиты. Больной обратился для консультации и лечения в отделение микрохирургии глаза.

При поступлении: ОД — умеренная смешанная инъекция правого глаза, конъюнктивита гиперемирована, роговица отечна во всех слоях практически по всей площади, оптический срез существенно утолщен. Передняя камера сохранена, влага чистая, глублежащие среды не просматривались (Рис 1).

Левый глаз спокоен, среды прозрачные, глазное дно без особенностей. Острота зрения правого глаза — 0.01-0.02 н\к, левого глаза — 0.5 с sph -1.0 cyl -2.5 ax 160 = 0.9; ВГД ОД (пальпаторно) в пределах нормы, ОС — 19. При ультразвуковой кератопахиметрии толщина роговицы в центре ОД — 923 мкм, ОС — 480 мкм. При ОСТ левого глаза отмечено, что роговица без структурных особенностей. На правом глазу определено существенное утолщение роговицы по всей поверхности. В строме роговицы, преимущественно в центре и парацентрально, имеются обширные цисты (цистерны) неправильной формы с акустически прозрачным гомогенным содержимым, а также истончение стромы над областью кист (170-100 мкм) (Рис 2). Больному поставлен диагноз: ОД острый кератоконус, ОС кератоконус 1-2 степени.

Представленные функциональные данные свидетельствуют о наличии обширных цистерн в строме роговицы, передняя поверхность роговицы в центральной оптической зоне резко деформирована, парацентральные участки отечны, утолщены, структура стромы изменена.

В связи с существенным истончением стромы роговицы правого глаза (до 100 мкм) и нарастающей угрозой ее перфорации в зоне формирования стромальных цист принято решение о проведении сквозной субтотальной кератопластики.

Операция выполнена 5.07.13 с применением «Материала для восстановления роговицы» производства ООО «АЙЛАБ». Операция и ближайший послеоперационный период протекали без особенностей. При выписке состояние глаза соответствовало срокам и тяжести перенесенного вмешательства, острота зрения с коррекцией составила 0.2. Больной переведен на амбулаторное лечение.

Гистоморфологические исследования биоптата роговицы пациента показали, что роговица резко отечна, во всех слоях морфологически изменена (рис. 3, 4, 5).

Особенно отчетливые кератоконусные изменения во всех слоях роговицы обнаружены при большом увеличении.

На представленных срезах эпителий роговицы имеет мало слоев, особенно ближе к оптической зоне, с большим количеством деформированных и погибших клеток. Боуменова мембрана деформирована на всем протяжении, неравномерна по толщине и плотности. Строма роговицы имеет разволокненные коллагеновые пласты.

На рис. 4 виден участок сильно отечной стромы с разволокнением пучков коллагеновых волокон. Имеются цистообразные участки, граничащие с сохранными в разной степени участками. Фибробласты стромы деформированы, в ряде слоев апоптотичны.

Нижние слои роговицы имеют характерные для кератоконуса изменения.

В нижних слоях роговицы, подлежащих к десцеметовой мембране, отмечается полное разрушение структуры. Эндотелий на сохранных участках мембраны фрагментарный, но в основном отсутствует.

Удаленный в процессе операции диск роговицы пациента Д. был морфологически и функционально несостоятельным.

Таким образом, проведенные морфологические исследования показали, что хирургическое лечение выполнено своевременно, так как консервативное купи-

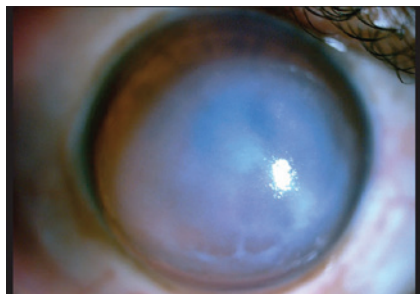


Рис 1. Фото переднего отрезка правого глаза больного Д.

рование дегенеративного процесса роговицы больного кератоконусом не привело бы к восстановлению прозрачности ткани в связи с наличием грубых изменений практически во всех слоях роговицы.

Острый кератоконус, острый отек роговицы, острый гидропс — редко встречающиеся осложнения кератоконуса. Считают, что такое состояние развивается менее чем у 3% таких больных, причем, как правило, на глазу с более вы-

сокими зрительными функциями. Отмечено, что на частоту развития осложнения не влияет ни пол, ни возраст пациентов, а вероятность развития данной патологии выше у жителей Юго-Восточной Азии [1-2].

Показано, что у пациентов с развившимся острым кератоконусом гиперемия глазного яблока вызвана не только воспалением дегенеративно измененной ткани, но и наличием в конъюнктивной полости микроорганизма *Serratia marcescens*. Эта бактерия, относящаяся к грамотрицательным неспорообразующим подвижным палочкам, может вызывать выраженную невоспалительную или слабо воспалительную гиперемию кожи век, выводных протоков мейбомиевых желез и конъюнктивы за счет продуцирования ею красного пигмента [3]. Кроме того, гидропс из всех видов эктазий патогномичен исклю-

чительно для первичного (эссенциального) кератоконуса или вторичных кератоконусов [4].

В основе патогенеза острого кератоконуса лежит разрыв эндотелиально-десцеметового пласта с пропитыванием стромы роговицы влагой передней камеры и последующим формированием внутри стромы обширных цист, заполненных жидкостью. Клинически этот процесс проявляется в возникновении утолщенного бельма, размеры которого зависят от положения и величины разрыва десцеметовой оболочки. В дальнейшем, при отсутствии адекватного лечения, если не происходит разрыва наружных тканей роговицы с последующим возможным присоединением инфекции, бельмо васкуляризируется за счет врастания сосудов из зоны лимба. Причины начального разрыва десцеметовой оболочки неизвестны. Предполагают, что это может быть связано с иммунными нарушениями, в частности, выражающимися в повышении титра IgG и IgE. Косвенно это подтверждено исследованиями, в которых установлено, что у больных с острым кератоконусом статистически значимо чаще встречаются такие заболевания, как хронический риноконъюнктивит, астма и экзема, также связанные с повышением титра указанных антигенов [2, 5-6].

В нашем случае морфологически не выявлены участки разрыва десцеметово-эндотелиального пласта. Однако выраженное снижение плотности эндотелиальных клеток (рис. 5) могло быть причиной изменений, аналогичных тем, что имеют место при гидропсе.

Существует два современных подхода в лечении острого кератоконуса — хирургический и консервативный. Консервативный подход обусловлен представлениями о возможности самопроизвольного закрытия дефекта десцеметовой оболочки с последующим самостоятельным рассасыванием содержа-

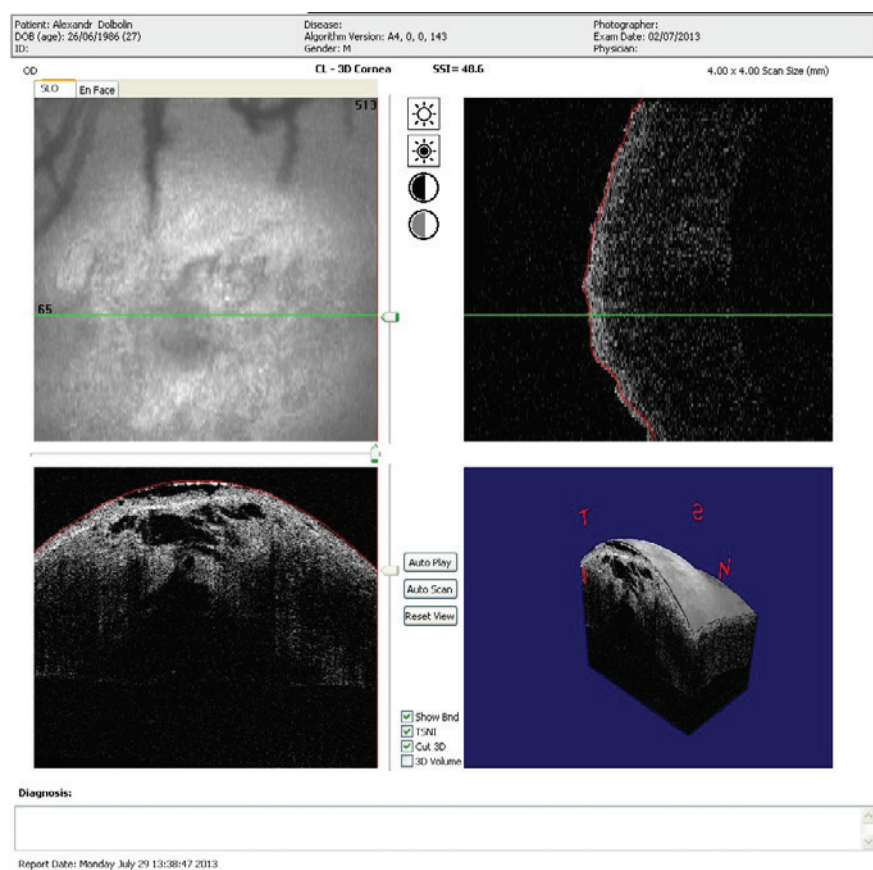


Рис 2. Результаты ОСТ- Optovue/Программа биомикроскопии роговицы.

мого цист. В таких случаях пациенту проводят местную противовоспалительную терапию с помощью стероидных капель, ингибиторов простагландинов, а также используют ношение МКЛ в качестве бан-

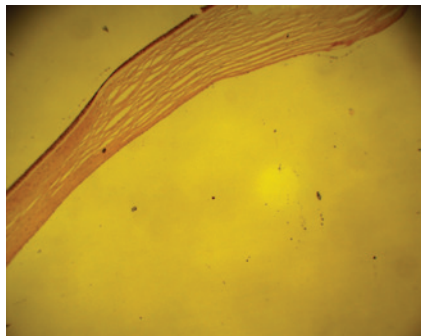


Рис. 3. Гистоморфологическая картина участка роговицы пациента Д. 27 лет. Строма роговой оболочки резко истончена ближе к оптической части. Боуменова мембрана резко деформирована. Ув. 100. Окраска гематоксилин-эозин.

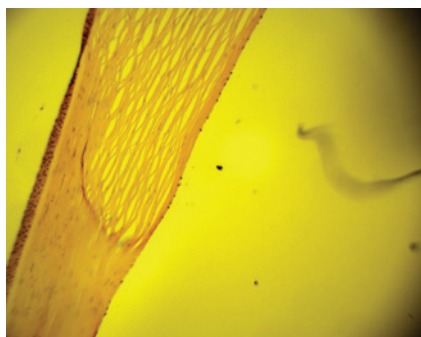


Рис. 4. Гистоморфологическая картина участка роговицы пациента Д. 27 лет. Эпителий истончен, клетки эпителия деформированы. Боуменова мембрана резко деформирована. Ув. 140. Окраска гематоксилин-эозин.

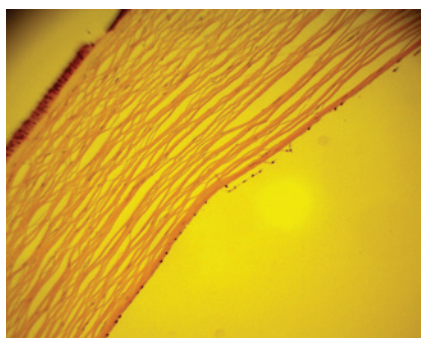


Рис. 5. Гистоморфологическая картина участка роговицы пациента Д. 27 лет. Эндотелий на всем протяжении, в основном, фрагментарный, отслоен. Десцemetова мембрана резко изменена, местами отсутствует. Ув. 240. Окраска гематоксилин-эозин.

дажа. В литературе имеются описания успешных исходов такой терапии. Однако подобное лечение занимает 6-7 месяцев и не приводит к полному восстановлению остроты зрения из-за наличия остаточных помутнений роговицы [4-6].

Хирургические методы лечения гидропс заключаются в использовании газов в качестве тампонады разрывов эндотелиально-десце-

тового слоя роговицы со стороны передней камеры. Авторы метода считают, что введение пузыря медленно рассасывающегося газа C_3F_8 является наиболее эффективным и краткосрочным методом лечения. Тампонаду можно дополнять несквозными парацентезами роговицы для ускоренного дренирования цист. Однако следует отметить, что само введение медленно расс-

ОКОМИСТИН®

современный эффективный препарат в офтальмологии

ЧТОБЫ
ВАШИ ГЛАЗА
СЯЛИ ЗДОРОВЬЕМ!



ОКОМИСТИН® капли глазные

ПОКАЗАНИЯ

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

СВОЙСТВА

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

И. А. Лоскутов и др.
Клинический случай...



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

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ
СО СПЕЦИАЛИСТОМ

сывающегося газа может провоцировать развитие эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы. Кроме того, гистологически показано, что разрывы десцеметовой мембраны носят особый характер: края оболочки закручиваются в виде свитков и не в состоянии самостоятельно расправиться, чтобы закрыть дефект. В связи с этим высказано мнение о целесообразности проведения таким больным задней кератопластики. Однако при выполнении такой операции существуют технические трудности, связанные с отсутствием прозрачности роговицы [1-3]. Следует особенно подчеркнуть, что лечение гидropsа методом роговичного кросслинкинга является неэффективным. Это связано с развившимися выраженными морфологическими изменениями роговицы, существенным истончением стромы (толщина менее 400 мкм), что может провоцировать развитие эндотелиальных повреждений [7].

В описанном случае мы приняли решение о прове-

дении сквозной кератопластики по ряду причин. Во-первых, угрожающее истончение роговицы над зоной цист создавало условия для возможного разрыва стромы и образования фистулы роговицы. Во-вторых, формирование обширного бельма роговицы предполагало наличие протяженного дефекта десцеметовой оболочки, причем, маловероятно, чтобы он мог закрыться самостоятельно. В-третьих, консервативное или паллиативное лечение предполагает длительные сроки реабилитации и не гарантирует существенного повышения остроты зрения при условии сохранения остаточных помутнений в центральной оптической зоне. Применение «Материала для восстановления роговицы» в процессе проведения операций сквозной кератопластики доказало свою эффективность при плановом хирургическом вмешательстве на роговице. Представленный клинический случай подтверждает эффективность данной технологии и при экстренных ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blodi F.C., Bravlev A.E. Acute keratoconus. Trans Am Ophthalmol Soc. 1967; 65: 146-159.
2. Lyon F., Anderson S.B., Ellingham R.B. Acute hydrops in a corneal graft for keratoconus. Eye (Lond). 2007 Aug;21 (8):1130-1. Epub 2007 Jun 15.
3. Ueno H., Matuzawa A., Kumagai Y., Takagi H., Ueno S. Imaging of a Severe Case of Acute Hydrops in a Patient with Keratoconus Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography. Case Rep Ophthalmol. 2012 Sep; 3 (3):304-10. doi: 10.1159/000337483. Epub 2012 Sep 19.
4. Григорян А.В., Торопыгин С.Г., Чашина Е.С. Этиология и патогенез различных форм эктазий роговицы. Обзор литературы. Катарактальная и рефракционная хирургия 2012; 12 (4): 11-15.
5. Fan J.C., Good W.R., Patel D.P., McGhee C.N. The Auckland keratoconus study: identifying predictors of acute corneal hydrops in keratoconus. Clin Exp Optom. 2013 Mar;96 (2):208-13. doi: 10.1111/ceo.12048. Epub 2013 Feb 21.
6. Lindsay R. Special Keratoconus. Clin Exp Optom. 2013; 96 (2):137-255.
7. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Исхакова А.Х. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов KERALING в сочетании с одномоментным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении эктазий роговицы. Катарактальная и рефракционная хирургия 2012; 12 (4): 27-30.

REFERENCES

1. Blodi F.C., Bravlev A.E. Acute keratoconus. Trans Am Ophthalmol Soc. 1967; 65: 146-159.
2. Lyon F., Anderson S.B., Ellingham R.B. Acute hydrops in a corneal graft for keratoconus. Eye (Lond). 2007 Aug;21 (8):1130-1. Epub 2007 Jun 15.
3. Ueno H., Matuzawa A., Kumagai Y., Takagi H., Ueno S. Imaging of a Severe Case of Acute Hydrops in a Patient with Keratoconus Using Anterior Segment Optical Coherence Tomography. Case Rep Ophthalmol. 2012 Sep; 3 (3):304-10. doi: 10.1159/000337483. Epub 2012 Sep 19.
4. Grigoryan A.V., Toropygin S.G., Chashchina E.S. [Etiology and pathogenesis various forms cornea's ectasia. Literature review]. Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija [Cataract and refractive surgery]. 2012; 12 (4): 11-15. (in Russ.).
5. Fan J.C., Good W.R., Patel D.P., McGhee C.N. The Auckland keratoconus study: identifying predictors of acute corneal hydrops in keratoconus. Clin Exp Optom. 2013 Mar;96 (2):208-13. doi: 10.1111/ceo.12048. Epub 2013 Feb 21.
6. Lindsay R. Special Keratoconus. Clin Exp Optom. 2013; 96 (2):137-255/
7. Bikbov M.M., Usupov Je.L., Ishakova A.H. [Combined intrastromal corneal rings (KERALING) and corneal collagen cross-linking in patients with corneal ectasia]. Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija [Cataract and refractive surgery]. 2012; 12 (4): 27-30. (in Russ.).



Сладок свет и приятно для глаз видеть солнце...

Тема номера: Современная терапия глаукомы

Счастливые число «13»!

Приход календарной весны для офтальмологов России традиционно ассоциируется с проведением в живописном Подмоскovie Всероссийской школы офтальмолога. Вот уже 13-й год подряд данное мероприятие, пользующееся заслуженным уважением и любовью в офтальмологическом мире за свою неповторимую атмосферу, собирает многочисленных участников со всех уголков страны. В этом году почти 400 офтальмологов из всех Федеральных округов РФ приехали на Школу. Не секрет, что научная программа Школы готовится заблаговременно и тщательно выверяется. В этом



году оргкомитет под руководством Президента Российского глаукомного общества проф. Е.А. Егорова включил в нее широкий спектр вопросов, посвященных глаукоме, заболеваниям переднего и заднего отрезков глаза. Открытие мероприятия состоялось при участии академиков РАН профессор С.Э. Аветисова и Л.К. Мошетоу. По сложившейся в течение последних лет традиции, конференция открывается актовой речью, посвященной достижениям ведущих офтальмологических учреждений и школ. Актовую речь XIII Школы, приуроченную к 50-летию

→ на стр. 2

Пульс Общества

Отчет о мероприятиях, проведенных Российским глаукомным обществом за период с апреля 2013 по март 2014 гг.

1. Российское глаукомное общество (РГО) и Медицинская служба Министерства обороны РФ провели XI международный конгресс «Глаукома: теории, тенденции, технологии» (Москва, декабрь 2013). Число участников - более 1100 человек.
2. Проведена VII Российская глаукомная школа (Санкт-Петербург, февраль 2014). Число участников - около 400 человек.
3. Проведена XIII Всероссийская школа офтальмолога (Московская область, март 2014). Число участников - около 400 человек.
4. Региональные отделения и ведущие специалисты РГО провели в 2013-2014 гг. более 40 конференций, «круглых столов», семинаров и др. на большей части территории РФ.
5. РГО вручило третью специальную серебряную медаль «Академик Аркадий Павлович Нестеров». Медаль была вручена в декабре 2013 года на ежегодном Конгрессе РГО проф. В.Н. Алексееву (Санкт-Петербург).
6. В марте 2014 года, во время открытия XIII Всероссийской школы офтальмолога РГО наградило очередных лауреатов грантов общества. Ими стали: 1) О.С. Ковалова (Тюмень) в номинации «Эпидемиологические, фундаментальные и разные исследования при глаукоме»; 2) А.П. Ермолаев, А.В. Усова и Е.Ю. Зимина (Москва) в номинации «Патогенез и экспериментальные исследования»; 3) В.Д. Кунин и А.В. Редид (Рязань) в номинации «Диагностика и динамическое наблюдение».

→ на стр. 13

ИНФО 18+



Фейсбук
<http://www.facebook.com/GlaucomaNews>



Твиттер
http://twitter.com/EyeNews_ru



В ЭТОМ НОМЕРЕ

- Новости и бизнес-новости
- Книжные новинки
- Обзор авторефератов
- Как правильно трактовать результаты диагностики при использовании HRT-OCT-HEP?
- Офтальмологическая карта России
- Сравнительный анализ времени разрыва слезной пленки после применения различных групп увлажняющих препаратов
- Эксперимент
- Исследование комбинации дорзоламида и тимолола с точки зрения прогрессирования глаукомы
- «Цифры» - специальный проект «Новостей глаукомы»
- Самые «полезные» конференции второй половины 2014 года
- Профессор Маргарита Васильевна Зайкова - яркий след в науке
- Лимфотропная регионарная терапия больных с глаукомной оптической нейропатией
- Латанопрост для инъекций (результаты зарубежных пилотных исследований)

Приложение

eye[®] NEWS
www.eyenews.ru
ВСЕ НОВОСТИ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Стр. 21-24

Будущее диагностики глаукомы
Смотри стр. 8

Блоги: «чудесная» дискуссия
вокруг роговицы См. стр. 28

О перечне рецензируемых журналов
Смотри стр. 7 16 17

Все конкурсы «АйНьюс»
Смотри стр. 39



18 июня 2014

Москва, Россия

IX Всероссийская научная конференция молодых ученых
Актуальные проблемы офтальмологии в рамках научно-практической конференции «Федоровские чтения-2014»

ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова,
Бескудниковский б-р, 59а

19-20 июня 2014

Москва, Россия

XII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием Федоровские чтения — 2014

ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова,
Бескудниковский б-р, 59а

20 июня 2014

Тбилиси, Грузия

Специальное заседание межнационального экспертного совета по проблемам глаукомы стран СНГ и Грузии

Web: www.glaucomanews.ru

20 июня 2014

Москва, Россия

Специальное заседание группы молодых ученых-исследователей проблем глаукомы «Научный резерв»

Web: [FB//ScientificVanguard](https://ScientificVanguard)

19-22 июня 2014

Reykjavik, Iceland

11th ISOPT Clinical (International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics)

Web: <http://isopt.net>

26-28 июня 2014

Новосибирск, Россия

Всероссийский «Круглый стол» с интернет-трансляцией, посвященный 25-летию Новосибирского филиала «Фундаментальные исследования в офтальмологии»

Новосибирский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза»,
ул. Колхидская, 10

Тел.: 383-341-96-37

Факс: 8 (383) 340-37-37)

E-mail: nf.mntk@yandex.ru

Web: <http://www.mntk.nsk.ru>

27-29 июня 2014

Париж, Франция

Retina International 2014 World Congress of Ophthalmology

Web: <http://organum-visus.com/ophthalmic-conference-retina-international-2014>

6-9 июля 2014

Oxford, Великобритания

Оксфордский офтальмологический конгресс

Web: www.oxford-ophthalmological-congress.org.uk/

11-12 июля 2014

Oporto, Португалия

I Европейская конференция молодых офтальмологов

Web: <http://emyo.weebly.com/>

20-24 июля 2014

San Francisco, California, United States

ISER XXI Biennial Meeting (The International Society for Eye Research)

Web: <http://iser.org/index.html>

8 августа 2014

Чебоксары, Россия

Новые технологии в офтальмологии

Web: www.websight.ru

3-6 сентября 2014

Recife, Бразилия

XXI конгресс, посвященный предотвращению слепоты и функциональной реабилитации

Web: www.congressocbo.com.br/cbo2014/pt/principal

4, 5 сентября 2014

Иркутск, Россия

V Байкальские офтальмологические чтения «Актуальные вопросы современной офтальмологии (курс лекций)»

Web: www.oor.ru e-mail: if@mntk.irkutsk.ru

11-14 сентября 2014

Лондон, Великобритания

14th EURETINA Congress

Web: <http://www.excel-london.co.uk/>

13-17 сентября 2014

Лондон, Великобритания

ESCRS 2014

Web: www.es CRS.org

19-20 сентября 2014

Венеция, Италия

Вторая Европейская конференция Европейской Ассоциации Аниридии

Web: <http://organum-visus.com/welcome-european-conference-aniridia-2014>

25 сентября 2014

Омск, Россия

Актуальные вопросы офтальмологии

Web: www.avo-portal.ru и www.EyeNews.ru

26-27 сентября 2014 Астрахань, Россия Научно-практическая конференция офтальмологов Южного Федерального округа «Инновационные технологии в офтальмологической практике регионов» Web: www.minzdravao.ru	30 октября — 1 ноября 2014 Москва, Россия XV международная конференция «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии — 2014» Web: www.mntk.ru
26-28 сентября 2014 Tbilisi, Georgia Georgian Ophthalmological Society & SOE First National Joint Meeting Web: http://www.GOS2014.org	7-9 ноября 2014 Budapest, Венгрия FemtoCongress 2014 Web: www.femtocongress2014.hu
30 сентября — 2 октября 2014 Москва, Россия VII Российский общенациональный офтальмологический форум (РООФ2014, АРОФ2014). Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» Web: http://organum-visus.com/arof-all-russia-ophthalmological-forum-2014	13 ноября 2014 Worldwide International Day of the Blind — Международный день слепых
1-4 октября 2014 Ницца, Франция EVER-2014	27-28 ноября 2014 Санкт-Петербург, Россия IV Всероссийская научная конференция с международным участием «Фармакотерапия в современной офтальмологической практике»
09 октября 2014 Worldwide Всемирный день зрения (World Sight Day). Отмечается с 1998 г. каждый второй четверг октября (решение Всемирной организации здравоохранения в рамках реализации Глобальной программы по борьбе со слепотой «Зрение 2020: Право на зрение»)	28 ноября 2014 Уфа, Россия Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов». Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы лечения заболеваний заднего отрезка глаза»
10, 11 октября 2014 Dubrovnik, Хорватия Заседание Европейского общества контактологов-офтальмологов Web: www.eclso.eu	5-6 декабря 2014 Москва, Россия Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов». РГО-2014. XII Международный Конгресс Российского Глаукомного Общества (Russian Glaucoma Society) Web: http://www.glaucomanews.ru
18-20 октября 2014 Chicago, USA American Academy of Ophthalmology, AAO-2014	24-26 декабря 2014 Оренбург, Россия XXV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 25-летию Оренбургского филиала «Новые технологии микрохирургии глаза» Оренбургский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза», ул.Салмышская 17 Тел.: (3532) 36-44-59, 65-06-82 Факс: (3532) 64-76-35) E-mail: ofmntkmg@esoo.ru; nauka@ofmntk.ru
23-25 октября 2014 Москва, Россия XV Научно-практическая конференция с международным участием Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии-2014 ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова, Бескудниковский б-р, 59а	20-22 февраля 2015 Istambul, Turkish 19th ESCRS Winter Meeting

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 зарубежными

ми индексами цитирования. Для англоязычного англоговорящего пользователя реферат на английском языке является единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Аннотации должны быть: 1. Информативными (не содержать общих слов); 2. Содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований); 3) структурированными (следовать логике описания результатов в статье, то есть отражать все разделы статьи — цель, материал и методы, результаты, обсуждение, заключение или выводы; 4) компактными (объем 200-300 слов). Кроме того, сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте аннотации; следует избегать лишнего вводных фраз, лишнего вводных слов, общих формулировок, сокращений и условных обозначений. Для изложения текста следует использовать активный, а не пассивный залог (исследование показало..., а не «в исследовании было показано...»), избегать сложных синтаксических конструкций (особенно в англоязычном варианте). **Аннотации на английском языке должны быть написаны качественным английским языком, не должны быть калькой русскоязычной аннотации с дословным переводом, при этом следует использовать англоязычную специальную терминологию;** для изучения принятой терминологии авторам предлагается использовать реферативные базы данных с получением основного перечня ключевых слов с выделением из них наиболее употребляемых по теме. Аннотация должна заканчиваться перечнем ключевых слов, которые призваны отражать основное содержание статьи, по возможности, не повторяя термины заглавия, для ключевых слов следует использовать термины, которые позволяют облегчить и расширить возможности нахождения статьи средствами информационно-поисковой системы.

Текст статьи — не должен быть перегружен аббревиатурами, большим количеством таблиц. Таблицы допускается размещать непосредственно в тексте статьи. Подписи к рисункам должны содержаться на отдельном листе, иметь заголовки и расшифровку сокращений.

Список литературы или библиографические списки — от правильного представления источников информации зависит правильный учет при оценке публикационных показателей авторов и организаций, в том числе в зарубежных базах данных. Следует цитировать в оригинальных статьях не менее 20 источников, в обзорах — до 60. В список литературы в обязательном порядке должны быть включены источники, опубликованные в течение последних 5 лет, не следует в качестве источников информации указывать на тезисы.

Источники информации в списке литературы необходимо представлять в **порядке их цитирования**

(в тексте статьи они обозначаются цифрами, заключенными в квадратные скобки). Авторы источника информации следует указывать в полном составе. В соответствии с требованиями международных систем цитирования, библиографические списки должны быть представлены в двух вариантах. **Первый блок** — на языке оригинала (включающий русскоязычные источники кириллицей, англоязычные — латиницей) и **второй блок** — англоязычный, в котором дублируются все источники информации первого блока, при этом англоязычные — без изменений, то есть как в первом блоке, а русскоязычные — как в транслитерации так и в переводе на английский язык. При этом **фамилии авторов** во всех источниках информации второго блока и **источник информации** (журнал, книга, сборник) **транслитерируются**, причем **источник информации** с обязательным выделением **курсивом**. Названия статей и книг, а также источник информации должны быть также представлены в виде перевода на англ. яз., заключенного в квадратные скобки. Во всех случаях во втором блоке после цифровых выходных данных источника информации следует проставлять в круглых скобках **In Russ.** Для транслитерации рекомендуется использовать автоматическую систему (<http://www.translit.ru>).

Примеры для 1 и 2 блока библиографических списков для русско-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

Komarovich E.N., Tkachenko T.P., Karamchakova L.A. [Ethnic aspects of glaucoma in Mongoloids]. *Jetnicheskie 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) 632 9974, e-mail: visus-novus@mail.ru

Вся информация на персональной странице: www.ophtalmology.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.

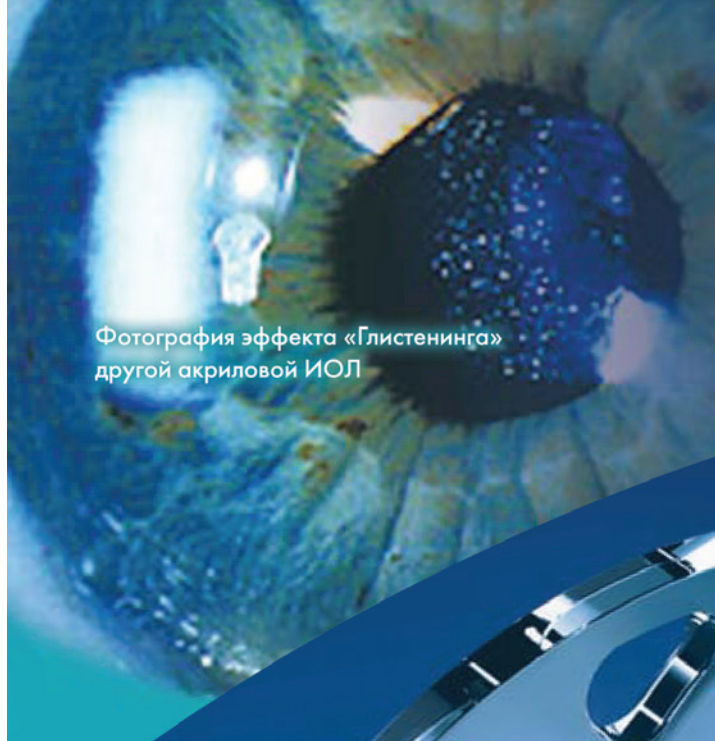
На территории России стоимость подписки на полугодие — 800 рублей.

Полнотекстовую электронную версию журнала можно получить в платном доступе на сайте www.elibary.ru. Ссылки приведены в разделе «Архив номеров».

Подписка по странам СНГ и за рубежом: ООО «Информнаука», Россия, 125190 г. Москва, ул. Усиевича, 20.

Тел.: +7 (495) 787 3873, (499) 1554342, факс +7 (499) 1525481, e-mail: alfimov@viniti.ru, www.informnauka.com

Подписной индекс — 84205



Фотография эффекта «Глистенинга»
другой акриловой ИОЛ

Эффект «Глистенинга» существует.

Эффект «Глистенинга» характеризуется появлением в оптической части линзы микровакуолей, заполненных жидкостью.

Большое количество микровакуолей может отрицательно сказываться на четкости зрения и/или контрастной чувствительности.



Но не с линзой enVista.™

Новый стандарт гидрофобных интраокулярных линз.

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

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

BAUSCH + LOMB

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

new
enVista™
Glistening-free, hydrophobic acrylic IOL

Скажите "Нет" Глистенингу.

ЗДОРОВЬЕ ВАШИХ ГЛАЗ!

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ ФИРН М



ОФТАЛЬМОФЕРОН®

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

- лечение герпетических поражений глаз, аденовирусных инфекций глаз
- лечение синдрома сухого глаза при различных патологиях
- лечение и профилактика осложнений после эксимерлазерной рефракционной хирургии
- профилактика герпетической инфекции при кератопластике

ИСКУССТВЕННАЯ СЛЕЗА®

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

- восполнение недостаточного слезоотделения
- снятие напряжения глаз, вызванного длительной работой за компьютером, вождением автомобиля
- устранение раздражения глаз, вызванного дымом, пылью, холодом, ветром, аллергией
- пролонгирование действия или устранение раздражающего действия других офтальмологических препаратов.
- облегчение состояния после пластических операций на веках



ДИКЛОФЕНАК ЛОНГ®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

- лечение неинфекционных конъюнктивитов
- входящая в состав препарата гипромеллоза оказывает смазывающее и смягчающее действие на эпителий, уменьшает местнораздражающее действие диклофенака.

Per. № ЛС-000149

