

Зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны
культурного наследия

ПИ № ФС77-29898
от 12 октября 2007 года

© Российский офтальмологический
журнал

Перепечатка материалов,
опубликованных в журнале,
допускается только по письменному
согласию редакции.

Правила оформления публикаций
в «Российском офтальмологическом
журнале» размещены на сайте:
www.igb.ru

Адрес редакции: 105062 Москва,
Садовая-Черногрозская 14/19,
МНИИ глазных болезней
им. Гельмгольца,
тел.: (495) 625-32-56, 628-16-56
факс: (495) 623-73-53,
e-mail: roj@igb.ru
www.igb.ru

Допечатная подготовка
и полиграфическое сопровождение —
Издательство «Реальное Время»
117570 Москва,
Днепропетровская ул., 18 «Б»,
тел.: (495) 314-15-06

Отпечатано в полном соответствии
с качеством предоставленных
диапозитивов ОАО «Можайский
полиграфический комбинат»,
143200 Можайск, ул. Мира, 93
Тираж 1000 экз.

Российский офтальмологический журнал

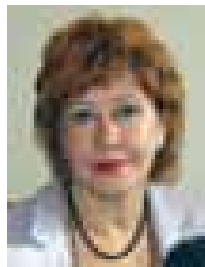
Научно-практический журнал
Выходит ежеквартально с сентября 2008 года
Центральное рецензируемое издание

Главный редактор

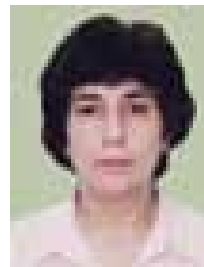


В.В. Нероев

Заместители главного редактора



Л.А. Катаргина



Е.Н. Иомдина

Ответственные секретари

Д.О. Арестов
Н.Е. Швецова

Редакционный совет

Аветисов С.Э. (Москва)
Алиев А. Г.Д. (Махачкала)
Астахов Ю.С. (С.-Петербург)
Баранов В.И. (Курск)
Бикбов М.М. (Уфа)
Бойко Э.В. (С.-Петербург)
Бровкина А.Ф. (Москва)
Гундорова Р.А. (Москва)
Гусева М.Р. (Москва)
Журавлев А.И. (Москва)
Золотарев А.В. (Самара)
Лазаренко В.И. (Красноярск)
Лебедев О.И. (Омск)
Либман Е.С. (Москва)
Майчук Ю.Ф. (Москва)
Максимов И.Б. (Москва)
Мошетова Л.К. (Москва)
Рябцева А.А. (Москва)
Сидоренко Е.И. (Москва)
Тарутта Е.П. (Москва)
Чередниченко Л.П. (Ставрополь)
Чеснокова Н.Б. (Москва)
Шишкин М.М. (Москва)



Реальное Время

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>В.Н. Алексеев, М.А. Левко, О.А. Малеванная.</i> Сравнение эффективности применения Бетофтана и Бетоптика в составе комбинированной терапии первичной глаукомы	4
<i>Е.И. Беликова.</i> Клинические результаты монокулярной и бинокулярной имплантации аккомодирующей ИОЛ Crystalens HD500	8
<i>М.М. Бикбов, А.А. Бикбулатова.</i> Изменения контрастной чувствительности после рефракционной замены хрусталика с имплантацией ИОЛ у детей с монокулярной аметропией высокой степени	12
<i>О.Я. Бучко, Т.А. Цыганова, М.М. Шишкин.</i> Особенности строения различных зон лимба по данным электронной микроскопии и сроки жизнеспособности лимбальных стволовых клеток после энуклеации глаза	17
<i>О.В. Жукова, Н.В. Ямищikov, Г.А. Николаева.</i> Морфологические аспекты патогенеза содружественного косоглазия	20
<i>И.Э. Иошин, Э.В. Егорова, А.И. Толчинская, А.Ф. Шахбазов.</i> Иридовитреальная ИОЛ. 15-летний опыт имплантации	25
<i>Л.А. Катаргина, Я.Л. Рудницкая, Л.В. Коголева, Д.И. Рябцев.</i> Формирование макулы у детей с ретинопатией недоношенных по данным оптической когерентной томографии	30
<i>Т.Б. Круглова, Л.А. Катаргина, Н.С. Егиян, Е.В. Мазанова, Е.Н. Демченко, Л.Б. Кононов.</i> Роль ультразвуковой биомикроскопии в оценке состояния переднего отрезка глаза и результатов хирургического лечения детей с врожденными катарактами	34
<i>Е.С. Леонова, Е.В. Щекотов, А.А. Лихачева, Е.Л. Лапина, П.А. Лебедев.</i> О роли исследования осмолярности слезной жидкости в диагностике синдрома «сухого глаза» и оценке эффективности лечебных мероприятий	38
<i>Ю.Ф. Майчук, Е.В. Яни.</i> Оценка инновационного метода экспресс-диагностики аденовирусных заболеваний глаз с применением RPS Аденодетектора	42
<i>М.К. Набиева, И.П. Хорошилова-Маслова.</i> Морфогенез осложнений после удаления внутриглазных инородных тел	46
<i>В.В. Нероев, Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина.</i> Особенности течения и результаты лечения активной ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении	50

<i>В.В. Нероев, О.И. Сарыгина, П.А. Илюхин.</i> Роль Ранибизумаба в профилактике осложнений в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии	54
<i>О.С. Слепова, Л.А. Катаргина, Н.А. Гвоздюк, М.В. Белова.</i> Влияние системной продукции ростовых факторов (VEGF и IGF-I) на течение заболевания у детей с ретинопатией недоношенных	60
<i>В.В. Страхов, Е.Г. Гулидова, В.В. Алексеев.</i> Особенности течения и мониторинг прогрессирующей миопии в зависимости от офальмотонуса	66
<i>И.А. Филатова, И.А. Романова.</i> Возможность прогнозирования риска отторжения свободного полнослойного кожного аутоотрансплантата при реконструкции века	71
<i>М.М. Шишкин, Н.М. Юлдашева, К.Т. Гаджиева, М. Мустафа Хадж Осман.</i> Комплексная антиоксидантная фармакотерапия в реабилитации пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией после витреоретинальной хирургии	76
<i>Г.В. Шкребец, Г.И. Должич.</i> Состояние гемостаза у пациентов молодого возраста с первичной открытоугольной глаукомой в сочетании с миопией высокой степени	82

НОВОЕ В ЗАРУБЕЖНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

<i>О.А. Киселева, Л.В. Якубова, С.М. Косакян, О.В. Робустова, А.М. Бессмертный.</i> Система оптимизации трабекулэктомии (Moorfields Safe Surgery System)	85
---	----

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>В.В. Бржеский, Л.П. Прозорная, М.Р. Радхуан.</i> Основные направления местного лечения роговично-конъюнктивального ксероза	90
<i>А.А. Казарян, Е.Н. Пономарёва.</i> Глазные проявления токсического воздействия гидроксихлорохина. Часть 1	96
<i>И.М. Курьлева, И.А. Костанян, Е.Н. Иомдина, А.П. Богачук, В.М. Липкин.</i> Роль матричных металлопротеиназ и фактора, выделенного из пигментного эпителия (PEDF), в патогенезе прогрессирующей миопии и других заболеваний глаз	101
<i>М.А. Фролов, Н.С. Морозова, А.М. Фролов, К.А. Казакова.</i> Цитиколин: перспективы применения при первичной открытоугольной глаукоме	108

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>V.N. Alexeev, M.A. Levko, O.A. Malevannaya.</i> Comparison of the effectiveness of Betoftan and Betoptic in Combined Therapy of Primary Glaucoma	4
<i>E.I. Belikova.</i> Clinical results of monolateral and bilateral implantation of accommodative IOL Crystalens HD500	8
<i>M.M. Bikbov, A.A. Bikbulatova.</i> Changes of contrast sensitivity after refractive lens replacement with IOL implantation in children with high monocular ametropia	12
<i>O.Ya. Buchko, T.A. Tsyganova, M.M. Shishkin.</i> Ultrastructural features of the different zones of the limbus and duration of limbal graft viability after eye enucleation	17
<i>O.V. Zhukova, N.V. Yamshchikov, G.A. Nikolaeva.</i> Morphological aspects of concomitant strabismus pathogenesis	20
<i>I.E. Ioshin, E.V. Egorova, A.I. Tolchinskaya, A.F. Shakhbazov.</i> Iridovitreal IOL. A 15-year experience of implantation	25
<i>L.A. Katargina, Ya.L. Rudnitskaya, L.V. Kogoleva, D.I. Rjabcev.</i> Macula formation in children with retinopathy of prematurity according to optical coherence tomography	30
<i>T.B. Kruglova, L.A. Katargina, N.S. Egian, E.V. Mazanova, E.N. Demchenko, L.B. Kononov.</i> The role of ultrasound biomicroscopy in the assessment of anterior segment of the eye and the results of surgical treatment of children with congenital cataracts	34
<i>E.S. Leonova, E.V. Shekotov, A.A. Likhacheva, E.L. Lapina, P.A. Lebedev.</i> The role of tear fluid osmolarity research in the diagnosis of the dry eye syndrome and the effectiveness evaluation of remedial measures	38
<i>Yu.F. Maychuk, E.V. Yany.</i> Evaluation of an innovative method of rapid diagnosis of adenoviral eye diseases using the RPS Adeno Detector	42
<i>M.K. Nabieva, I.P. Khoroshilova-Maslova.</i> The morphogenesis of complications after removal of intraocular foreign bodies	46
<i>V.V. Neroev, L.V. Kogoleva, L.A. Katargina.</i> The development of active retinopathy of prematurity	

in infants with extremely low birth weight and treatment results	50
<i>V.V. Neroev, O.I. Sarigina, P.A. Ilyukhin.</i> The role of Ranibizumab in the prevention of complications in the surgery of proliferative diabetic retinopathy	54
<i>O.S. Slepova, L.A. Katargina, N.A. Gvozdyuk, M.V. Belova.</i> The effect of systemic production of growth factors (VEGF and IGF-I) on the disease course in children with retinopathy of prematurity	60
<i>V.V. Strakhov, E.G. Gulidova, V.V. Alekseev.</i> Monitoring and peculiarities of myopia progression depending on the IOP	66
<i>I.A. Filatova, I.A. Romanova.</i> Free full-thickness skin autograft in eyelid reconstruction: possibilities of rejection risk prediction	71
<i>M.M. Shishkin, N.M. Yuldasheva, K.T. Gadzhieva, M. Mustafa Khadz Osman.</i> Integrated antioxidant pharmacotherapy in the rehabilitation of patients with severe proliferative diabetic retinopathy	76
<i>G.V. Shkrebits, G.I. Dolzhich.</i> The state of hemostasis in young patients with primary open-angle glaucoma and high myopia	82

FOREIGN CLINICAL PRACTICE: NEW DEVELOPMENTS

<i>O.A. Kiseleva, L.V. Yakubova, S.M. Kosakyan, O.V. Robustova, A.M. Bessmertny.</i> The system of trabeculectomy optimisation (Moorfields Safe Surgery System)	85
---	----

REVIEWS

<i>V.V. Brezhsky, L.P. Prozornaya, M.R. Radkhuan.</i> Local treatment of corneal conjunctival xerosis: the main directions	90
<i>A.A. Kazaryan, E.N. Ponomareva.</i> Ocular manifestations of toxic effects of hydroxychloroquine. Part 1.	96
<i>I.M. Kuryleva, I.A. Kostanyan, E.N. Iomdina, A.P. Bogachuk, V.M. Lipkin.</i> The role of matrix metalloproteinases and pigment epithelium derived factor (PEDF) in the pathogenesis of progressive myopia and other eye diseases	101
<i>M.A. Frolov, N.S. Morozova, A.M. Frolov, K.A. Kazakova.</i> Citicoline: potentials for primary open angle glaucoma treatment	108

Сравнение эффективности применения Бетофтана и Бетоптика в составе комбинированной терапии первичной глаукомы

В.Н. Алексеев, М.А. Левко, О.А. Малеванная

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Представлена сравнительная оценка нейропротекторного, гипотензивного эффектов и переносимости препаратов Бетофтан (Ромфарма) и Бетоптик (Алкон Фармасьютикалз) при их применении в качестве компонента комбинированной терапии. Достоверной разницы в силе побочных эффектов, общей переносимости и в функциональных показателях органа зрения при использовании данных препаратов не выявлено. Отмечен несколько более сильный гипотензивный эффект препарата Бетофтан.

Ключевые слова: глаукома, гипотензивная терапия, бета-блокаторы.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:4–6

Первичная глаукома считается одним из основных факторов, ведущих к потере зрения. По данным ВОЗ, общее количество больных глаукомой в мире превысило 100 млн, ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев слепоты в результате заболевания глаукомой. Распространенность этой опасной патологии увеличивается с возрастом. Так, в 40–45 лет первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) страдает 1% населения, в 50–60 лет — 1,5–2,0%, в 75 лет и старше — более 18% [1, 2].

Наличие высокого уровня внутриглазного давления (ВГД) ведет к ускоренному развитию глаукомной оптической нейропатии и снижению зрительных функций. Применение же адекватного гипотензивного лечения уменьшает риск развития ПОУГ [3]. Поэтому в алгоритме комплексного лечения первичной глаукомы местным гипотензивным препаратам придается первоочередное значение. Как правило, эти препараты назначаются на длительный период времени, их применение эффективно при тщательном соблюдении пациентом рекомендаций врача и режима дозирования («compliance»). Гипотензивные средства должны обладать не только длительной и стойкой эффективностью, но и хорошей переноси-

мостью, минимумом побочных эффектов, удобством применения.

ЦЕЛЬ исследования — оценка нейропротекторного, гипотензивного эффектов и переносимости препарата Бетофтан (Ромфарма) в сравнении с препаратом Бетоптик (Алкон Фармасьютикалз) при их применении в качестве компонента комбинированной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 50 пациентов с диагнозом ПОУГ, которые не менее 30 дней находились на монотерапии простагландинами в качестве предшествующего гипотензивного препарата и удовлетворяли всем критериям включения в исследование и исключения из него.

Критерии включения в исследование

1. Возраст 18 лет и более.
2. Диагноз ПОУГ начальной или развитой стадии в одном или обоих глазах, по поводу которой пациент регулярно применял глазные капли Траватан или Ксалатан в течение как минимум 1 мес до начала исследования.
3. Острота зрения худшего глаза не ниже 0,2.

4. Исходное тонометрическое ВГД на худшем глазу выше 22 мм рт.ст.
5. Готовность следовать инструкциям исследования и способность пройти все необходимые обследования в течение всего срока наблюдения.
6. Предоставление подписанной формы информированного согласия.

Критерии исключения

1. Любая патология роговицы или иные состояния, препятствующие надежному проведению аппланационной тонометрии.
2. ВГД более 22 мм рт.ст. на 11-00 в любом из глаз на начало исследования.
3. Использование препаратов искусственной слезы.
4. Предполагаемые противопоказания к терапии бетаксололом (в том числе гиперчувствительность к бетаксололу или иным эксципиентам).
5. Фильтрационная операция по поводу глаукомы или иные глазные операции (включая лазерные) в течение 3 мес до начала исследования.
6. Использование контактных линз.
7. Злоупотребление алкоголем или наркотическая зависимость.
8. Беременные, кормящие грудью, женщины, планирующие беременность или женщины детородного потенциала, отказывающиеся использовать надежный метод контрацепции.

Всем пациентам дополнительно к простагландинам назначался Бетаксолол 0,5% раствор 2 раза в сутки (в 8-00 и 18-00). Пациенты продолжали применять простагландин 1 раз в сутки (в 20-00).

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 30 пациентов принимали просталадин в комбинации с препаратом Бетофтан (Ромфарма); 2-я группа — 20 пациентов принимали простагландин в комбинации с препаратом Бетоптик (Алкон Фармация). Продолжительность исследования составила 16 нед.

Пациентам проводили следующие исследования:

1. Измерение ВГД (тонометром Маклакова).
2. Исследование состояния слезы: а) время разрыва слезной пленки; б) тест Ширмера.
3. Тонография.
4. Оценка глазных побочных эффектов (по субъективной шкале тяжести от 0 до 4): а) раздражение/жжение; б) ощущение инородного тела; в) слезотечение; г) зуд; д) чувство сухости глаза; е) «туман» перед глазом.
5. Оценка общих побочных эффектов: а) изменение артериального давления (АД); б) измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

6. Оценка остроты зрения.
7. Биомикроскопия.
8. Офтальмоскопия с количественной оценкой диска зрительного нерва (ДЗН).
9. Оценка полей зрения (на периметрах Октопус или Периком).
10. Оценка качества жизни (вопросник с развернутой шкалой).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После 4 мес комбинированной терапии проведено сравнение исходных и итоговых показателей. Динамика ВГД представлена в таблице.

В обеих группах отмечено снижение среднего уровня ВГД через 1 мес после начала комбинированной терапии на 1,6–1,9 мм рт.ст. Статистически достоверной разницы между двумя группами не было отмечено, однако в группе, применявшей Бетофтан, ВГД снизилось несколько больше. Подобная ситуация сохранилась и к 4-му месяцу исследования.

При исследовании состояния слезы в обеих группах отмечено некоторое ухудшение показателей теста Ширмера и времени разрыва слезной пленки. Это можно объяснить известным побочным эффектом применения бета-блокаторов. Нами не было выявлено статистически достоверной разницы в силе этого побочного эффекта в исследуемых группах.

Исследование тонографических показателей в обеих группах выявило сопоставимую положительную динамику.

При сравнении исходных и итоговых показателей АД, ЧСС, остроты зрения, полей зрения, состояния ДЗН в обеих группах не было отмечено какой-либо значимой динамики.

Выраженность глазных побочных эффектов (по субъективной шкале тяжести от 0 до 4) варьировала в начале исследования (до назначения бетаксолола) от 1 до 2 баллов, к концу 4-го месяца у большинства больных она составила 2 балла. Возможно, это связано с побочными эффектами применения бетаксолола. Различий в субъективной оценке побочных явлений между группами не отмечено.

При сравнении оценки качества жизни пациентов и приверженности к лечению также не было выявлено негативной динамики и достоверного различия между группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При применении препарата Бетофтан не выявлено достоверной разницы в силе побочных эффектов, общей переносимости и в функциональных показателях органа зрения по сравнению с препа-

Таблица. Динамика тонометрического ВГД в исследуемых группах

Группа пациентов	ВГД, мм рт.ст.			
	исходное	через 1 мес	через 2 мес	через 4 мес
Простагландин + Бетоптик	21,1±3,2	19,5±1,2	20,2±1,1	20,3±1,4
Простагландин + Бетофтан	21,2±2,9	19,3±1,1	19,1±1,4	19,9±1,5

ратом Бетоптик. Более того, в нашем исследовании отмечен несколько более сильный гипотензивный эффект препарата Бетофтан.

Литература

1. *Малеванная О.А.* Оценка эффективности системы диспансерного наблюдения у больных первичной открытоугольной глаукомой // Проблемы укрепления здоровья и профилактика заболеваний. Материалы научно-практ. конф. СПб., 2004. С. 175.
2. *Нестеров А.П.* Глаукомная оптическая нейропатия // Вестн. офтальмол. 1999. № 4. С. 3–6.
3. *Katz J., Sommer A.* Risk factors for primary open-angle glaucoma // Am. J. Prev. Med. 1988. V. 4. P. 110–114.

Comparison of the effectiveness of Betoftan and Betoptic in Combined Therapy of Primary Glaucoma

V.N. Alexeev, M.A. Levko, O.A. Malevannaya
I.I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy
alexeev.spgma@mail.ru

The paper presents a comparative evaluation of neuroprotective and hypotensive effects and tolerability of Betoftan (Rompharm Company) and Betoptic (Alcon Laboratories, Inc.) when used as a part of combination therapy. No significant difference was found between the medications in side effects, general tolerability and functional performance of the eyes. Betoftan showed a slightly stronger hypotensive effect.

Key words: glaucoma, ocular hypotensive therapy, beta-blockers.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:4–6

СОВРЕМЕННОЕ И ДОСТУПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ



ДОРЗОПТ

Дорзоламид 2% – 5 мл

Противоглаукомный препарат
Ингибитор карбоангидразы

ТИМОЛОЛ

0,25% – 5 мл; 0,5% – 5 мл

Противоглаукомный препарат
Неселективный бета-блокатор

БЕТОФТАН

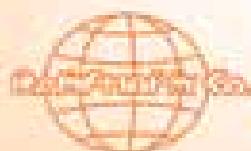
Бетаксолол 0,5% – 5 мл

Противоглаукомный препарат
Селективный бета-блокатор

ГЛАУПРОСТ

Латанопрост 0,005% – 2,5 мл

Противоглаукомный препарат
Синтетический аналог простагландина



ROMPHARM
COMPANY

Клинические результаты монокулярной и бинокулярной имплантации аккомодирующей ИОЛ Crystalens HD500

Е.И. Беликова

Центр микрохирургии глаза Поликлиники ОАО «Газпром», Москва

Цель работы — оценить результаты интраокулярной коррекции пресбиопии у пациентов с катарактой с использованием ИОЛ Crystalens HD500, сравнить зрительные функции и удовлетворенность пациентов после билатеральной и монолатеральной имплантации. Под наблюдением находились 25 пациентов (39 глаз) в возрасте $64,57 \pm 2,56$ года после имплантации Crystalens HD500: 1-я группа (14 пациентов) с билатеральной имплантацией, 2-я группа (11 пациентов) с монолатеральной имплантацией. На парном глазу острота зрения без коррекции (НКОЗ) для дали была 0,8 и выше. Расчет силы ИОЛ производился по формулам SRK-T, Holladay II. Срок наблюдения — 6–12 мес. Послеоперационная рефракция составила $\pm 0,5$ дптр. К 6-му месяцу бинокулярная и монокулярная НКОЗ для дали и на среднем расстоянии достигла 0,5 и выше у 100% пациентов. У 72% пациентов обеих групп НКОЗ вдаль составила 0,8 и выше. Значительная разница отмечена в НКОЗ для близи, где бинокулярно 0,5 и выше была у 92,4% пациентов, а монокулярно — только на 61,4% глаз. Независимость от очков в 1-й группе — 90,8%, во 2-й группе — 69,5% пациентов. Glare и halos отмечали 42% пациентов обеих групп в условиях циклоплегии. Таким образом, имплантация аккомодирующей ИОЛ Crystalens HD500 для коррекции пресбиопии эффективна, безопасна и предсказуема. Более высокие зрительные функции на всех расстояниях отмечены после билатеральной имплантации.

Ключевые слова: аккомодационная интраокулярная линза, пресбиопия, факоэмульсификация, билатеральная имплантация.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:8–11

Интраокулярные методы коррекции пресбиопии предполагают два пути восстановления аккомодации: использование псевдоаккомодационных мультифокальных интраокулярных линз (ИОЛ) и восстановление механизмов истинной аккомодации [1]. До недавнего времени в России были доступны только псевдоаккомодационные ИОЛ, такие как ReSTOR, ReZoom, Technis, Rayner и др. Результаты имплантации этих линз удовлетворяли запросы как хирургов, так и пациентов и позволяли получить почти полную свободу от очковой зависимости на ближних, средних и дальних расстояниях [3]. Однако выявились и проблемы, связанные с рефракционно-дифракционной оптикой: снижение контрастной чувствительности, оптические феномены в виде glare и halos, ухудшение ночного зрения [4, 5]. Аккомодирующие ИОЛ имеют монофокальную оптику и позволяют получать высокие зрительные функции

для дали, на средних расстояниях и комфорт для близи без ухудшения качества зрения [2, 7]. Одна из таких линз Crystalens HD500 (Bausch & Lomb) в 2009 г. была разрешена к применению в России. Подвижная оптическая часть линзы реагирует на изменение тонуса аккомодационной системы глаза и может смещаться кпереди при напряжении аккомодации. Crystalens HD500 обеспечивает хорошее зрение на всех расстояниях за счет комбинации трех механизмов: физиологической аккомодации, псевдоаккомодации и эффекта моновидения [6, 8].

В ходе исследования мы оценили эффективность, предсказуемость, безопасность и стабильность результатов коррекции пресбиопии у пациентов с катарактой при использовании аккомодирующей ИОЛ Crystalens HD500, сравнили зрительные функции и удовлетворенность пациентов после билатеральной и монолатеральной имплантаций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 25 пациентов (39 глаз) с пресбиопией в возрасте 46–84 лет (средний возраст $64,57 \pm 2,56$ года). На предоперационном этапе начальная катаракта диагностирована на 13 глазах, незрелая катаракта на 8 глазах, миопия средней степени — у 4 пациентов (8 глаз), гиперметропия слабой степени — у 3 пациентов (6 глаз), глаукома II стадии выявлена на 4 глазах. Острота зрения для дали в исследуемых группах с максимальной коррекцией (МКОЗ) была достаточно высокой: 1,0 и выше — у 61% пациентов, 0,8 и выше — у 24%, 0,5 и выше — у 15%.

Показанием к имплантации Crystalens HD500 на начальном этапе являлось отсутствие серьезной глазной патологии (III–IV стадия глаукомы, макулодистрофия), невысокие аномалии рефракции, в том числе роговичный астигматизм не более 1,0 дптр, отсутствие ранее перенесенных рефракционных вмешательств на роговице и желание пациентов обходиться в основном без дополнительной очковой коррекции на близком, дальнем и среднем расстоянии. В связи с небольшим опытом имплантации и отсутствием длительного периода наблюдения мы предупреждали всех кандидатов на имплантацию о возможной необходимости очковой коррекции для близи при чтении мелкого шрифта (0,5 и мельче).

Для сравнения результатов бинокулярной и монокулярной имплантации были сформированы 2 группы: 1-я группа — 14 пациентов, которым была выполнена билатеральная имплантация Crystalens HD500; 2-я группа — 11 пациентов с монолатеральной имплантацией. На парном глазу МКОЗ составляла 0,8 и выше.

Аккомодирующая ИОЛ Crystalens HD500 (Bausch & Lomb) выполнена из силиконового эластомера Biosil, моноблочная, имеет два гаптических элемента, которые связаны с оптикой широким прямоугольным основанием (рис. 1). Вблизи оптики имеется глубокий желоб, позволяющий оптическому элементу смещаться относительно гаптики под давлением стекловидного тела. На конце гаптических элементов впаяны 4 жестких усика из полиамида, обеспечивающие надежную опору для линзы в капсульном мешке. Оптика имеет размер 5 мм, гаптические элементы — 2,75 мм, внешний диаметр — 11,5 мм (рис. 2).

Расчет силы ИОЛ производился на основании показателей кератометрии и переднезаднего размера глаза по данным ИОЛ-мастера с использованием формул SRK-T, Hollyday II. При бинокулярных имплантациях на доминантном глазу рассчитывали получить эметропию или +0,25 дптр, на парном глазу — миопию в 0,25–0,75 дптр, что создавало эффект моновидения и улучшало бинокулярную остроту зрения на всех расстояниях. При монокулярной имплантации планировалась эметропия.

Особенности хирургической тактики. Все операции проведены одним хирургом (Е.И. Беликовой)

в Центре микрохирургии глаза «Газпром». Факоэмульсификация выполнялась по стандартной методике через роговичный разрез 2,2 мм. Перед имплантацией линзы разрез расширялся до 2,8 мм в соответствии с диаметром оригинального картриджа. Основное отличие хирургической тактики при имплантации данного типа линз от классической заключается в том, что передний капсулорексис должен быть размером 5,5–6 мм, т.е. несколько больше диаметра оптической части линзы, чтобы не создавать препятствий для свободного движения оптики вперед-назад. В связи с этим мы рекомендуем на начальных этапах использование дополнительных метчиков на роговице, что позволяет контролировать диаметр капсулорексиса в процессе его выполнения (рис. 3). Вторым важным этапом является сама имплантация аккомодирующей линзы с четырьмя опорными элементами. Важно держать отверстие картриджа точно в центре капсулорексиса, а вторым инструментом помогать в заправлении верхних гаптических элементов в капсулу, препятствуя фиксации их за край капсулорексиса (рис. 4). Эти рекомендации важны при выполнении первых имплантаций, чтобы избежать осложнений. В дальнейшем, по мере накопления опыта, хирург без проблем справляется с особенностями данной хирургии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Операция и послеоперационный период у всех пациентов прошли без осложнений. Отклонение послеоперационной рефракции от целевой не превышало $\pm 0,5$ дптр. В послеоперационном периоде (срок наблюдения — 6–12 мес) определяли остроту зрения без коррекции (НКОЗ) для дали (НДОЗ), на среднем расстоянии (НСОЗ) и для близи (НБОЗ) монокулярно и бинокулярно, оценивали зависимость остроты зрения от освещенности, необходимость в дополнительной очковой коррекции, проводили тестирование на наличие glare и halos, оценивали удовлетворенность пациентов результатами имплантации.

К 6-му месяцу наблюдения в 1-й группе (бинокулярный тест) НКОЗ для дали и на среднем расстоянии составила 0,5 и выше у 100% пациентов, НКОЗ для близи достигла 0,5 и выше у 92,4% пациентов. При этом НКОЗ для дали 0,8 и выше отмечена у 72,8% пациентов, на среднем расстоянии такие же показатели отмечены у 84,7%, вблизи — у 63,5%.

Во 2-й группе (монокулярный тест) острота зрения для дали без коррекции достигла 0,5 и выше также у 100% пациентов, несколько меньше — 98,5% имели такую же остроту зрения на среднем расстоянии и 81,4% пациентов читали 0,5 и выше вблизи. НКОЗ 0,8 и выше для дали была у 85,9% пациентов, на среднем расстоянии — у 81,2%, такой остроты зрения для близи достигли только 47,5% пациентов.



Рис. 1. Crystalens HD500. Общий вид.

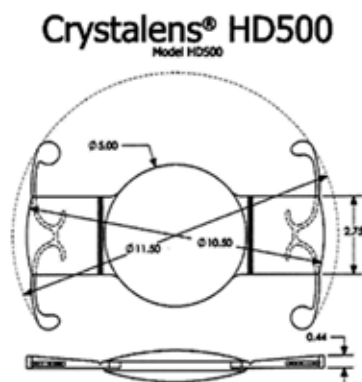


Рис. 2. Crystalens HD500. Схематическая структура.



Рис. 3. Маркировка роговицы.



Рис. 4. Имплантация Crystalens HD500.

Пациенты 1-й группы в 90,5% случаев не пользовались очковой коррекцией, во 2-й группе в 30,5% случаев требовались очки для работы вблизи. Показатели остроты зрения оставались стабильными в течение всего периода наблюдения.

В 1-й группе для достижения высоких результатов и быстрой зрительной реабилитации хирургия катаракты с имплантацией Crystalens HD500 на парном глазу выполнялась в ранние сроки — от 7 дней до 1 мес в зависимости от состояния ранее оперированного глаза и желания пациентов. Мы настоятельно рекомендовали пациентам такую схему лечения для достижения высокой бинокулярной остроты зрения на всех расстояниях и освобождения от очковой зависимости для близи в более ранние сроки. Бинокулярная острота зрения позволяла пациентам быстро адаптироваться к аккомодирующим ИОЛ и благодаря стереоскопическому восприятию получить высокое качество зрения уже в течение 1-го месяца лечения.

Glare и halos отмечали 42% пациентов обеих групп в первые 7–10 сут после операции в состоянии циклоплегии. В дальнейшем подобные жалобы не предъявлялись. Для более комфортного зрения вблизи пациентам обеих групп требовалась хорошая освещенность, но значительного ухудшения остроты зрения на всех расстояниях в мезопических условиях пациенты не отмечали.

Таким образом, имплантация аккомодирующей ИОЛ Crystalens HD500 эффективна, безопасна и предсказуема. Особенно высокие зрительные функции на дальнем, среднем и близком расстоянии наблюдаются после билатеральной имплантации, практически исключая дополнительную очковую коррекцию. Однако острота зрения для близи бинокулярно в основном не превышает 0,5–0,6, что вынуждает пациента при чтении мелкого шрифта пользоваться очками. Это компромисс, на который он шел сознательно, предпочитая сохранить качество зрения благодаря монофокальной оптике.

Монолатеральная имплантация также позволяет получить высокую остроту зрения без дополнительной коррекции для дали и на среднем расстоянии. Для близи монокулярное зрение значительно ниже, чем при бинокулярной имплантации, однако пациенты после монокулярной имплантации довольны результатами лечения в 100% случаев, так как обходятся без коррекции для дали и для компьютера, а о вероятности использования

очковой коррекции на близком расстоянии они были предупреждены. Около 70% таких пациентов обходятся без очков (не читают мелкий шрифт). Из-за недостаточно высокой остроты зрения на близком расстоянии не все пациенты (лишь 92,6%) удовлетворены результатами бинокулярной имплантации.

ВЫВОДЫ

1. Имплантация ИОЛ Crystalens HD500 является эффективным методом интраокулярной коррекции пресбиопии.

2. Наличие монофокальной оптики позволяет избежать негативных оптических феноменов после имплантации, но не дает без коррекции высокой остроты зрения вблизи.

3. Для получения высокой остроты зрения на всех расстояниях необходимо рекомендовать бинокулярную имплантацию линзы.

4. Монокулярная имплантация также может быть рекомендована, поскольку она позволяет получить высокую остроту на дальних и средних расстояниях и преимущество в качестве зрения по сравнению с неоперированным парным глазом.

5. Предсказуемость и успех проведения имплантации данного типа ИОЛ зависят от навыка в хирургии и требуют точного выполнения рекомендаций по проведению этапов операции.

Литература

1. Балашевич Л.И. Хирургическая коррекция аномалий рефракции и аккомодации. СПб. Человек, 2009. 296 с.
2. Беликова Е.И., Антонюк С.В., Бугаенко И.А. Сравнительные результаты хирургической коррекции пресбиопии с использованием мультифокальных и аккомодирующих интраокулярных линз // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии — 2010. Матер. XI Международной научно-практ. конф. М., 2010. С. 182–190.
3. Малюгин Б.Э., Морозова Т.А. Исторические аспекты и современное состояние проблемы мультифокальной интраокулярной коррекции // Офтальмохирургия. 2004. № 3. С. 23–29.
4. Тахтаев Ю.В., Балашевич Л.И. Хирургическая коррекция гиперметропии и пресбиопии рефракционно-дифракционными псевдоаккомодирующими интраокулярными линзами Асгус-Софт Рестор® // Офтальмохирургия. 2005. № 3. С. 12–16.
5. Alfonso J.F., Fernandez-Vega L., Baamonde M.B. et al. Prospective visual evaluation of apodized diffractive intraocular lenses // J. Cataract Refract. Surg. 2007. V. 33, N 7. P. 1235–1243.
6. Nawa Y. et al. Accommodation obtained per 1,0 mm forward movement of a posterior chamber intraocular lens // J. Cataract Refract. Surg. 2003. V. 29, N 11. P. 2069–2072.
7. Pepose J.S., Qazi M.A., Davis J. et al. Visual performance of patients with bilateral vs combination Crystalens, ReZoom, and ReSTOR intraocular lens implants // Am. J. Ophthalmol. 2007. V. 144, N 3. P. 347–357.
8. Rana A., Miller D., Magnante P. Understanding the accommodating intraocular lens // J. Cataract Refract. Surg. 2003. V. 29, N 12. P. 2284–2287.

Clinical results of monolateral and bilateral implantation of accommodative IOL Crystalens HD

E.I. Belikova

Gazprom Eye Microsurgery Clinic, Moscow

elen-belikova@yandex.ru

The study is aimed at assessing clinical results of presbyopia correction with Crystalens HD 500 IOL. Visual functions and patients' satisfaction after bilateral and monolateral implantations were compared. 25 presbyopic patients with an average age of 64.57 ± 2.56 years (39 eyes) were examined after Crystalens HD500 IOL implantation, of which 14 patients received bilateral (group 1) and 11 monolateral implantation (group 2). Distant uncorrected visual acuity (UCVA) on the fellow eye was 0.8 or higher. IOL power was calculated using SRK-T and Hollyday II formulas. The follow-up period was 6 to 12 months. The postoperative refraction was ± 0.5 D. By the 6th month, binocular and monocular UCVA for distant and intermediate vision reached 0.5 in all patients. 72% of patients of both groups had distant UCVA of 0.8 or higher. A significant difference was marked for near UCVA, where in the binocular case 92.4% patients had UCVA of 0.5 or higher but for the monocular case only 61.4% patients reached this UCVA value. Group 1 patients were not dependent on spectacles in 90.8% cases, whereas the figure for group 2 was 69.5%. 42% of all patients complained of glare and halos under cycloplegia. It is concluded that Crystalens HD 500 IOL implantation is an efficient, safe and predictable surgery for presbyopia correction. Bilateral implantation was shown to provide a better visual acuity at all distances.

Key words: presbyopia, phacoemulsification, accommodative intraocular lenses, bilateral implantation.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:8–11

Изменения контрастной чувствительности после рефракционной замены хрусталика с имплантацией ИОЛ у детей с монокулярной аметропией высокой степени

М.М. Бикбов, А.А. Бикбулатова

ГУ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН Республики Башкортостан

Представлен анализ состояния ахроматической и цветной контрастной чувствительности у 47 детей с монокулярной гиперметропией (17 глаз) и миопией высокой степени (30 глаз). Контрастную чувствительность (КЧ) измеряли с помощью программы «Зебра» в условиях максимальной очковой коррекции до операции и без очковой коррекции после рефракционной замены хрусталика с имплантацией ИОЛ. После операции КЧ оперированных глаз существенно повысилась. КЧ парных глаз без амблиопии также увеличилась. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности рефракционной замены хрусталика с имплантацией ИОЛ в коррекции монокулярной аметропии высокой степени у детей.

Ключевые слова: контрастная чувствительность, рефракционная замена хрусталика, гиперметропия, миопия.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:12–16

Современные микрохирургические технологии позволили нам более 10 лет назад внедрить в педиатрическую практику Уфимского НИИ глазных болезней рефракционную аспирацию прозрачного хрусталика с имплантацией ИОЛ у детей, начиная с 6-летнего возраста. Высокие визуальные и рефракционные результаты данного хирургического метода коррекции аметропий были нами представлены в предыдущих публикациях [2, 3]. Однако в настоящее время перед рефракционными хирургами стоит задача не только коррекции нарушений рефракции и повышения некорригированной остроты зрения, но и улучшения или сохранения стабильными качественных характеристик зрения [6]. Для комплексной оценки функционального состояния зрительного анализатора, помимо стандартной визометрии по таблицам Сивцева, проводят исследование пространственной контрастной чувствительности (ПКЧ) — визоконтрастометрию, позволяющую судить о качестве зрения. ПКЧ характеризует способность

зрительной системы воспринимать и анализировать распределение яркостей в поле зрения [5].

ЦЕЛЬ работы — изучить изменения контрастной чувствительности после рефракционной замены хрусталика с имплантацией ИОЛ у детей с монокулярной аметропией высокой степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 47 детей в возрасте от 6 до 16 лет с односторонней врожденной миопией (30 пациентов) и гиперметропией высокой степени, осложненной во всех случаях «глубокой» амблиопией (17 пациентов). Клиническая рефракция оперированных глаз составляла от $-8,0\text{ D}$ до $-20,38\text{ D}$ ($M \pm m = -14,89 \pm 0,61\text{ D}$) и от $+6,38\text{ D}$ до $+12,0\text{ D}$ ($M \pm m = +7,85 \pm 0,46\text{ D}$). Рефракция парного глаза была в пределах $\pm 1,0\text{ D}$. Аспирацию прозрачного хрусталика выполняли по щадящей «сухой» технологии без ирригации с применением вискоэластика. Для имплантации применяли заднекамерные монофокальные

ИОЛ модели Simkoe из полиметилметакрилата и складывающиеся ИОЛ Centerflex (Rayner) и Acrysof Natural (Alcon).

Исследование ПКЧ проводили на IBM-совместимом компьютере с помощью программы «Зебра» (авторы: А.Е. Белозеров, А.М. Шамшинова, «ООО Астроинформ СПЕ»). Стимулами служили ахроматические (черно-белые) и хроматические (черно-красные, черно-зеленые и черно-синие) синусоидальные решетки вертикальной ориентации с пространственными частотами от 0,5 до 22 цикл/град. Расстояние от пациента до экрана 14" монитора составляло 1,8 м. Измерения проводились монокулярно в мезопических условиях. До операции исследование осуществляли в условиях полной очковой коррекции аметропичного глаза. Исследование ПКЧ артификачного глаза проводили спустя 2–3 мес после замены хрусталика без дополнительной коррекции при достижении эметропии. Динамику ПКЧ оперированных глаз оценивали на основе сравнения с ПКЧ глаз здоровых детей, исследованных нами ранее [4]. По результатам исследования строились кривые ПКЧ и кривые отклонения ПКЧ от нормы.

Различие показателей ПКЧ к красным и синим синусоидальным решеткам в диапазоне 2–11 цикл/град характеризует степень светорассеяния преломляющих сред оптической системы. Метод определения светорассеяния основан на известном в волновой оптике явлении: излучение в коротковолновой части спектра рассеивается больше, чем в длинноволновой части, контраст красной синусоидальной решетки на сетчатке после прохождения через рассеивающую среду будет выше, чем синей. Признаком повышенного светорассеяния в оптических средах глаза можно считать разницу в сохранности ПКЧ к красному стимулу по сравнению с синим более чем на 1,7 дБ, при усреднении в диапазоне 2–11 цикл/град [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Острота зрения без коррекции уже в раннем послеоперационном периоде после рефракционной аспирации хрусталика с имплантацией ИОЛ превышала уровень дооперационной корригированной (см. таблицу).

В группе пациентов с монокулярной гиперметропией высокой степени до операции ПКЧ к ахроматическому, синему и зеленому паттернам в области низких пространственных частот (0,5–1,4 цикл/град) была в пределах допустимых границ нормы (рис. 1–3). На низкой частоте (1,4–2 цикл/град) отмечалось снижение ПКЧ к красному паттерну до 10 дБ

ниже нормы (рис. 4). В диапазоне средних частот (2,0–5,6 цикл/град) выявлено снижение ПКЧ на все стимулы в пределах от 6,9 до 14,7 дБ ниже нормы. Более выраженное снижение ПКЧ наблюдалось в области высоких частот (8,0–22,0 цикл/град), составив от 14,2 до 19,9 дБ ниже нормы.

В группе пациентов с монокулярной высокой миопией до операции ПКЧ к ахроматической, красной и зеленой решеткам на низких частотах была в пределах нормы (см. рис. 1, 2, 4). ПКЧ к синему стимулу несколько выходила за пределы границ нормы даже в диапазоне низких частот, ее снижение от средней нормы составило до 8 дБ (см. рис. 3). В области средних частот отмечено снижение ПКЧ на все стимулы от 6,6 до 12,6 дБ ниже нормы, что практически сопоставимо с показателями ПКЧ в этом же диапазоне у пациентов с гиперметропией. В области высоких частот в миопических глазах отмечалось снижение ПКЧ на все синусоидальные решетки от 10,4 до 15,8 дБ ниже средней нормы.

Сохранность КЧ при снижении ахроматической и цветовой КЧ в области высоких и средневысоких пространственных частот свидетельствует о рефракционной и анизометропической амблиопии исследованных глаз с высокой аметропией.

До операции при полной очковой коррекции в гиперметропичных глазах наблюдалась тенденция к меньшему снижению ПКЧ к синему стимулу по сравнению с красным (рис. 5). Среднее различие в сохранности ПКЧ к синей и красной синусоидальным решеткам в частотном диапазоне 2–11 цикл/граду гиперметропов составило 2,1 дБ, превысив тем самым предел нормальной разницы, составляющей 1,7 дБ. В глазах с высокой миопией, напротив, до операции отмечалось большее снижение ПКЧ к синему стимулу по сравнению с красным (рис. 6). Среднее различие в сохранности ПКЧ к синему и красному паттернам у миопов составило 1,5 дБ. Таким образом, у пациентов с гиперметропией высокой степени отмечается повышенное светорассеяние, в то время как у пациентов с высокой миопией светорассеяние находится в пределах нормы.

Избирательная выраженность снижения ПКЧ на разные цвета при гиперметропии и миопии может указывать на существование частичной цветовой амблиопии при данных нарушениях рефракции. На основании результатов исследования ПКЧ можно заключить, что при гиперметропии амблиопия развивается в большей степени на красный цвет, чем на синий, а при миопии — наоборот. Частичная цветковая амблиопия обусловлена предположительно

Таблица. Динамика остроты зрения оперированных глаз у детей с односторонней миопией и гиперметропией высокой степени ($M \pm m$)

Исходная аметропия высокой степени	До операции		После операции	
	без коррекции	с коррекцией	без коррекции	с коррекцией
Миопия	0,03±0,01	0,10±0,02	0,20±0,04	0,24±0,01
Гиперметропия	0,03±0,01	0,09±0,03	0,17±0,03	0,19±0,04

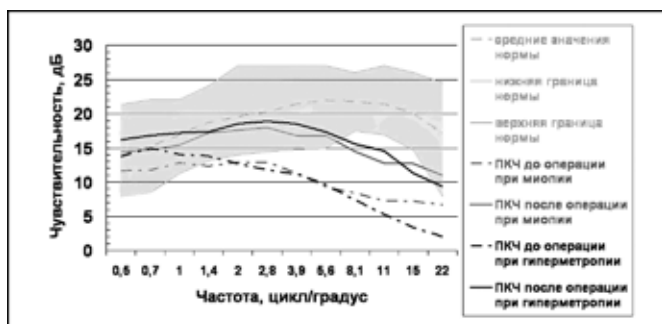


Рис. 1. Изменение ПКЧ к ахроматическому стимулу при миопии и гиперметропии высокой степени до и после операции.

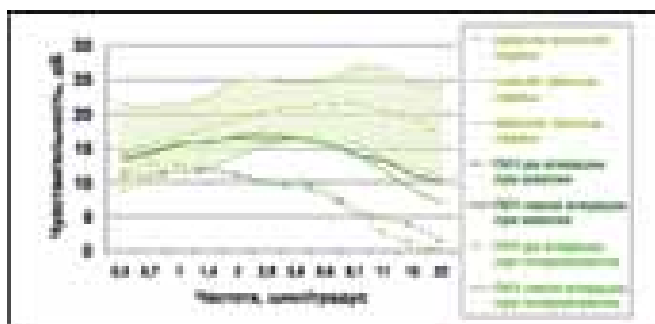


Рис. 2. Изменение ПКЧ к зеленому стимулу при миопии и гиперметропии высокой степени до и после операции.

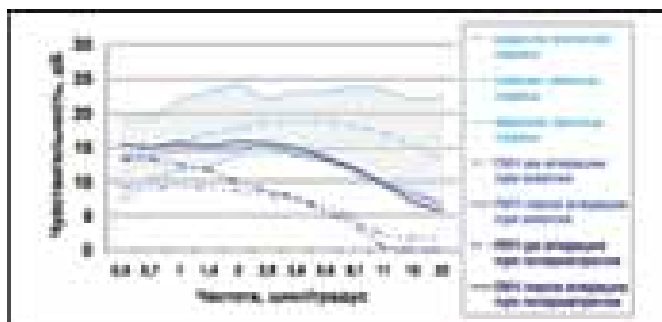


Рис. 3. Изменение ПКЧ к синему стимулу при миопии и гиперметропии высокой степени до и после операции.

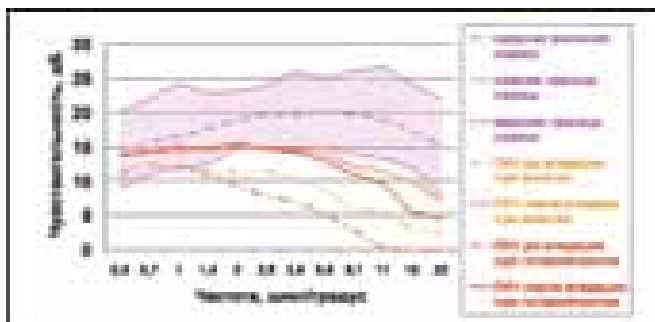


Рис. 4. Изменение ПКЧ к красному стимулу при миопии и гиперметропии высокой степени до и после операции.

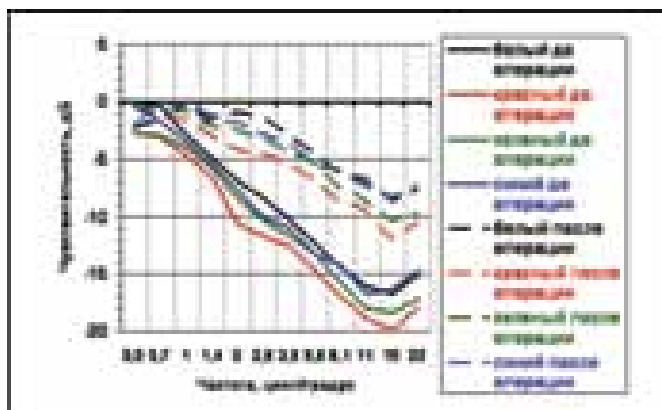


Рис. 5. Сохранность ПКЧ при гиперметропии высокой степени до и после операции.

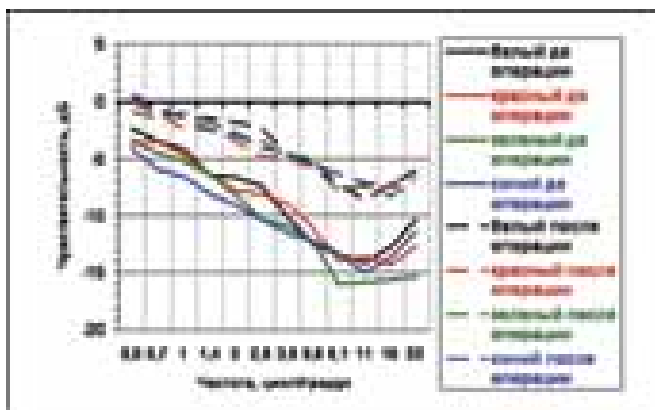


Рис. 6. Сохранность ПКЧ при миопии высокой степени до и после операции.

различными возможностями аккомодационного аппарата и особенностями оптики глаз с аметропией высокой степени. Вследствие продольной хроматической аберрации в гиперметропичных глазах при аккомодации легче фокусируются синие лучи, а в миопических — красные [1].

В результате интраокулярной коррекции монокулярной аметропии высокой степени КЧ в области средних и высоких частот на все паттерны существенно повысилась по сравнению с дооперационными данными ($p < 0,01$), а на низких частотах практически не отличалась от средних нормальных значений (рис. 5, 6). Причем сниженная до операции на низкочастотных частотах ПКЧ к красному стимулу

в гиперметропичных глазах и ПКЧ к синему стимулу в миопичных глазах также максимально приблизилась к средним нормальным показателям, что выявлено в минимальные сроки после операции. Следовательно, у пациентов с высокой аметропией снижение ПКЧ на низких частотах может быть обусловлено не только амблиопией высокой степени; несомненна ведущая роль в снижении качества зрения значительных оптических аберраций аметропичных глаз и применяемых оптических средств коррекции большой преломляющей силы.

В области средних частот снижение сохранности ПКЧ в гиперметропических и миопических глазах было соизмеримым и составило соответственно от

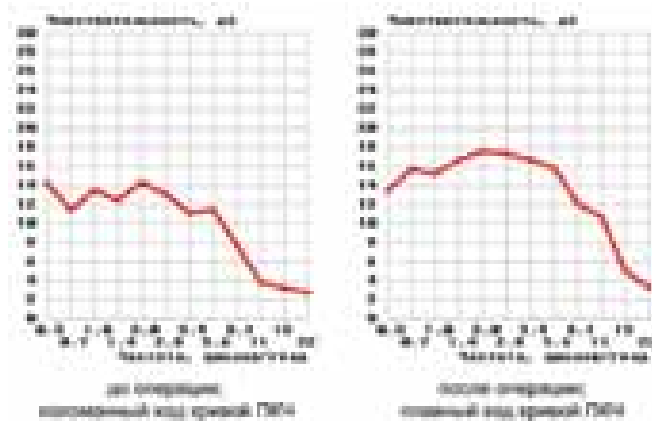


Рис. 7. Контрастная чувствительность к красной вертикальной решетке у ребенка С., 9 лет.

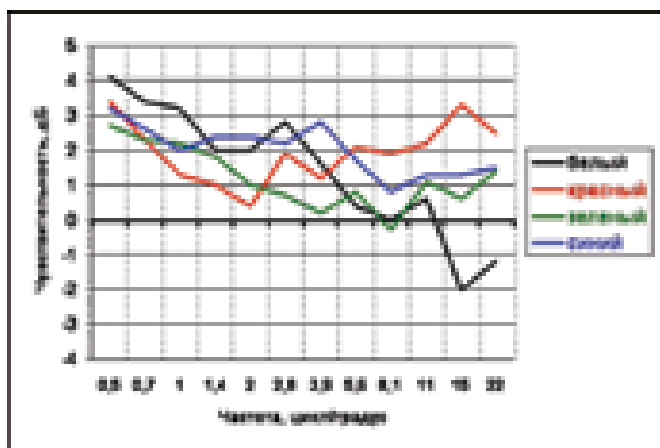


Рис. 9. Сохранность ПКЧ неоперированного глаза без амблиопии после операции парного глаза с аметропией высокой степени.

1 до 6,9 дБ и от 1,9 до 5,8 дБ ниже нормы. На высоких частотах снижение сохранности ПКЧ в гиперметропичных глазах находилось в промежутке 6–11,9 дБ ниже нормы, в миопичных — 6,2–8,6 дБ ниже нормы.

Существенное повышение КЧ глаз с аметропией высокой степени после рефракционной аспирации прозрачного хрусталика с имплантацией ИОЛ по сравнению с КЧ этих же глаз до операции в условиях полной очковой коррекции свидетельствует об очевидно сниженном качестве зрения при пользовании оптическими средствами коррекции большой преломляющей силы и о большей комфортности для зрительного анализатора интраокулярной коррекции.

Положительная динамика ПКЧ на высоких частотах у пациентов с высокой миопией подтвердила отсутствие грубых дистрофических изменений сетчатки в макулярной области.

После рефракционной замены хрусталика в гиперметропичных глазах, несмотря на повышение сохранности ПКЧ на все паттерны, тенденция к меньшему снижению сохранности ПКЧ к синему стимулу по сравнению с красным сохранялась (рис. 5). Среднее различие в сохранности ПКЧ

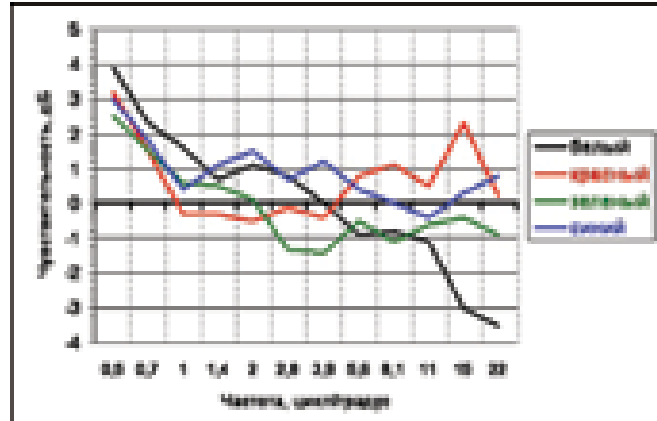


Рис. 8. Сохранность ПКЧ неоперированного глаза без амблиопии до операции парного глаза с аметропией высокой степени.

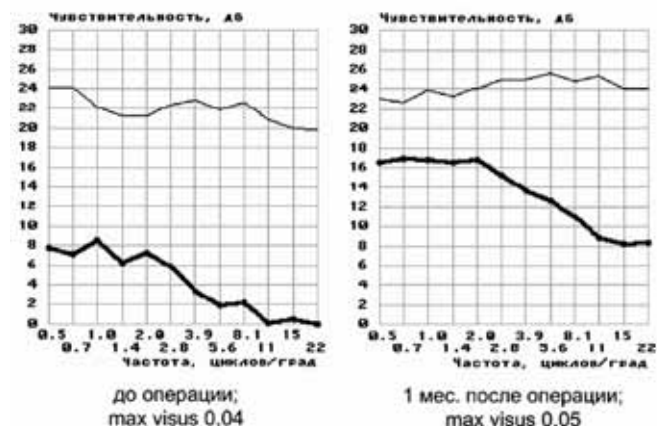


Рис. 10. Изменение ахроматической контрастной чувствительности у ребенка А., 12 лет.

к синей и красной синусоидальным решеткам у гиперметропов практически не изменилось, составив 2,0 дБ. В миопических глазах в результате интраокулярной коррекции среднее различие в сохранности ПКЧ к синему и красному паттернам дополнительно уменьшилось до 0,7 дБ (рис. 6). Отсутствие после операции динамики разницы в сохранности ПКЧ к синей и красной синусоидальным решеткам у гиперметропов, вероятно, связано с нарушением формирования рецептивных полей при врожденной гиперметропии, что обусловлено отсутствием точки «ясного видения» при этой патологии [5]. Несмотря на хирургическую коррекцию врожденной высокой гиперметропии и соответственно уменьшение оптических aberrаций, неполноценное функциональное развитие сетчатки не позволяет избавиться от повышенного светорассеяния.

До операции выявлялась некоторая изломанность кривых ПКЧ, в то время как после хирургической коррекции аметропии отмечался более плавный ход этих кривых, что подтверждает улучшение качественных характеристик зрения (рис. 7).

Необходимо отметить, что на контралатеральных глазах без амблиопии в нашем исследовании у 25,5%

детей до операции было выявлено снижение КЧ в области высоких частот до 5 дБ ниже нормы (рис. 8). Несмотря на нормальные в среднем показатели КЧ контралатеральных глаз, после хирургической коррекции глаз с аметропией высокой степени наблюдалось дополнительное увеличение ПКЧ неоперированных глаз на всех частотах ($p < 0,01$) (рис. 9). Следовательно, повышение качества зрения на глазу с гиперметропией и миопией высокой степени улучшает также качество зрения и на парном глазу с эметропией, что обусловлено сложной функциональной организацией зрительного анализатора, обеспечивающей тесную взаимосвязь всех его структур.

В целом изменение ПКЧ коррелировало с остротой зрения. В то же время ПКЧ — более тонкая функция зрительного анализатора, позволяющая более объективно оценивать результаты проводимого лечения. При решении вопроса о проведении операции на начальном этапе исследования мы рекомендовали рефракционную лenseктомии 2 детям с глубокой амблиопией, у которых дооперационная некорригированная острота зрения составляла 0,03, а корригированная была лишь на одну сотую выше. Но эти дети также, несмотря на незначительную динамику остроты зрения в ранние сроки после операции, отмечали повышение четкости и яркости изображений, что подтверждалось повышением ПКЧ оперированного глаза (рис. 10).

Таким образом, развитие и совершенствование хирургических методов коррекции обуславливают

стремление не только к достижению полного и предсказуемого рефракционного эффекта, но и к улучшению офтальмоэргонических показателей. Повышение ПКЧ в результате рефракционной замены хрусталика с имплантацией ИОЛ положительно характеризует метод как улучшающий качество зрения и подтверждает его эффективность в коррекции монокулярной высокой аметропии у детей.

Литература

1. Белозеров А.Е. Исследование пространственной контрастной чувствительности // Клиническая физиология зрения / Под ред. Шамшиновой А.М., Яковлева А.А., Романовой Е.В. М. МВН. Научно-медицинская фирма МБН, 2002. С. 236–243.
2. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А. Результаты применения рефракционной лenseктомии с имплантацией ИОЛ у детей с аметропией высокой степени // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2006. Т. 6. № 3. С. 16–20.
3. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А. Наш опыт рефракционной замены прозрачного хрусталика у детей: особенности техники и отдаленные результаты операций // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии — 2006. Сборник научных работ. М., 2006. С. 32–36.
4. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Фархутдинова А.А. Сравнительный анализ контрастной чувствительности у здоровых детей различного возраста // Современные методы диагностики в офтальмологии. Анатомо-физиологические основы патологии органа зрения. Федоровские чтения-2006. Сборник научных статей. М., 2006. С. 15–17.
5. Шамшинова А.М., Шапиро В.М., Белозеров А.Е. и др. Контрастная чувствительность в диагностике заболеваний зрительного анализатора. Метод. пособие для врачей. М., 1996. 18 с.
6. Эскина Э.Н., Шамшинова А.М., Белозеров А.Е. Контрастная чувствительность при различных аномалиях рефракции до и после фоторефракционной кератэктомии // Клиническая офтальмология. М., 2001. Т. 2. №2. С. 75–78.

Changes of contrast sensitivity after refractive lens replacement with IOL implantation in children with high monocular ametropia

M.M. Bikbov, A.A. Bikbulatova

Ufa Research Institute of Eye Diseases, Russia
aygulbik@yandex.ru

The paper analyses the state of achromatic and chromatic contrast sensitivity in 47 children with monocular hyperopia (17 eyes) and high myopia (30 eyes). Contrast sensitivity (CS) was measured using Zebra software under maximal spectacle correction before surgery and without spectacle correction after refractive lens exchange with IOL implantation. Postoperative CS was much higher for the treated eyes, and increased for the fellow eyes without amblyopia. It is concluded that refractive lens replacement effectively corrects high monocular ametropia in children.

Key words: contrast sensitivity, refractive lens exchange, hyperopia, myopia.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:12–16

Особенности строения различных зон лимба по данным электронной микроскопии и сроки жизнеспособности лимбальных стволовых клеток после энуклеации глаза

О.Я. Бучко¹, Т.А. Цыганова¹, М.М. Шишкин²

¹ ГУЗ НОКБ им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород

² ФГУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва

Согласно наиболее современной теории, причиной роста птеригиума является «лимбальная недостаточность». Доказано, что в базальном слое лимбального эпителия располагаются клетки, обладающие свойствами стволовых. В абсолютном большинстве случаев птеригиум нарастает на роговицу с носовой стороны. Недостаточная прочность и дефекты соединений эпителия и стромы внутреннего лимба, выявленные с помощью электронной микроскопии, могут быть предрасполагающим фактором развития лимбальной недостаточности этой зоны. По данным электронной микроскопии, лимбальные стволовые клетки сохраняют жизнеспособность не более 6 ч с момента взятия трансплантата, эти сроки являются оптимальными для формирования лимбальных трансплантатов.

Ключевые слова: лимб, стволовые клетки, жизнеспособность, электронная микроскопия.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:17–19

Наиболее современной и перспективной гипотезой развития птеригиума можно считать лимбальную теорию, согласно которой основной причиной роста птеригиума является «лимбальная недостаточность» [4]. В последнее время доказано, что лимб обладает важными свойствами регулирования и быстрого восстановления роговичного эпителия и действует как барьер, предупреждающий переход различных патологических процессов с конъюнктивы на роговицу. Исследования G. Cotsarelis и соавт. [5] показали, что лимб взрослого человека содержит «медленно делящиеся» клетки, которые располагаются в базальном слое лимбального эпителия и обладают свойствами стволовых. При обширных поражениях лимба происходит неадекватная регенерация эпителия роговицы — конъюнктивизация: конъюнктивальный эпителий начинает наползать на строму роговицы [6]. В связи с этим патогенез таких заболеваний, как птеригиум, в настоящее время связывают с патологическими изменениями лимбальной зоны. Известно, что в абсолютном большинстве случаев крыловидная плева нарастает на роговицу с носовой стороны. Это позволяет

предположить, что назальная часть лимба (далее — внутренний лимб) имеет принципиальные особенности строения, которые отличают ее от височных отделов лимба (далее — наружный лимб) и могут обуславливать повышенную ранимость клеток внутреннего лимба при воздействии различных факторов окружающей среды. На основании этой гипотезы был предложен новый способ хирургического лечения птеригиума: лимбальная трансплантация; есть отдельные сообщения о положительных результатах применения данного метода [1–3]. Использование лимбальной трансплантации в хирургическом лечении птеригиума представляется патогенетически обоснованным, поскольку пересадка «здоровой» части лимба позволяет компенсировать лимбальную недостаточность внутреннего лимба [1]. Однако остается неясным, в течение какого времени сохраняется жизнеспособность стволовых клеток в трансплантате после его забора.

ЦЕЛЬ работы — изучение особенностей строения внутреннего лимба и определение сроков жизнеспособности лимбальных стволовых клеток по данным электронной микроскопии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения особенностей строения лимба использовали 5 энуклеированных глаз (2 женщины и 3 мужчин в возрасте от 48 до 65 лет) без видимых изменений их поверхности. Один глаз, не имеющий патологических изменений, энуклеирован у пациента, умершего вследствие острой сердечно-сосудистой патологии, 4 глаза энуклеированы по поводу терминальной болящей глаукомы ($n=2$) и меланомы хориоидеи заднего полюса глаза ($n=2$). Все пациенты не имели хронических соматических заболеваний. Перед энуклеацией на роговице маркером отмечали точки горизонтального меридиана относительно внутреннего и наружного лимба. Для исследования забирали одинаковые по размеру ($2 \times 2 \times 2$ мм) участки внутреннего и наружного лимба в проекции меток, нанесенных маркером.

Во второй части исследования определяли сроки сохранения жизнеспособности лимбальных стволовых клеток после энуклеации глаза. Для этого с помощью электронной микроскопии исследовали участки лимба ($n=6$), взятые из глаза, который энуклеировали по поводу меланомы хориоидеи заднего полюса (зона лимба интактна). Биоптаты взяты в разные сроки: сразу после энуклеации, затем через 6, 12, 24, 36 и 48 ч, их площадь составляла 2×2 мм, толщина не более 2 мм. Хранение глаза в течение этого времени осуществляли по методу Филатова.

Биоптаты помещали в 2,5% раствор глутарового альдегида с последующей дофиксацией в 1% растворе осмиевой кислоты и дегидратацией в спиртах возрастающей концентрации, выдерживали в смеси ацетон/эпоксидная смола (1:1) в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем препараты заключали в ту же смолу, состоящую из следующих компонентов: Araldite M, Epon 812, Epon Hardener DDSA, Epon Accelerator DMP 30 (22,5 мл; 22,5 мл; 60 мл; 0,6 мл соответственно), где они пропитывались в термостате при $37-40^\circ\text{C}$ в течение 1 ч и далее полимеризовались при 60°C в течение 2 сут. Изготавливали сначала полутонкие (для нахождения нужного участка ткани), затем ультратонкие срезы, которые помещали на сетки и окрашивали спиртовым раствором уранилацетата и цитратом свинца по Рейнольдсу. Срезы просматривали на электронном микроскопе Morgagni 268D и фотографировали с помощью видеокамеры Mega View III.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ электронной микроскопии различных участков лимба показал, что в 100% наблюдений выявляются принципиально важные и достоверные различия во взаимоотношениях клеток эпителиального пласта и стромы внутреннего и наружного лимба. Эти различия заключаются в недостаточной прочности межклеточных соединений эпителия и стромы зоны внутреннего лимба по сравнению с наружным. Взаимное проникновение («заякоривание») клеток эпителиального пласта и стромы внутреннего лимба составляет в среднем 1,17 нм (рис. 1), что в 1,9 раза меньше, чем в зоне наружного лимба, — соответственно 2,20 нм (рис. 2). В области внутреннего лимба имеются дефекты соединений между клетками эпителия и стромы, которые не выявляются в наружном лимбе. Недостаточная прочность и нарушения

межклеточных соединений в области внутреннего лимба могут быть причиной повышенной уязвимости этой зоны, что при определенных условиях может быть одной из основных причин развития птеригиума.

Выявленные морфологические особенности строения внутреннего лимба обосновывают использование материала с других участков лимба при лимбальной ауто- и аллотрансплантации в хирургическом лечении птеригиума.

Во второй части исследования выявлены изменения, происходящие в клетках лимбальной зоны в зависимости от сроков хранения глазного яблока после энуклеации. Так, непосредственно после энуклеации (рис. 3) ширина десмосом составляет 0,38–0,44 нм, их структура не нарушена; клеточные органеллы интактные. Ядро клетки имеет нормальное строение, оно активное, содержит ядрышки.

В образцах, взятых через 6 ч, отмечено незначительное расширение межклеточных соединений, но их структура полностью сохраняется; размер десмосом 0,64–0,83 нм как в эпителии роговицы, так и в эпителии конъюнктивы; клеточные органеллы по-прежнему интактные. Ядра клеток сохраняют нормальное строение.

При исследовании биоптатов, срок хранения которых составил 12 ч (рис. 4), во всех случаях выявлены очаговые изменения: в эпителии роговицы десмосомы немного расширены (0,64–0,83 нм), но имеют нормальное строение, в эпителии конъюнктивы десмосомы значительно расширены (до 1,09 нм), их структура нарушена. В клетках роговичного и конъюнктивального эпителия выявлены изменения органелл: перинуклеарные вакуоли, мембранные структуры, изменение формы ядер. Изменения носят очаговый характер: ядра клеток сохранены, но в некоторых из них ядрышки отсутствуют, в других — эктопированы к кариоплазме. Митохондрии местами вакуолизированы, местами сохранены. Большинство клеток эпителиального пласта еще жизнеспособны, но нарушение структуры десмосом свидетельствует об утрате ими способности выполнять барьерную функцию. Эти изменения межклеточных соединений и органелл свидетельствуют о потере клетками способности к регенерации. Таким образом, клетки лимбальной зоны (в том числе и стволовые) сохраняют свою жизнеспособность не более 6 ч с момента энуклеации, и этот временной фактор определяет сроки взятия лимбальных трансплантатов.

В образцах, взятых через 24 ч, все десмосомы значительно расширены, их строение нарушено, определяется частичный лизис; видны дистрофические изменения клеток, вакуолизация и деформация клеточных ядер, которые приобретают неправильную форму, образуют складчатость (таким образом, увеличивается контакт поверхности ядра с цитоплазмой), определяется маргинация хроматина в ядре, он становится неактивным. Большинство митохондрий опустошены, в них нет крист и матрикса. В то же время некоторые клетки еще содержат ядрышки и сохраненные митохондрии.

Через 36 ч после энуклеации виден частичный лизис десмосом, остальные расширены, их структура грубо нарушена: микроворсы десмосом истончены, с измененной ориентацией, многие из них разрушены; видны многочисленные мембранные включения,



Рис. 1. Внутренний лимб. Электронно-микроскопическая фотография. Ув. 17800. А — «заякоривание» эпителия и стромы.

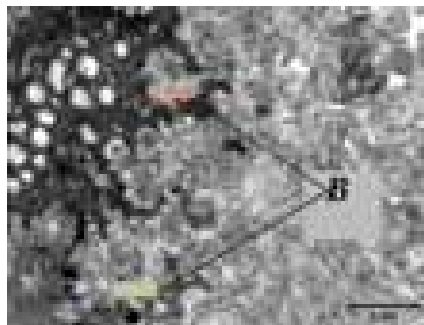


Рис. 2. Наружный лимб. Электронно-микроскопическая фотография. Ув. 17800. В — «заякоривание» эпителия и стромы.



Рис. 3. Клетки лимба сразу после энуклеации. Электронно-микроскопическая фотография. Ув. 8900. Я — ядро эпителиальной клетки нормальной формы и размера, Д — ширина десмосом 0,38–0,44 нм.



Рис. 4. Клетки лимба через 12 ч после энуклеации. Электронно-микроскопическая фотография. Ув. 7100. Я — изменение формы и размеров ядра эпителиальной клетки, Д — расширение (до 1,09 нм), изменение структуры десмосом.

вакуоли на местах органелл. Ядра клеток увеличены, неправильной формы.

Через 48 ч после энуклеации определяется грубый лизис десмосом конъюнктивального эпителия и их значительное расширение, изменение структуры десмосом в эпителии роговицы, фрагментации межклеточных соединений. Часть ядер увеличена, что является защитной реакцией клетки перед гибелью, другие клетки уже утратили свои ядра; появляются миелоноподобные структуры на месте митохондрий — признак перекисного окисления; происходят набухание и изменение структуры базальной мембраны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные структурные особенности внутреннего лимба (недостаточная прочность и дефекты соединений эпителия и стромы) могут являться одним из основных факторов, предрасполагающих к развитию лимбальной недостаточности этой зоны и преимущественному росту птеригиума с носовой стороны. Лимбальная трансплантация, как способ компенсации лимбальной недостаточности, является патогенетически обоснованным методом хирургического лечения птеригиума. Лимбальный трансплантат должен формироваться в зоне наружного лимба, где отсутствуют признаки лимбальной недостаточности. Оптимальным для забора трансплантата является верхненаружный квадрант, так как этот участок лимба покрыт верхним веком, что впоследствии исключает возможность развития косметического дефекта у пациента. Клетки лимбальной зоны сохраняют жизнеспособность не более 6 ч с момента энуклеации глаза, эти сроки являются оптимальными для взятия лимбальных трансплантатов.

Литература

1. Макаров П.В., Гундорова Р.А., Чернетский И.С., Оганесян О.Г. Лимбальная трансплантация в хирургической реабилитации пациентов, перенесших тяжелые ожоги глаз. Отдаленные результаты // Вестник офтальмологии. 2007. Т. 123, №3. С. 9–12.
2. Мухамеджанова Г.К., Сулеева Б.О., Ольшевский И.Е., Абдрахимова Д.Б. Трансплантация стволовых клеток лимба при патологии роговицы // Новые технологии в лечении заболеваний роговицы. М., 2004. С. 490–495.
3. Резниченко Н.Н., Шишкин М.М. Опыт лечения птеригиума методом пересадки стволовых клеток роговичного эпителия // Боевые повреждения органа зрения. С.-Пб., 2003. С. 172–173.
4. Dushku N., Reid T.W. P53 expression in altered limbal basal cells of pingueculae, pterygia, and limbal tumors // Curr Eye Res., 1997. V. 16, N. 12. P. 1179–1192.
5. Coisarelis G., Cheng S.Z., Dong G. et al. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: Implications on epithelial stem cells // Cell. 1989. V. 57. P. 201–209.
6. Tseng S.C.G. Concept and application of limbal stem cells // Eye. 1989. N 3. P. 141–143.

Ultrastructural features of the different zones of the limbus and duration of limbal graft viability after eye enucleation

O.Ya. Buchko¹, T.A. Tsyganova¹, M.M. Shishkin²

¹N.A.Semashko Nizhni Novgorod Regional Clinical Hospital

²N.I. Pirogov National Medico-Surgical Centre, Moscow
olga14091982@yandex.ru

According to the postulates of the modern theory, the growth of pterygium is caused by limbal deficiency. The basal layer of limbal epithelium was shown to contain cells that have stem cell-like properties. In the absolute majority of cases, pterygium grows over the cornea from the nasal side. An electron microscopic study showed insufficient durability and defects of links between the epithelium and the stroma at the nasal limbus, which may be one of the main predisposing factors for the development of limbal deficiency. According to electron microscopy, donor-derived limbal stem cells remain viable for no more than 6 hours after the transplant was taken. This time span is optimal for the preparation of limbal graft transplants.

Key words: corneal limbus, stem cells, viability, electron microscopy.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:17–19

Морфологические аспекты патогенеза содружественного косоглазия

О.В. Жукова, Н.В. Ямшиков, Г.А. Николаева

НИИ глазных болезней Самарского государственного медицинского университета,
Самарская клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского

Проведено гистологическое исследование 100 фрагментов сухожилий «ослабленных» мышц (84 наружных и 16 внутренних прямых мышц), иссеченных во время операций исправления сходящегося и расходящегося содружественного косоглазия у детей в возрасте от 3 до 15 лет. Обнаружено, что в сухожилиях этих мышц развиваются вторичные дистрофические изменения: снижены объем неоформленной волокнистой соединительной ткани по отношению к коллагену, число волокон эластина и ядер фиброцитов. Данные изменения более выражены при сходящемся косоглазии, чем при расходящемся, и при монолатеральном косоглазии по сравнению с альтернирующим. Обнаружена также зависимость степени выраженности дистрофических изменений от угла девиации и длительности существования косоглазия.

Ключевые слова: сходящееся косоглазие, расходящееся косоглазие, сухожилие, коллаген, эластин, ядра фиброцитов.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:20–23

Содружественное косоглазие — частая форма патологии зрения: оно встречается у 0,5–1,5% детей, причем в 90% случаев бывает сходящимся. Причины возникновения содружественного косоглазия достаточно хорошо изучены. На ранних этапах онтогенеза бинокулярный зрительный механизм и его основная саморегулирующаяся функция — бификсация — еще недостаточно устойчивы. Их формирование легко нарушается под действием неблагоприятных факторов, таких как сложные аномалии рефракции и связанные с этим аккомодативно-конвергентные дисфункции [1–3]. В результате одно или оба глазных яблока отклоняются от прямой оси и формируется монолатеральное или альтернирующее косоглазие. При этом одна из горизонтальных прямых мышц постоянно находится в состоянии повышенного тонуса, а мышца-антагонист — в состоянии постоянного или периодического растяжения. В доступной литературе мы обнаружили одну работу, посвященную изучению состояния аксонов нервных клеток внутренних прямых мышц в случаях приобретенного содружественного расходящегося косоглазия. В этих сухожилиях интактные аксоны окружены неполноценными шванновыми клетками, встречаются также нормальные шванновы клетки, не ассоциированные с аксонами, грубых морфологических изменений

в аксонах не обнаружено [6]. Таким образом, гистологическое строение «ослабленных» мышц при приобретенном содружественном косоглазии изучено крайне недостаточно.

ЦЕЛЬЮ данной работы явилось изучение патоморфологии «ослабленных» мышц при различных видах содружественного косоглазия у детей для более полного понимания патогенеза заболевания при определении тактики хирургического лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследованы 100 фрагментов прямых мышц горизонтального действия, иссеченных во время операции при содружественном косоглазии у детей в возрасте 3–15 лет, из них 84 фрагмента наружных прямых мышц при сходящемся косоглазии и 16 фрагментов внутренних прямых мышц при расходящемся косоглазии. Сходящееся косоглазие было монолатеральным в 38 случаях, альтернирующим — в 46. Расходящееся косоглазие в большинстве случаев (12) было альтернирующим и только у 4 детей — монолатеральным. При альтернирующем расходящемся косоглазии чаще косил один глаз, монолатеральное расходящееся косоглазие у всех детей было вторичным и имело место на глазу с низкой остротой зрения. У всех детей косоглазие было приобретенным

и развилось в возрасте от 1 года до 3 лет. Оперативное лечение проводили в сроки от 3 до 7 лет с момента появления косоглазия: выполнены рецессия «сильной» мышцы и резекция «ослабленной» мышцы на постоянно или чаще косящем глазу. При сходящемся косоглазии вмешательство на мышцах дозировали в соответствии со схемой Аветисова — Махкамовой [4]. При расходящемся косоглазии применяли собственную схему дозирования рецессии и резекции. Величина угла девиации и резекции мышцы при обоих видах косоглазия представлена в табл. 1.

В качестве контрольной группы изучены 12 сухожилий аутопсированных прямых мышц (по 6 наружных и внутренних) глаз доноров в возрасте от 12 до 48 лет, не имевших косоглазия, и сухожилия 4 энуклеированных детских глаз (возраст детей — 2, 3, 7 и 11 лет). Глаза были энуклеированы по поводу ретинобластомы (2 глаза) и симпатизирующего травматического увеита с субатрофией (2 глаза), косоглазия у этих детей не было. Фрагменты мышцы во время операции и при аутопсии иссекали, тщательно сохраняя структуру и ориентацию волокон, фиксировали в 10% забуференном формалине, дегидратировали в ацетоне, заливали в гистомикс и готовили серийные поперечные срезы. Препараты окрашивали по Вейгерту — ван-Гизону [5].

При гистологическом изучении фрагментов, полученных во время операции, обнаружено, что все они представляют собой сухожилия прямых мышц. При этом, если в норме средняя длина сухожилия наружной прямой мышцы составляет $6,6 \pm 1,1$ мм, а внутренней прямой мышцы — $3,1 \pm 0,75$ мм [1], то при сходящемся косоглазии, даже в максимально больших фрагментах (9 мм), обнаруживались только единичные, очень маленькие участки концов мышечных волокон. При расходящемся косоглазии, несмотря на небольшую величину резекции (6–7 мм), во всех фрагментах наряду с сухожилием были обнаружены концевые части мышечных волокон. Однако количество и объем мышечной ткани в иссеченных фраг-

ментах были невелики, судить о структуре мышечных волокон по данному материалу не представлялось возможным. Таким образом, объектом изучения стали сухожилия «ослабленных» мышц. Проводили морфометрию соотношения пучков оформленной (коллагеновых пучков) и неоформленной волокнистой соединительной ткани (эндотения), подсчет количества волокон эластина и ядер фиброцитов на единицу площади сухожилия. В контрольных препаратах проведены аналогичные исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе во всех сухожилиях, независимо от направления действия мышцы, отношение неоформленной волокнистой соединительной ткани к волокнам коллагена, а также количество волокон эластина и ядер фиброцитов было примерно одинаковым (рис. 1, 2). Следует отметить, что в контроле не обнаружено структурных или количественных различий в строении сухожилий разных возрастных групп. Исследуемые показатели анализировали отдельно при сходящемся альтернирующем, сходящемся монолатеральном, расходящемся альтернирующем и расходящемся монолатеральном косоглазии. Результаты морфометрического анализа сухожилий оперированных мышц по сравнению с контролем представлены в табл. 2.

Анализ показал, что при сходящемся косоглазии во всех фрагментах сухожилий обнаружены дистрофические изменения, касающиеся их эластических компонентов. Происходит уменьшение общего объема эндотения по отношению к коллагеновым волокнам, а также уменьшение количества волокон эластина и ядер фиброцитов на единицу площади сухожилия. Данные изменения гораздо более выражены при монолатеральном косоглазии (рис. 3), чем при альтернирующем (рис. 4). Тем не менее при всех видах косоглазия различия по сравнению с контролем достоверны ($p \leq 0,05$). При расходящемся косоглазии дистрофические изменения в сухожилиях

Таблица 1. Величина угла девиации и резекции «ослабленной» мышцы

Угол девиации, градусы	Сходящееся косоглазие		Расходящееся косоглазие	
	резекция, мм	число глаз	резекция, мм	число глаз
15	6	24	—	—
20	7	19	6	11
25	8	14	7	5
30 и более	9	27	—	—
ВСЕГО		84		16

Таблица 2. Соотношение коллагена и эндотения и количество волокон эластина и ядер фиброцитов в сухожилиях наружных и внутренних прямых мышц в норме и при сходящемся (эзотропии) и расходящемся (экзотропии) содружественном косоглазии

	Соотношение эндотения и коллагена		Число волокон эластина на ед. площади сухожилия		Число ядер фиброцитов на ед. площади сухожилия	
	эзотропия	экзотропия	эзотропия	экзотропия	эзотропия	экзотропия
Контрольная группа	1:2,7	1:2,9	$22 \pm 2,8$	$19 \pm 2,8$	$25 \pm 2,4$	$21 \pm 2,4$
Альтернирующее косоглазие	1:3,0	1:3,2	$10 \pm 2,5$	$16 \pm 2,5$	$17 \pm 1,5$	$10 \pm 1,8$
Монолатеральное косоглазие	1:4,2	1:4,1	$5 \pm 1,3$	$10 \pm 1,7$	$9 \pm 2,2$	$9 \pm 1,8$



Рис. 1. Сухожилие наружной прямой мышцы, контрольная группа. Окраска по Вейгерту — ван-Гизону. Ок. 15, об. 40.



Рис. 2. Сухожилие внутренней прямой мышцы, контрольная группа. Окраска по Вейгерту — ван-Гизону. Ок. 15, об. 40.



Рис. 3. Фрагмент сухожилия наружной прямой мышцы, иссеченный во время операции (монолатеральное косоглазие 30°). Окраска по Вейгерту — ван-Гизону. Ок. 15, об. 40.



Рис. 4. Фрагмент сухожилия наружной прямой мышцы, иссеченный во время операции (альтернирующее косоглазие 20°). Окраска по Вейгерту — ван-Гизону. Ок. 15, об. 40.



Рис. 5. Фрагмент сухожилия внутренней прямой мышцы, иссеченный во время операции (монолатеральное косоглазие 25°). Окраска по Вейгерту — ван-Гизону. Ок. 15, об. 40.



Рис. 6. Фрагмент сухожилия внутренней прямой мышцы, иссеченный во время операции (альтернирующее косоглазие 20°). Окраска по Вейгерту — ван-Гизону. Ок. 15, об. 40.

Таблица 3. Изменения в сухожилиях наружных прямых мышц при различных углах сходящегося содружественного косоглазия

Угол девиации, градусы	Соотношение эндотенония и коллагена	Число волокон эластина на ед. площади сухожилия	Число ядер фиброцитов на ед. площади сухожилия
Норма	1:2,7	22±2,8	25±2,4
15	1:3,5	16,4±3,1	14,4±5,3
20	1:3,7	7,6±2,7	10,2±6,3
25	1:4,1	6,75±2,8	13,7±4,3
30 и более	1:5,3	4,09±1,6	14,5±4,1

менее выражены. При альтернирующем расходящемся косоглазии различия статистически не значимы по сравнению с нормой, при монолатеральном косоглазии различия достоверны ($p \leq 0,05$) (рис. 5).

Таким образом, длительное растяжение сухожилия «ослабленной» мышцы при косоглазии, особенно сходящемся, приводит к атрофии неоформленной волокнистой соединительной ткани, эластических волокон и фиброцитов и, как следствие, к растяжению сухожилия и потере его эластичности.

Проанализирована зависимость степени выраженности дистрофических изменений в сухожилиях «ослабленных» мышц от угла девиации и возраста пациентов. Анализ проведен только у пациентов со сходящимся содружественным косоглазием. При расходящемся косоглазии такой анализ не проводили, так как все фрагменты сухожилий были иссечены на глазах с углом девиации 20–25° по Гиршбергу. Зависимость изменений в сухожилиях от величины

угла девиации при сходящемся косоглазии представлена в табл. 3.

Обнаружена зависимость степени уменьшения объема эндотенония и эластических волокон от угла девиации: чем больше угол, тем меньше эластических элементов в сухожилии. Число ядер фиброцитов на единицу площади сухожилия при косоглазии уменьшается, но прямой зависимости от величины угла девиации нет. Анализ морфометрических параметров сухожилий «ослабленных» мышц в зависимости от возраста пациентов показал, что у детей в возрасте до 5 лет в 33% случаев встречалось нормальное соотношение эндотенония к коллагену (1:2,6), в 54% — умеренно выраженная атрофия неоформленной соединительной ткани (1:2,9) и только в 13% — резко выраженная атрофия (1:4). В возрасте от 6 до 10 лет нормальное строение сухожилия было только у 9% детей, умеренно выраженная атрофия отмечена у 51%, резко выраженная атрофия — у 38%. В группе детей

11 лет и старше не было сухожилий с нормальным соотношением тканевых элементов, умеренно выраженная атрофия выявлена у 54%, резко выраженная атрофия — у 46% пациентов. У детей в возрасте от 1 года до 5 лет число волокон эластина на единицу площади сухожилия составляло $7,92 \pm 3,41$, число ядер фиброцитов — $17,48 \pm 5,61$. У детей в возрасте 6–10 лет эти показатели составляли соответственно $5,92 \pm 1,87$ и $11,9 \pm 4,22$. В возрасте 11 лет и старше волокон эластина было $3,88 \pm 1,64$, ядер фиброцитов — $7,31 \pm 2,13$ на единицу площади сухожилия. Поскольку у всех детей косоглазие возникло в раннем возрасте, степень атрофии эластических элементов в сухожилиях прямо пропорционально зависела от длительности существования косоглазия.

Таким образом, содружественное косоглазие, начинаясь как сенсорное заболевание, в процессе своего существования приводит не только к функциональным нарушениям, но и к морфологическим изменениям в сухожилиях так называемых «ослабленных» мышц. Атрофия эластических элементов сухожилия приводит к его перерастяжению, в результате чего мышца, даже сохраняющая нормальную сократительную способность, не может поддерживать глаз в правильном положении относительно оси вращения. Это объясняет то, что одна только рецессия мышц часто бывает недостаточной для исправления угла девиации даже при альтернирующем косоглазии и небольшом угле девиации. Монолатеральное косоглазие зачастую невозможно исправить с помощью только одной рецессии мышц даже при малом угле. При определении величины резекции сухожилия «ослабленной» мышцы следует учитывать не только

величину угла отклонения глаза, но и длительность существования косоглазия.

ВЫВОДЫ

1. При содружественном косоглазии у детей сухожилие «ослабленной» мышцы растягивается, это приводит к его вторичным структурным изменениям: уменьшению объема неоформленной волокнистой соединительной ткани по отношению к коллагеновым волокнам, уменьшению числа волокон эластина и ядер фиброцитов на единицу площади сухожилия, что ведет к потере его эластичности.

2. Степень выраженности дистрофических изменений зависит от величины угла девиации и длительности существования косоглазия.

3. Все изменения в сухожилиях мышц более выражены при сходящемся косоглазии, чем при расходящемся, и при монолатеральном косоглазии по сравнению с альтернирующим.

Литература

1. Аветисов Э.С. Содружественное косоглазие. М. Медицина, 1977. 312 с.
2. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. М. Медицина, 1987. 483 с.
3. Добромыслов А.Н. Содружественное косоглазие. Кишинёв. Картя Молдовенэскэ, 1965. С. 20–46.
4. Махкамова Х.М. О тактике, методике и дозировании хирургических вмешательств при сходящемся содружественном косоглазии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1964.
5. Методы гистологической окраски. Каталог ООО «Биовитрум». М., 2009. С. 15
6. Seung-Hyun Kim, Sung-Tae Yi, Yoonae A. Cho, Chang-Sub Uhm. Ultrastructural study of extraocular muscle tendon axonal profiles in infantile and intermittent exotropia // Acta Ophthalmologica (Scandinavica). 2006. V. 84, N 2. P. 182–187.

Morphological aspects of concomitant strabismus pathogenesis

O.V. Zhukova, N.V. Yamshchikov, G.A. Nikolaeva

Research Institute of Eye Diseases of Samara State Medical University,
T.I. Eroshevsky Samara Regional Ophthalmic Hospital
olga-g@list.ru

100 fragments of tendons dissected from “weakened” muscles (84 lateral rectus and 16 medial rectus muscles) during surgeries for convergent and divergent concomitant strabismus in children aged 3 to 15 were histologically studied. Secondary dystrophic changes were found to develop in these tendons: reduced volume of irregular connective tissue with regard to total collagen and reduced number of elastin fibers and fibrocyte nuclei. These changes are more pronounced in esotropia than in exotropia and in monocular than in intermittent strabismus. The degree of these dystrophic changes was shown to depend on deviation angle and strabismus duration.

Key words: esotropia, exotropia, tendon, collagen, elastin, fibrocyte nuclei.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:20–23

ОФТАКВИКС

Левофлоксацин 0,5%

Современные
антибактериальные
глазные капли

- Высокая концентрация
- Короткий курс лечения
- Широкий спектр действия
- Высокая проникающая способность

Схема применения препаратов компании Сантэн в пред- и послеоперационном периоде:

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
ИНФЕКЦИОННЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ

РЕКОМЕНДАЦИИ
ESCRS, АВГУСТ
2007

О
П
Е
Р
А
Ц
И
Я

7/14 дней

ОФТАКВИКС

1-2 дня

ОФТАКВИКС

1 месяц

ОФТАН®
ДЕКСАМЕТАЗОН

от 1 месяца до 1 года

ОФТАГЕЛЬ® или ОКНАЛ



119049, Москва, ул. Мытная, 1, оф. 13
Тел.: +7 (499) 230 02 88, +7 (499) 230 03 87
Факс: +7 (499) 230 10 75

Santen
Фармацевтика

Иридовитреальная ИОЛ. 15-летний опыт имплантации

И.Э. Иошин¹, Э.В. Егорова², А.И. Толчинская¹, А.Ф. Шахбазов²

¹ ФГУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации

² ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. Св. Федорова, Москва

Приведены результаты 15-летних наблюдений имплантации собственной модели иридовитреальной (ИВ) интраокулярной линзы (ИОЛ) под кодом RSP-3 у 340 больных после интракапсулярной экстракции катаракты в связи с подвывихом хрусталика, при оптико-реконструктивной хирургии, вторичной имплантации и замене ИОЛ. В глазу ИВ ИОЛ располагается так, что достигается ее двойная фиксация: 1) адгезия гидрофильного материала к задней поверхности радужки и передним слоям стекловидного тела и 2) механическая по типу «клипс-фиксации» в области зрачка, предупреждающая возможную дислокацию ИОЛ в стекловидное тело. Высокая острота зрения (более 0,6) после имплантации ИВ ИОЛ достигнута в 60–75% случаев. Осложнения раннего и позднего (до 15 лет) послеоперационного периода немногочисленны — 5,9%, что сопоставимо с результатами предшествующих исследований артифакции с внутрикапсульной фиксацией. Разработаны показания и противопоказания к имплантации ИВ ИОЛ при дефектах капсулы хрусталика.

Ключевые слова: артифакция, ИОЛ, капсула хрусталика.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:25–29

Отсутствие задней капсулы хрусталика — наиболее сложная ситуация при интраокулярной коррекции афакии. Десятки конструкций ИОЛ при различных типах фиксации отражают многолетний поиск хирургами адекватной модели [1, 2, 8, 9, 13, 14, 17–19]. В литературе обсуждается ряд условий успешной имплантации различных моделей внекапсульных ИОЛ при дефектах задней капсулы: простота конструкции, легкость имплантации, физиологическое расположение оптики ИОЛ, эластичный материал, способность к самоцентрированию.

Указанные требования реализованы в модели иридовитреальной (ИВ) ИОЛ, выпускаемой с 1995 г. научно-экспериментальным производством МНТК «Микрохирургия глаза» под кодом RSP-3. Всего имплантировано около 18 000 данных ИОЛ более чем в 40 клиниках России [3, 6, 7].

ЦЕЛЬ работы — анализ результатов имплантации ИВ ИОЛ и особенностей послеоперационного периода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 15 лет ИВ ИОЛ была имплантирована авторами статьи 340 больным. Максимальный срок наблюдения составил 15 лет (у 3 больных). Основная часть больных наблюдалась первые 5 лет после операции. Дольше 5 лет доступными для наблюдения оставались 120 больных.

Внекапсульный тип фиксации был выбран в связи со следующими хирургическими вмешательствами.

- Интракапсулярная экстракция катаракты при подвывихе хрусталика — 166 пациентов.
- Оптикореконструктивные операции при последствиях травмы глаза — 60 пациентов.
- Вторичная имплантация ИОЛ при афакии — 81 пациент.
- Замена ИОЛ при эксплантации предыдущей модели — 7 пациентов.
- Отказ от внутрикапсульной ИОЛ при осложнениях во время экстракапсулярной экстракции катаракты — 26 пациентов.

Описание конструкции ИВ ИОЛ (RSP-3). Основой для данной модели стала заднекамерная ИОЛ из сополимера коллагена для внутрикапсулярной фиксации. Ранее была предпринята попытка имплантации данной модели на поверхность стекловидного тела в отсутствие задней капсулы, исходя из способности гидрофильного материала сополимера коллагена к адгезии к биологическим тканям [15]. Результаты оказались неоднозначными, линзы часто смещались в полость стекловидного тела, поэтому для стабилизации ИОЛ был добавлен дополнительный крепежный элемент. В итоге получилась конструкция, напоминающая форму «гриба». В конструкции линзы использованы элементы «ирис-клипс» фиксации при наиболее физиологичном заднекамерном расположении линзы.

ИВ ИОЛ состоит из центрального оптического цилиндра и гаптических элементов. Оптический цилиндр диаметром 3,0–3,2 мм имеет сферические переднюю и заднюю поверхности (основания). Передняя и задняя гаптические части являются продолжением торцевых выступов на основаниях оптического цилиндра. Форма переднего гаптического элемента — диск диаметром 6 мм, заднего — усеченный диск диаметром 11 мм, шириной усеченной части 6 мм. При производстве первых образцов толщина заднего опорного элемента составляла 0,2 мм, вес ИОЛ во влаге передней камеры — 4,3 мг, в воздухе — 36 мг. Данная модель получила название «гриб». В дальнейшем для снижения веса толщина заднего опорного элемента была уменьшена до 0,12 мм, вес ИОЛ снизился до 25 мг на воздухе и до 3,0 мг во влаге передней камеры.

В глазу ИВ ИОЛ располагается так, что задний гаптический элемент находится в задней камере глаза (при сохранности стекловидного тела), передний гаптический элемент располагается в передней камере глаза перед радужкой, оптический цилиндр в области зрачка охватывается сфинктером зрачка.

Таким образом, достигается двойная фиксация: 1) адгезия гидрофильного материала к задней поверхности радужки и передним слоям стекловидного тела, 2) механическая по типу «клипс-фиксации» в области зрачка, предупреждающая возможную дислокацию ИОЛ в стекловидное тело.

Особенности имплантации ИВ ИОЛ. Имплантация может производиться модифицированным пинцетом типа Бинкхорст, но чаще используются один или два пинцета для завязывания, шпатель и микрокрючок для радужки. Пинцетами для завязывания линза фиксируется за задний гаптический элемент. Имплантируется нижняя часть ИВ ИОЛ таким образом, чтобы задний опорный элемент оказался за радужкой, передний опорный элемент — перед радужкой, а зрачковый край вошел в паз между опорными элементами линзы. Заведение верхней части ИОЛ осуществляется легким ее смещением книзу шпателем с упором в паз и одновременным отведением радужки закругленным микрокрючком. Попеременно заводится левый и правый край верхней опорной части ИОЛ.

В итоге линза занимает центральное положение, оптическая часть центрирована в области зрачка, основной задний опорный элемент находится на передней поверхности стекловидного тела и прижимается к задней поверхности радужки. Передний опорный элемент располагается в передней камере перед радужкой.

Имплантация гидрофильной ИВ ИОЛ, как оказалось, способна преподнести некоторые сюрпризы. Авторами наблюдался пациент, у которого после имплантации и центрации ИВ ИОЛ при дополнительных манипуляциях в передней камере произошло ее опорожнение. На фоне мелкой передней камеры передний опорный элемент линзы оказался в контакте с эндотелием роговицы. Попытка разделить их через парацентез с помощью гидро- и вискодиссекции привела к отслойке десцеметовой мембраны. Повидимому, адгезия между гидрофильным полимером и мембраной оказалась сильнее ее биологических связей. Определенное значение имеют и усилия,

с которым производилось «разлипание» контакта, и исходная патология роговицы. В итоге ИОЛ все же была отделена от десцеметовой мембраны, последняя подшита тремя сквозными роговичными швами и направлена вискокомпрессией. В раннем послеоперационном периоде у пациента добивались умеренной гипертензии, к месяцу после операции десцеметовая мембрана полностью прилегла.

В конце операции производится периферическая иридэктомия вне проекции заднего опорного элемента. Выполнение колобомы радужки обязательно для профилактики зрачкового блока, так как ИОЛ частично фиксируется в зрачке. Кроме этого, колобома ограничивает ток внутриглазной жидкости через зрачок, что приводит к ограничению его диафрагмальной функции и способствует более плотному контакту материала ИОЛ и радужки. На первых этапах рекомендовалось выполнять две базальные колобомы, в последующем на практике доказана эффективность одной иридэктомии.

Отношение к шовной фиксации ИВ ИОЛ претерпело изменения: из *дополнительной* шовная фиксация стала *обязательной*. Первые имплантации линзы при миозе и в отсутствие живой реакции зрачка на свет проводились без подшивания, к сожалению, в этой группе отмечены случаи дислокации ИОЛ.

Наиболее эффективный способ подшивания: нить 10-0 в виде петли завязывается вокруг оптического цилиндра в борозде между передним и задним гаптическими элементами, а затем фиксируется к радужке на 12 ч также максимально близко к зрачковому краю. В этом случае ИОЛ оказывается дополнительно фиксирована, а реакция зрачка ограничена петлевым швом вокруг ИОЛ (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как правило, течение послеоперационного периода после имплантации ИВ ИОЛ ареактивное. Выраженность реакции глаза в первую очередь зависит от объема дополнительных манипуляций.

Особенностью неосложненного течения послеоперационного периода при ИВ ИОЛ считается ограничение реакции зрачка на свет за счет особенности



Рис. 1. Схема подшивания ИВ ИОЛ.

конструкции ИОЛ. Адгезия заднего и переднего опорных элементов ИВ ИОЛ к радужке ограничивает ее движения, однако не снижает функциональные результаты. Более того, уже до операции у большинства больных отмечено снижение диафрагмальных функций радужки за счет ее дистрофии, а также рубцов и синехий.

В раннем послеоперационном периоде пациентам назначалась стандартная местная противовоспалительная терапия (антибактериальные, стероидные и нестероидные капли). Тактика в отношении миотиков и мидриатиков зависела от состояния зрачка. Стандартная рекомендация — 2–3-разовое закапывание в день операции 1% пилокарпина. После операции миотики назначались при несоответствии зрачка оптическому цилиндру ИОЛ в отсутствие выраженной воспалительной реакции, напротив, мидриатики (короткого действия) рекомендовались при сопутствующем циклите. Длительность инстилляций миотиков, как правило, не превышала 1 нед.

Осложнения раннего послеоперационного периода. У единичных пациентов, у которых имплантация внекапсульной ИВ ИОЛ была произведена как замена внутрикапсульной линзы при разрыве капсулы хрусталика в ходе экстракапсулярной экстракции, в 1-й день после операции было обнаружено смещение передней гаптической части ИОЛ за радужку. Причина осложнения — в живой реакции зрачка, сохранившейся после операции. После сужения зрачка на следующий день все опорные элементы ИОЛ определялись за радужкой. Из-за высокой адгезии ИОЛ к задней поверхности радужки ИОЛ не сместилась в полость стекловидного тела. Репозиция ИОЛ рекомендована в ближайшие дни на фоне клинически спокойного глаза и проводится шпателем через парацентез. Данные случаи определили показания к инстилляциям 1% пилокарпина в день операции и на следующий день после нее.

Повышение внутриглазного давления (ВГД) в ранние сроки после операции чаще всего связано с транзиторной реактивной гипертензией. Компенсация ВГД достигнута с помощью интенсивной гипотензивной, дегидратирующей, противовоспалительной терапии. За все время имплантации ИВ ИОЛ нами отмечены лишь 3 случая зрачкового блока, развитие которого произошло вследствие несостоятельности колобомы радужки из-за ее блокады воздухом (1 больной), гифемой и фибрином (2 больных). На фоне гипотензивной терапии ликвидация зрачкового блока произведена с помощью ИАГ-лазерной иридэктомии вне зоны проекции опорного элемента.

Частота отека роговицы, иридоциклита, гифемы соответствовала тяжести исходного состояния и объему манипуляций. Имплантация ИВ ИОЛ не привела к избирательному росту каких-либо из перечисленных осложнений в сравнении с имеющейся статистикой реконструктивной хирургии и внекапсульной имплантации ИОЛ [6–8]. Таким образом, ранний период после имплантации ИВ ИОЛ характеризуется гладким ареактивным течением с минимальным числом осложнений с учетом тяжести исходной патологии.

Отдаленный послеоперационный период. Высокая острота зрения (более 0,6) после имплантации ИВ ИОЛ достигнута в 60–75% случаев в разных группах пациентов

в течение многих лет наблюдения. Наилучшие функциональные результаты, как правило, отмечены у молодых возраста и с сохранным состоянием сетчатки в группе с оптико-реконструктивными операциями и в том числе вторичными имплантациями. Пациенты пожилого возраста с возрастными изменениями сетчатки и сопутствующей глазной патологией имели несколько меньшую остроту зрения.

Отмеченное ограничение реакции зрачка не оказывало существенного влияния на зрительные функции оперированных больных. При опросе и обследовании не отмечено жалоб на ухудшение зрения при изменении освещенности от яркого солнечного света до ночных сумерек. Ранее было показано, что устойчивость к ослеплению и показатели мезопического зрения у артификальных больных отличались от факических всего на 8–10% [4].

На наш взгляд, сказывается и тот факт, что до операции у всех больных имелось ограничение диафрагмальной функции радужки. При старческой катаракте это связано с возрастом пациентов, наличием дистрофических изменений радужки и пигментной каймы, перезреванием и подвывихом хрусталика. В случае афакии практически у всех больных имелись задние синехии и повреждение задней капсулы хрусталика и передней гиаловидной мембраны стекловидного тела.

Поверхность ИОЛ обычно была чистая, раздражения окружающих реактивных структур при стандартном послеоперационном течении не отмечено [5]. Редко, как правило, у пациентов пожилого возраста наблюдались незначительные клеточные отложения на ИОЛ в передней камере (рис. 2).

По мнению многих авторов, основными причинами снижения зрения при артификации в отдаленном послеоперационном периоде являются вторичные помутнения задней капсулы и формирование или прогрессирование патологии в макулярной области сетчатки [10, 12].

Бескапсульная артификация выгодно отличается от отсутствием фиброзных изменений капсулы хрусталика в связи с ее отсутствием. Поэтому на протяжении длительного периода острота зрения у пациентов с ИОЛ с иридовитреальной фиксацией оставалась стабильной.

В течение многих лет большинство офтальмологов считали, что интракапсулярная экстракция катаракты способствует более частому развитию осложнений со стороны сетчатки (макулярный отек, отслойка сетчатки) в сравнении с экстракапсулярным методом. С. Binkhorst предложил гипотезу внутриглазных колебаний — «эндофтальмодонеза», которые усиливаются при афакии, особенно без задней капсулы. Движения стекловидного тела, влаги передней камеры и радужки в факическом глазу гасятся демпферными (рессорными) свойствами естественного хрусталика, эластично подвешенного на волокнах цинновой связки. Механическая энергия колебаний внутриглазных структур в отсутствие естественного хрусталика приводит к повреждению эндотелия роговицы и пигментного эпителия сетчатки с развитием осложнений. Имплантация ИОЛ с фиксацией на радужку не ограничивает эти колебания, а даже, напротив, за счет эффекта резонанса может усиливать. При этом, помимо иридодонеза, описывается «псевдо-

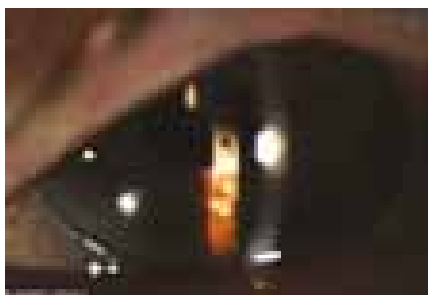


Рис. 2. Артификация 7 лет. Отложения на передней поверхности ИВ ИОЛ.

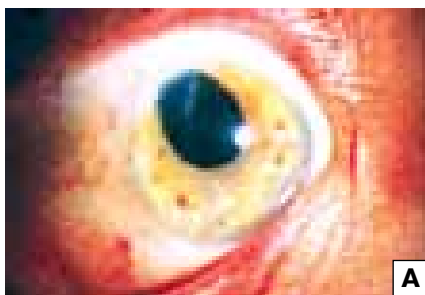


Рис. 3. Афакия, децентрация зрачка (А) и артификация 5 лет, состояние после иридопластики (Б).

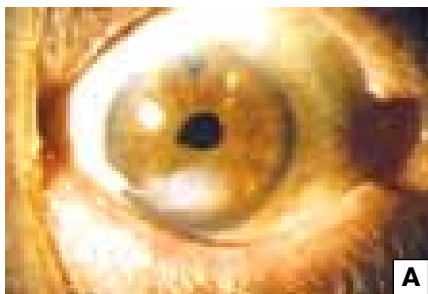


Рис. 4. Афакия, центральное помутнение роговицы (А) и артификация 3 года, состояние после кератопластики (Б).

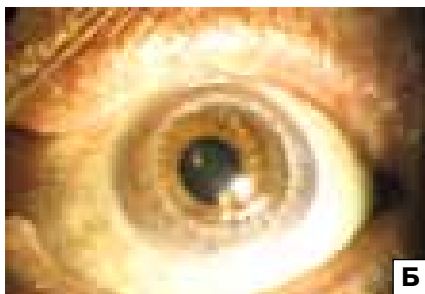


Рис. 5. Артификация (4 года) после оптико-реконструктивной операции.

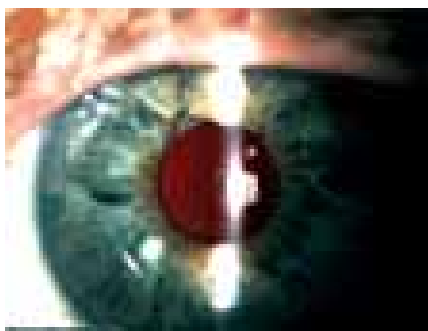


Рис. 6. Артификация (5 лет). Уздечная шовная фиксация ИОЛ.



Рис. 7. Артификация (3 года). Стабильное положение ИОЛ.

факодонез», который может усиливать отрицательное влияние анатомических изменений оперированного глаза. Все указанные механизмы и клинические наблюдения относились к афакичному глазу или к артификации с переднекамерной или зрачковой фиксацией ИОЛ [16].

Наблюдения за клиническими особенностями и частотой послеоперационных осложнений выявили отсутствие выраженного иридодонеза при артификации с ИВ ИОЛ. В подтверждение значимости этого факта послеоперационный макулярный отек сетчатки был отмечен только у 2 больных, причем в одном случае имплантация ИВ ИОЛ была проведена при замене ИОЛ после травмы артификачного глаза, а в другом случае при реконструктивной хирургии тяжелой травматической патологии.

Эндотелиальная микроскопия не выявила прогрессирующего снижения числа клеток эндотелия роговицы. В отдаленном послеоперационном периоде эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы при артификации ИВ ИОЛ не отмечено [11].

Дислокация ИВ ИОЛ в отдаленном послеоперационном периоде — крайне редкое осложнение, связанное

в основном с исключительными факторами. Причиной 5 случаев дислокации в нашей практике были травмы артификачного глаза, падение и др. Во всех случаях дислокации ИОЛ проводилось повторное хирургическое вмешательство, направленное на центрацию линзы. В 1 случае смещения опорного элемента ИОЛ в переднюю камеру произведено его вправление без дополнительных манипуляций. В 2 случаях дислокации ИОЛ кзади линза не смещалась далее передней трети сохранного стекловидного тела,

что позволило вправить ее без особых сложностей с обязательной дополнительной шовной фиксацией. В 2 случаях на авитреальном глазу ИОЛ сместилась на глазное дно, что потребовало дополнительного хирургического вмешательства на заднем отрезке глаза.

Таким образом, становится очевидным, что конструкция ИВ ИОЛ способна устранить некоторые недостатки бескапсульной афакии. Монолитная ИВ ИОЛ, расположенная большей частью в задней камере глаза, ограничивает колебания стекловидного тела и радужки. Кроме этого, происходит частичное восполнение хрусталикового барьера, препятствующего свободной циркуляции факторов воспаления к сетчатке. Все перечисленное снижает риск развития послеоперационных осложнений и повышает уровень реабилитации больных с несостоятельностью капсулы хрусталика.

Комплексная оценка артификачного глаза доказала атравматичное положение ИВ ИОЛ при отсутствии задней капсулы хрусталика. Реакция на хирургическую травму сопоставима с результатами предшествующих исследований артификации с внутрикапсульной фиксацией (рис. 3–7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многолетнее наблюдение за пациентами и клинико-функциональные исследования в динамике доказали положительный результат имплантации ИВ ИОЛ. Осложнения как в раннем, так и в позднем (до 15 лет наблюдения) послеоперационном периоде были единичными. Следует отметить, что принципиального увеличения их числа при удлинении срока наблюдения не произошло. Наиболее важным фактом, учитывая показания к имплантации данной модели, является стабильность положения ИВ ИОЛ. Случаи дислокации ИВ ИОЛ были выявлены в течение 1 года после операции, а после обязательной шовной уздечковой фиксации линзы сведены практически к минимуму.

Острота зрения 0,6 и выше у пациентов с ИВ ИОЛ достигнута в более чем 60% случаев. Снижение зрительных функций в отдаленном периоде связано с прогрессированием сопутствующей артифакции патологии: декомпенсации ВГД при первичной глаукоме, потребовавшей коррекции гипотензивного режима или антиглаукоматозной операции, прогрессировании дегенеративных процессов в сетчатке при сенильной макулярной дегенерации.

Подтвердились клинические данные о низкой частоте отека макулярной области сетчатки при имплантации ИВ ИОЛ, конструкция которой позволяет эффективно разобщить с ней переднюю камеру, где после операции накапливаются воспалительные медиаторы, а также «гасить» внутриглазные колебания.

Исходя из полиморфизма клинической картины нестандартных ситуаций при дефектах капсулы хрусталика, имплантация ИВ ИОЛ показана *при отсутствии капсулы хрусталика или дефектах, затрагивающих более ее половины, при сохранении не менее двух третей окружности радужки и возможности формирования зрачка.*

Имплантация ИВ ИОЛ не показана *при полном отсутствии стекловидного тела после витрэктомии, а также при грубых рубцовых деформациях радужки вне оптической оси глаза, ее атрофии или атонии.* Авитреальный глаз лишает ИВ ИОЛ одного механизма фиксации, а рубцы и сращения передней и задней камеры глаза

могут деформировать эластичные опорные элементы. Стабильность центрального положения ИВ ИОЛ в указанных случаях становится неопределенной.

Литература

1. Алешаев М.И. Интраокулярная коррекция афакии при первичной травме. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1997. 231 с.
2. Балдаева Э.В. Заднекамерная интраокулярная коррекция в хирургии травматических катаракт. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1992. 198 с.
3. Егорова Э.В., Иошин И.Э., Толчинская А.И. и др. Интраокулярная коррекция афакии при отсутствии задней капсулы хрусталика // Офтальмохирургия. 1996. № 1. С. 14–17.
4. Иошин И.Э., Шахбазов А.Ф., Руднева М.А. Контрастная чувствительность артифакционного глаза при различных материалах и типах фиксации ИОЛ // Офтальмохирургия. 1997. № 1. С. 44–48.
5. Иошин И.Э., Кишкина В.Я., Узунян Д.Г., Шахбазов А.Ф. Состояние увеального тракта после имплантации коллагеновых ИОЛ с иридовитреальной фиксацией при отсутствии капсулы хрусталика // Офтальмохирургия. 1998. № 1. С. 32–37.
6. Иошин И.Э., Егорова Э.В., Соболев Н.П. Внекапсулярная интраокулярная коррекция афакии травматических повреждений хрусталика на основе иридовитреальной фиксации ИОЛ // Офтальмохирургия. 1999. № 2. С. 45–50.
7. Иошин И.Э., Егорова Э.В., Толчинская А.И. и др. Выбор метода фиксации ИОЛ при повреждении капсулы хрусталика // Офтальмол. журн. 2001. № 1. С. 31–35.
8. Круглякова Г.М. Бескапсулярная заднекамерная коррекция афакии силиконовыми ИОЛ. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1990. 162 с.
9. Логай И.М., Мальцев Э.В., Усов В.Я. Имплантация заднекамерных интраокулярных линз при повреждении и отсутствии задней капсулы хрусталика // Офтальмохирургия. 1997. № 3. С. 33–39.
10. Панкова О.П. Макулярный отек после экстракции катаракты и его лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1985. 24 с.
11. Толчинская А.И. Причины роговичных осложнений в отдаленном периоде наблюдений афакического и артифакционного глаза и меры их профилактики. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. 217 с.
12. Трубилин В.Н. Клинико-экспериментальное обоснование методов хирургии задней капсулы хрусталика. Дис. ... канд. мед. наук. М. 1987. 177 с.
13. Федоров С.Н., Егорова Э.В. Хирургическое лечение травматических катаракт с интраокулярной коррекцией. М.: Медицина. 1985. 156 с.
14. Федоров С.Н., Егорова Э.В. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. М., 1992. 244 с.
15. Федоров С.Н., Егорова Э.В., Тимошкина Н.Т. и др. Анализ клинико-функциональных результатов имплантации интраокулярных линз из сополимера коллагена // Офтальмохирургия. 1994. № 2. С. 3–8.
16. Jaffe N.S., Jaffe M.S., Jaffe G.F. Cataract surgery and its complications. 5th Ed. Mosby. 1990. 700 p.
17. Lindquist T.D., Agapitos P.J., Lindstrom R.L. et al. Transscleral fixation of posterior chamber intraocular lenses in the absence of capsule support // Ophthalmic Surg. 1989. V. 20. P. 769–775.
18. Maggi G., Maggi R. A posterior chamber IOL in the absence of a capsular barrier // Eur. J. Implant. Ref. Surg. 1991. V. 3, N 2. P. 139–144.
19. Maynor R.C. Lens-induced complications with anterior chamber lens implants: a comparison with iris supported and posterior chamber lenses // J. Am Intraocular Implant. Soc. 1983. V. 9, N 4. P. 450–452.

Iridovitreal IOL. A 15-year experience of implantation

I.E. Ioshin¹, E.V. Egorova², A.I. Tolchinskaya¹, A.F. Shakhbazov²

¹ Clinical Hospital of the Department for Presidential Affairs of the Russian Federation

² S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex, Moscow
atolchinskaya@mail.ru

The paper reports the results of a 15-year follow-up of implantation of the RSP-3 iridovitreal intraocular lens (IVIOL), designed by the authors. The IOL was implanted to 340 patients after they underwent intracapsular cataract extraction because of lens subluxation as part of eye reconstruction surgery, during secondary implantation and replacement of IOL. IVIOL is implanted in such a way as to achieve its double fixation in the eye, preventing possible dislocation of the IOL to the vitreous: 1) through the adhesion of hydrophilic material of IOL to the posterior surface of the iris and the anterior layers of the vitreous, 2) through mechanical attachment of clip fixation type in the pupillary area. High visual acuity (over 0.6) after IVIOL implantation was achieved in 60 to 75% of cases. Complications of the early and the late (up to 15 years) postoperative periods are rare (5.9%), which is comparable with the results of previous studies of artiphakia with intracapsular fixation. Indications and counterindications for IVIOL implantations in cases of lens capsule defects have been determined.

Key words: Artiphakia, iridovitreal IOL, lens capsule.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:25–29

Формирование макулы у детей с ретинопатией недоношенных по данным оптической когерентной томографии

Л.А. Катаргина, Я.Л. Рудницкая, Л.В. Коголева, Д.И. Рябцев

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России

Изучено состояние макулярной зоны у 53 недоношенных детей (62 глаза) в возрасте от 2 мес до 3 лет с благоприятными степенями ретинопатии недоношенных (РН) по данным оптической когерентной томографии и фоторегистрации глазного дна. Установлены широкие вариации показателей центральной толщины сетчатки в фовеа (ЦТФ) и макулярного объема (МО) во всех возрастных группах с тенденцией к увеличению МО и уменьшению средней ЦТФ по мере «взросления» пациентов ($p < 0,05$). Установлено, что с возрастом уменьшается число глаз с отсутствием фовеолярной депрессии (с 93% в 6 мес до 35% в 25–36 мес). Выявлено «запаздывание» в формировании макулы у большинства недоношенных детей с РН, что проявляется отсутствием фовеолярной депрессии у 93% детей в возрасте до 6 мес и у 71% — в возрасте 6–12 мес. На процесс формирования макулы при РН влияет комплекс факторов: гестационный возраст при рождении, степень РН и профилактическое лечение (лазерная и/или криокоагуляция сетчатки).

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, оптическая когерентная томография, формирование макулы.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:30–33

Ретинопатия недоношенных (РН) остается одной из основных причин слепоты, слабовидения и нарушений зрения с раннего детства во всех развитых странах мира. Несмотря на успехи в изучении патогенеза, разработку эффективных способов диагностики и лечения РН [14, 15, 19], прогноз исходов заболевания и развития зрения у данной категории детей во многом неясен. Это в значительной мере связано с неопределенным прогнозом формирования сетчатки и зрительного анализатора при столь раннем рождении.

На формирование зрения у таких детей оказывают влияние прежде всего изменения анатомической структуры макулярной области (как первичные, вследствие незавершенного эмбриогенеза сетчатки, так и вторичные, в результате вазопролиферативного процесса при РН) [1–4, 11, 14, 15, 19, 24].

Известно, что формирование макулы начинается с 22 нед гестации и продолжается не только весь период внутриутробного развития, но и в течение первых 4–6 мес постнатального развития. Приблизительно

в сроки с 32 нед гестации начинается процесс миелинизации зрительных путей, завершающийся к 2 годам [12, 23, 25]. Таким образом, недоношенный ребенок рождается не только с незавершенной васкуляризацией сетчатки, что при определенных условиях ведет к развитию РН, но и с несформированной структурой самой сетчатки, ее макулярной зоны. Как происходит этот процесс при преждевременном рождении ребенка и на фоне РН, во многом остается неясным.

В литературе имеются данные о состоянии центральных отделов сетчатки при РН, основанные на результатах различных исследований, но они противоречивы и касаются в основном детей от 3 лет и старше или взрослых, перенесших РН [6, 10, 13, 16–18, 20–22].

Единичные сведения о структурных показателях сетчатки у пациентов с РН по данным оптической когерентной томографии (ОКТ), основанные на обследовании детей от 7 до 15 лет, свидетельствуют о большей толщине сетчатки в центре фовеа по сравнению

Таблица 1. Характеристика детей по срокам гестации и возрасту на момент обследования

Гестационный возраст при рождении	Возраст детей на момент обследования				Всего (число глаз)
	1-я группа (до 6 мес)	2-я группа (7–12 мес)	3-я группа (13–24 мес)	4-я группа (25–36 мес)	
24–26 нед	2	0	0	2	4
27–28 нед	8	9	7	6	30
29–30 нед	1	4	5	8	18
Более 30 нед	2	1	2	4	9
Всего	14	14	14	20	62

с доношенными того же возраста, а также о корреляции между сроками гестации и показателями толщины сетчатки в центральной зоне (тестировались взрослые недоношенные) [5, 6, 8, 9–11, 15].

Исследования структуры сетчатки и ее центральной зоны методом ОКТ у недоношенных детей в раннем возрасте в литературе нам не встретились.

ЦЕЛЬ работы — изучить состояние макулы у детей с РН в раннем возрасте с помощью ОКТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 53 недоношенных ребенка (62 глаза) в возрасте от 2 мес до 3 лет с начальными проявлениями и благоприятными исходами РН 1–4а степени без вовлечения в патологический процесс макулярной области. Из исследования были исключены дети с грубыми деформациями и эктопией макулы, отслойкой сетчатки в центральной зоне. Масса тела при рождении у детей варьировала от 750 до 2450 г (в среднем 1267,6 г). Гестационный возраст на момент рождения колебался от 24 до 34 нед (табл. 1).

По возрасту на момент исследования мы разделили пациентов на 4 группы (см. табл. 1). По степени РН пациенты распределились следующим образом: с I–II степенью РН — 33 глаза (28 детей), с III–IVa степенью РН — 29 глаз (25 детей).

Кроме стандартных методов обследования (визометрия ориентировочная, рефрактометрия, биомикроскопия, бинокулярная обратная офтальмоскопия, ультразвуковое А- и В-сканирование, электрофизиологическое исследование, исследование на педиатрической ретинальной камере Ret Cam), всем пациентам выполнялась ОКТ макулярной зоны с помощью прибора Stratus OCT 3000 (Carl Zeiss Meditec, Inc.). Макулярная зона визуализировалась под контролем видеоизображения глазного дна. Оценка состояния макулярной зоны осуществлялась согласно макулярной карте по программе «Macular thickness map», протокол анализа «Retinal thickness volume». Все исследования проводились в условиях медикаментозного сна (кроме визометрии).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа толщины сетчатки в центре фовеа (ЦТФ) и макулярного объема (МО) в разных возрастных группах представлены в табл. 2.

Установлены широкие вариации показателей ЦТФ и МО во всех возрастных группах. При статистической обработке материала (по Спирману) выявлены

Таблица 2. Морфометрические показатели макулы у детей с РН в разных возрастных группах

Возрастные группы	Средняя ЦТФ, мкм	Средний МО, мм ³
1-я группа (до 6 мес)	205,79±27,64	5,69±0,63
2-я группа (7–12 мес)	209,36±25,49	5,69±0,55
3-я группа (13–24 мес)	211,07±30,62	5,98±0,61
4-я группа (25–36 мес)	198,00±18,24	6,10±0,56

Таблица 3. Показатели ЦМО и МО у детей с разными стадиями РН

Степень РН	Средняя ЦТФ, мкм	Средний МО, мм ³
1-я группа (РН 1–2)	217,14±33,81	6,27±0,84
2-я группа (РН 3–4)	214,63±54,14	6,25±1,67

Таблица 4. Морфометрические показатели макулы у детей с РН с самопроизвольным регрессом и после профилактического лечения

	Количество глаз		Средняя ЦТФ, мкм	Средний МО, мм ³
	абс.	%		
Самопроизвольный регресс	28	45,16	199±51,4	6,12±1,31
После профилактического лечения	34	54,83	210±51,4	5,98±1,31

наличие обратной линейной зависимости между средней толщиной сетчатки в центре фовеа и возрастом детей ($p=0,551$; Spearman's $R=-0,077$), а также прямая линейная зависимость между общим макулярным объемом и возрастом пациентов ($p=0,085$; Spearman's $R=0,22$). По-видимому, это связано с продолжающимся процессом формирования макулярной зоны на протяжении всего сенситивного периода.

При анализе показателей макулярной зоны по данным ОКТ при разных степенях РН достоверных различий не выявлено (табл. 3), однако обращает на себя внимание широкий разброс значений ЦТФ и МО, особенно при 3–4-й степени РН, что связано со значительно более выраженным клиническим полиморфизмом и различной степенью вовлечения в патологический процесс макулярной зоны.

Сравнительный анализ показателей толщины сетчатки в фовеа и среднего макулярного объема на глазах с разными стадиями РН, а также с самопроизвольным и индуцированным регрессом представлен в табл. 3 и 4.

Как видно, толщина сетчатки в центре фовеа и макулярный объем в группе с самопроизвольным регрессом РН ближе по значениям к норме [7, 16],

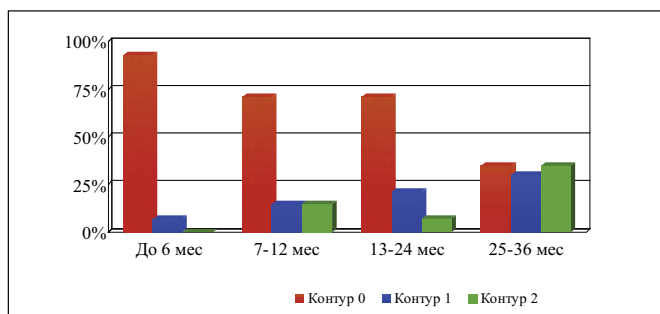


Диаграмма 1. Частота вариантов анатомических контуров макулы в разных возрастных группах.

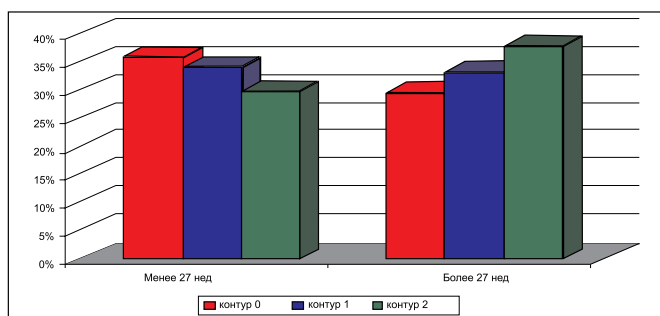


Диаграмма 2. Частота вариантов анатомических контуров у детей с разными сроками гестации.

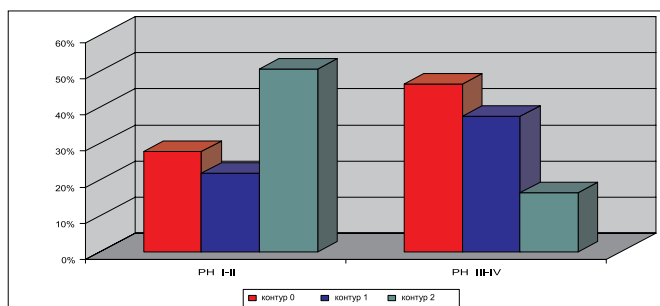


Диаграмма 3. Частота анатомических контуров у детей с разными стадиями РН.

чем эти показатели у детей после профилактического лечения, что может быть объяснено более тяжелым течением РН в группе после профилактического лечения и наличием анатомических изменений в макуле (тракционная деформация, нарушения дифференцировки нейроэпителия).

Более четкое представление об анатомических особенностях макулы дает анализ контура фовеальной депрессии. Для качественной оценки анатомического контура макулы мы условно разделили виды ОКТ-профиля макулярной зоны на 3 варианта:

- 1) с отсутствием фовеальной депрессии (рис. 1);
- 2) со сглаженным контуром фовеальной депрессии (рис. 2);
- 3) с выраженным контуром фовеа (рис. 3).

Анатомический контур определяли визуально по форме фовеальной депрессии. Примеры анатомической структуры контура макулы по данным ОКТ приведены на рис. 1 и 2.

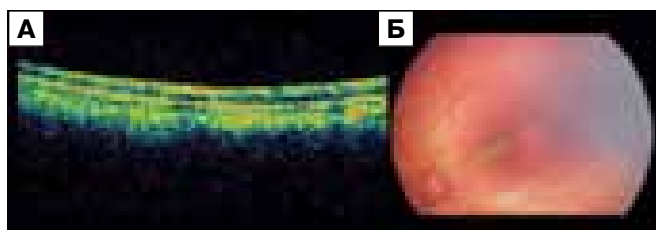


Рис. 1. Фовеальная депрессия отсутствует, анатомический контур «0». А — ОКТ-скан макулы; Б — фотография глазного дна; зеленая линия — положение скана.

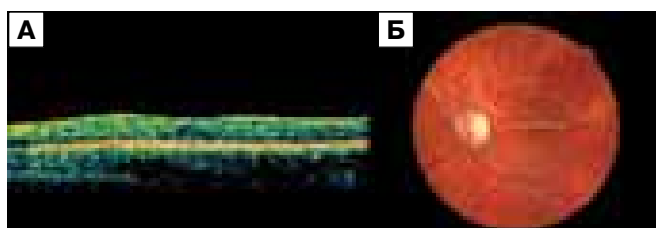


Рис. 2. Фовеальная депрессия сглажена, анатомический контур «1». А — ОКТ-скан макулы; Б — фотография глазного дна; зеленая линия — положение скана.

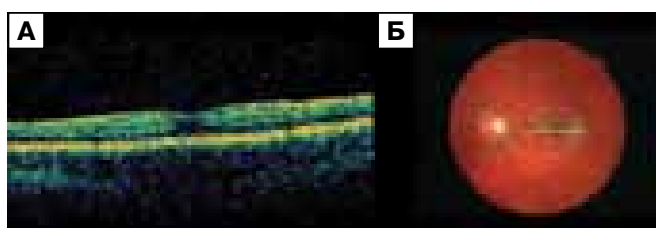


Рис. 3. Фовеальная депрессия выражена, анатомический контур «2». А — ОКТ-скан макулы; Б — фотография глазного дна; зеленая линия — положение скана.

Результаты анализа анатомических контуров макулы в каждой возрастной группе представлены на диаграмме 1.

Установлено, что с возрастом уменьшается число глаз с отсутствием фовеальной депрессии (с 93% в 6 мес до 35% в 25–36 мес), что отражает продолжающийся процесс дифференцировки макулы. Однако нами выявлено отсутствие фовеальной депрессии у 1/3 детей старшего возраста, что свидетельствует о нарушении формирования макулы. Среди них в большинстве случаев отсутствие фовеальной депрессии наблюдалось у детей с гестационным возрастом при рождении менее 27 нед (диаграмма 2).

Высокая частота отсутствия фовеальной депрессии также отмечена при III–IVa степени РН (диаграмма 3) и после профилактического лечения — на 28 из 34 глаз (82%), что связано с более тяжелым течением РН и выраженностью анатомических изменений. Это отражено и на диаграмме 3.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено «запаздывание» формирования макулы у большинства недоношенных детей с РН, что проявляется отсутствием фовеальной депрессии у 93% детей в возрасте до 6 мес и у 71% детей в

возрасте 6–12 мес и другими структурными изменениями.

2. Установлено, что на процесс развития макулы при РН влияет комплекс факторов: гестационный возраст при рождении, степень РН и профилактическое лечение (лазерная и/или криокоагуляция сетчатки).

3. Проведение ОКТ у детей с РН в раннем возрасте имеет важное значение для оценки степени дифференцировки макулярной зоны и выделения группы риска по нарушению развития зрительных функций, для чего необходимо изучение анатомо-функциональных корреляций с целью уточнения зрительного прогноза.

Литература

1. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Избранные лекции по детской офтальмологии. Под ред. Нероева В.В. «ГЭОТАР-Медиа», 2009. С. 27–61.
2. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Патогенез нарушений зрения у детей с ретинопатией недоношенных // Зрительные функции и их коррекция у детей. Руководство для врачей / Под ред. Аветисова С.Э., Кашенко Т.П., Шамшиновой А.М. М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. С. 466–472.
3. Коголева Л.В. Активная ретинопатия недоношенных. Клинические особенности и исходы // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
4. Рудник А.Ю., Сомов Е.Е. Макулярные изменения в отдаленном периоде после хирургического лечения у детей с ранними стадиями активного периода ретинопатии недоношенных // Российская педиатрическая офтальмология. 2009. №3. С. 22–24.
5. Akerblom H., Larsson E., Eriksson U., Holmstrom G. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children // Br J Ophthalmol. 2011. V. 95, N 6. P. 799–803.
6. Baker P.C., Tasman W. Optical coherence tomography imaging of the fovea in retinopathy of prematurity // Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2010. V. 41, N 2. P. 201–206.
7. Chauban D.S., Marshall J. The Interpretation of Optical Coherence Tomography Imaging of the Retina // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999. V. 40. P. 2332–2342.
8. Ecsedy M., Szamosi A., Karko C. et al. A comparison of macular structure imaged by preterm and full-term children // Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2007. V. 48, N 11. P. 5207–5211.
9. Foos R.Y., Silverstein R.N. Peripheral Fundus. System of Ocular Pathology. Atlas and Textbook. 2004, Book B. V. 3. Part 1. P. 765–788.
10. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control // Early Hum Dev., 2008. V. 84, N 2. P. 77–82.
11. Hammer D.X., Iftimia N.V., Ferguson R.D. et al. Foveal fine structure in retinopathy of prematurity: an adaptive optics Fourier domain optical coherence tomography study // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008. V. 49, N 5. P. 2061–2070.
12. Isenberg S.J. Macular development in the premature infant // Am J Ophthalmol. 1986. V. 101, N 1. P. 74–80.
13. Joshi M.M., Trese M.T., Capone A.J. Optical coherence tomography findings in stage 4A retinopathy of prematurity: a theory for visual variability // Ophthalmology. 2006. V. 113. P. 657–660.
14. Matta N., Young D., Boulton R., Mactier H. Survival of extremely preterm infants // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010.
15. Mintz-Hittner H.A., Knight-Nanan D.M., Satriano D.R., Kretzer F.L. A small foveal avascular zone may be an historic mark of prematurity // Ophthalmology. 1999. V. 106, N 7. P. 1409–1413.
16. Mintz-Hittner H.A., O'Malley R.E., Kretzer F.L. Long-term form identification vision after early, closed, lensectomy-vitreotomy for stage 5 retinopathy of prematurity // Ophthalmology. 1997. V. 104, N 3. P. 454–459.
17. Mrugacz M., Antosiuk R., Mrugacz G., Bakunowicz-Lazarczyk A. Macular pigmentary changes as a sequel of retinal hemorrhages in premature infants with retinopathy of prematurity // Early Hum Dev. 2006. V. 82, N 1. P. 39–42.
18. Mulvihill A., Lanigan B., O'Keefe M. Bilateral serous retinal detachments following diode laser treatment for retinopathy of prematurity // Arch Ophthalmol. 2003. V. 121, N 1. P. 129–130.
19. Penfold P.L., Provis J.M., Madigan M.C. et al. Angiogenesis in normal human retinal development: the involvement of astrocytes and macrophages // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1990. V. 228, N 3. P. 255–263.
20. Quinn G.E., Gilbert C., Darlow B.A., Zin A. // Retinopathy of prematurity: an epidemic in the making // Chinese Medical Journal. 2010. V. 123, N 20. P. 2929–2937.
21. Recchia F.M., Recchia C.C. Foveal dysplasia evident by optical coherence tomography in patients with a history of retinopathy of prematurity // Retina. 2007. V. 27. P. 1221–1226.
22. Richter G.M., Williams S.L., Starren J., Fliin J.T., Chiang M.F. Telemedicine for Retinopathy of Prematurity Diagnosis: Evaluation and Challenges // Surv Ophthalmol. 2009. V. 54, N 6. P. 671–685.
23. Soong G.P., Shapiro M., Seiple W., Szlyk J.P. Macular structure and vision of patients with macular heterotropia secondary to retinopathy of prematurity // Retina. 2008. V. 28. P. 1111–1116.
24. Sull C.A. et al. Comparison of spectral/fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macula thickness // Retina. 2010. V. 30. P. 235–245.
25. van Driel D., Provis J.M., Billson F.A. Early differentiation of ganglion, amacrine, bipolar, and Muller cells in the developing fovea of human retina // J Comp Neurol. 1990. V. 291, N 2. P. 203–219.

Macula formation in children with retinopathy of prematurity according to optical coherence tomography

L.A. Katargina, Ya.L. Rudnitskaya, L.V. Kogoleva, D.I. Rjabcev

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
j.rudnitskaya@mail.ru

Macular area status of 53 premature babies (62 eyes) aged 2 months to 3 years with favourable ROP stages as evidenced by OCT data and ocular fundus photography was studied. Foveal thickness (FT) and macular volume (MV) showed broad variation in all age groups. MV tended to increase and FT to decrease with the children's age ($p < 0.05$). The percentage of eyes with no foveal depression reduced with age (93% at 6 months, 71% at 6 to 12 months and 35% at 25–36 months). The absence of foveal depression in most premature babies with ROP testifies to a delay in macular development. The process of macula formation in ROP is influenced by a combination of factors: gestational age at birth, stage of ROP and the particular prophylactic treatment received (laser- and/or cryocoagulation).

Key words: retinopathy of prematurity, optical coherence tomography, OCT, macula formation.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:30–33

Роль ультразвуковой биомикроскопии в оценке состояния переднего отрезка глаза и результатов хирургического лечения детей с врожденными катарактами

Т.Б. Круглова, Л.А. Катаргина, Н.С. Егиян, Е.В. Мазанова, Е.Н. Демченко, Л.Б. Кононов

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России

Представлены результаты использования высокоинформативного и объективного метода визуализации и получения изображения структур переднего отрезка глаза — ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) — для выявления анатомо-морфологических особенностей глаз с различными формами врожденной катаракты у детей. УБМ-метод позволил получить данные о характере помутнения хрусталика, состоянии и положении хрусталика до операции и положении ИОЛ в капсульном мешке после операции, что позволило разработать комплекс объективных критериев, необходимых для выработки хирургической тактики и диагностики ранних и поздних послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: врожденная катаракта, ультразвуковая биомикроскопия, интраокулярная коррекция, микрофтальм, послеоперационные осложнения.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:34–37

Врожденные катаракты (ВК) являются одной из частых причин инвалидности по зрению с детства, встречаясь в 1–15 случаев на 10 000 новорожденных и составляя 9,4–37,3% в структуре слепоты и слабовидения [3, 4]. В связи со значительной частотой патологии и высоким процентом инвалидизации проблема совершенствования методов диагностики и существенного улучшения результатов лечения детей с ВК представляется одной из наиболее актуальных.

Несмотря на применение современных микроинвазивных методов хирургии с использованием тоннельных самогерметизирующихся разрезов и эластичных ИОЛ, существуют определенные трудности в хирургии ВК. Они обусловлены анатомическими особенностями детского глаза, наличием сопутствующих врожденных аномалий (уменьшенные размеры переднего и заднего отделов, ригидный зрачок, гипопластичная радужка, врожденный фиброз задней капсулы), а также высоким риском развития послеоперационных воспалительных реакций, особенно у детей раннего возраста и при удалении вторичных катаракт. Особенности проведения операций и течения послеоперационного периода у детей младшего возраста могут приводить к различным

негативным изменениям анатомии передней и задней камер глаза и, как следствие, к повышению внутриглазного давления (ВГД) [1, 5, 6, 8].

Оптимальным видом коррекции афакии является интраокулярная, создающая условия, наиболее близкие к естественным, что имеет большое значение для нормального физиологического развития глаза ребенка. В то же время возможность ранней имплантации ИОЛ в некоторых случаях при наличии микрокорнеи и микрофтальма трудно оценить на основе данных биомикроскопии. Использование общепринятого комплекса клинических методов обследования у детей с ВК до и после операции не дает полноценную информацию об имеющихся анатомических особенностях иридоцилиарной зоны. Полиморфизм клинических изменений при различных формах ВК делает необходимым поиск объективных критериев диагностики для выбора метода лечения и оценки эффективности уже проведенного хирургического вмешательства. Вошедший в офтальмологическую практику метод ультразвуковой биомикроскопии (УБМ), позволяющий точно, с высокой разрешающей способностью визуализировать структуры переднего отдела глаза, состояния угла передней

камеры (УПК), задней камеры и цилиарного тела, открывает новые возможности визуализации клинико-анатомических характеристик различных форм ВК и оценки результатов экстракции ВК с имплантацией ИОЛ или без нее: характер изменения капсульного мешка, стабильность фиксации и положения ИОЛ в капсульном мешке или в цилиарной борозде, состояние задней капсулы хрусталика и др. [2, 7].

ЦЕЛЬ работы — выявление особенностей строения переднего сегмента и задней камеры глаза у детей с различными формами ВК, а также визуализация и оценка анатомического результата экстракции ВК с имплантацией ИОЛ или без нее при помощи УБМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 42 ребенка (77 глаз) с односторонними (7 детей) и двусторонними (35 детей) формами ВК в возрасте от 3 мес до 10 лет, из них 35 детей (83,3%) — до 1 года. У большинства детей наблюдались атипичные формы ВК (51 глаз, 66,2%). Полные формы ВК выявлены на 14 глазах (18,2%), зонулярные 1-й степени — на 2 глазах (2,6%), зонулярные 2–3-й степени — на 7 (9,1%) и полурассосавшиеся — на 3 глазах (3,9%). У 5 детей с односторонней формой ВК выявлен синдром первичного персистирующего стекловидного тела (ППГСТ). В 5,2% случаев (4 глаза) отмечен микрофтальм 1–3-й степени с уменьшением ПЗО на 1–3 мм.

В зависимости от тактики лечения детей с ВК нами выделены 3 клинические группы: 1-я группа (71 глаз) — дети с ВК до операции, включая 3 глаза (3,9%), где хирургическое вмешательство не проводилось; 2-я группа (5 глаз) — дети после экстракции катаракты без имплантации ИОЛ (афакия); 3-я группа (69 глаз) — дети после экстракции катаракты с имплантацией гибких ИОЛ (Acrysof SA30AL; SN60AT, Alcon) и трехчастных ИОЛ (Acrysof MA60AC, Alcon) оптической силы от 19,0 до 28,0 D (артифакция).

Катаракты удаляли методом факоаспирации с помощью офтальмологической хирургической системы «Мегатрон S3» (Geuder) или методом аспирации-иригации через тоннельные роговичные разрезы с применением одноразовых ножей (Alcon) и вискоэластиков (Provisc, Viscoat). Всем детям перед операцией и в сроки 1–3 мес после нее, кроме стандартного полного комплексного офтальмологического обследования, проведена УБМ при помощи ультразвукового А/В сканнера (Tomey UD-6000, Япония) с высокочастотным датчиком 40 МГц. Учитывая крайне беспокойное и малоcontactное поведение детей младшего возраста, их обследовали в условиях медикаментозного сна.

Ультразвуковое сканирование проводилось в 4 меридианах — 12, 6, 3 и 9 ч с постановкой датчика перпендикулярно к исследуемым структурам: роговице, передней камере, радужке, цилиарному телу, цилиарным отросткам. Визуализировались анатомические структуры переднего отрезка глаза, состояние УПК, задней камеры и цилиарного тела. Оценивались клинико-анатомические характеристики различных форм ВК, а на артифактных глазах — положение ИОЛ в капсульном мешке. Определяли наличие или отсутствие

контакта гаптических элементов ИОЛ со сводом капсульного мешка, контакта экватора капсульной сумки с цилиарными отростками. Акустическая плотность исследуемых структур определялась в процентах от плотности склеры исследуемого глаза (100%), путем последовательного экранирования эхо-сигналов различной плотности до их исчезновения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведение УБМ позволило выявить определенные особенности состояния переднего сегмента глаза и структур задней камеры при различных формах ВК. При зонулярных формах ВК 1-й и 2-й степени в 2,8% случаев выявлялись участки повышения акустической плотности в центральной и парацентральной зонах, преимущественно в кортикальных слоях хрусталика, что соответствует клиническим признакам дисковидного помутнения в центральных отделах хрусталика, сочетающегося с прозрачным ядром. При зонулярных катарактах 3-й степени на 4 глазах (5,6%), помимо более интенсивного, чем при 1-й и 2-й степени, помутнения, в кортикальных слоях и зоне ядра выявлены участки повышенной акустической плотности в приэкваториальной зоне. При атипичных катарактах визуализированы полиморфные участки различной степени акустической плотности, преимущественно в центральных отделах хрусталика. Участки высокой эхоплотности (равной плотности склеры), диагностируемые клинически как «кальцификаты», располагались у большинства детей (37 глаз, 52,1%) в зоне передних кортикальных слоев и капсулы хрусталика. В 19,7% (14 глаз) выявлены участки высокой акустической плотности и неравномерное утолщение задней капсулы. Отмеченное нами утолщение и уплотнение структур задней капсулы хрусталика можно расценивать как явление ее врожденного фиброза (12 глаз, 16,9%) (рис. 1).

УБМ структур УПК позволила выявить анатомические особенности глаз с ВК и полным микрофтальмом. Так, при обследовании детей с нормальными анатомическими параметрами, как по данным гониоскопии, биомикроскопии, так и по результатам ультразвукового сканирования, структуры УПК соответствовали возрастной норме. В то же время на 6 глазах с микрофтальмом на сканограммах визуализировалось неравномерное высокое прикрепление радужки, что является признаком гониодистенеза, а на 4 глазах (5,6%) на отдельных участках отмечены отсутствие ее рельефности и уплощение, которое можно расценить как начальную или выраженную субатрофию радужки, подтвержденную клинически (рис. 2).

При изучении структур задней камеры глаза с полным микрофтальмом после экстракции ВК в 4,2% случаев было выявлено уменьшение объема и площади задней камеры, на 3 глазах (4,2%) отмечена дислокация цилиарного тела кпереди, у 1 ребенка (1,4%) — его уменьшение в размере (гипоплазия).

УБМ проведена через 1–3 мес после экстракции ВК без имплантации ИОЛ. На 3 из 5 афакичных глаз выявлены выраженные пролиферативные изменения в виде шварто- и мембранообразования в передних отделах

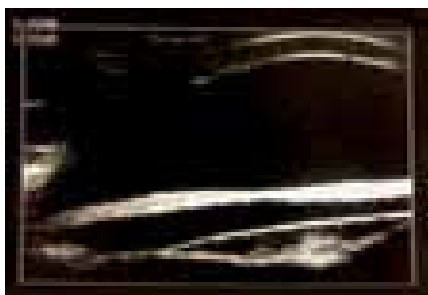


Рис. 1. Врожденный фиброз задней капсулы.

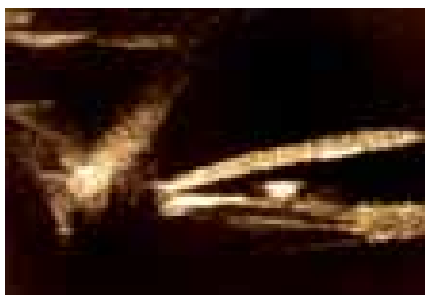


Рис. 2. Гониодисгенез и атипичная врожденная катаракта.

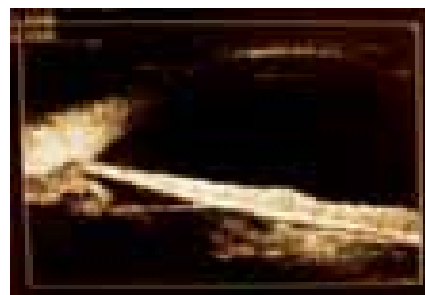


Рис. 3. Афакия. Шварты в переднем отделе стекловидного тела.



Рис. 4. Афакия. Грыжа стекловидного тела. Пролиферативные мембраны за радужкой.



Рис. 5. Правильное положение ИОЛ в капсульном мешке.



Рис. 6. Положение ИОЛ в цилиарной борозде.

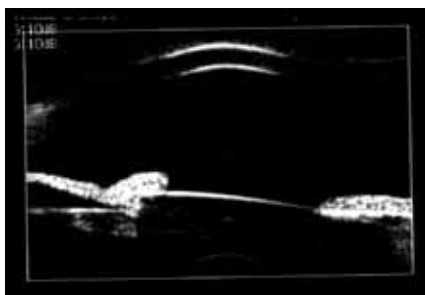


Рис. 7. Синдром «захвата зрачка» оптической частью ИОЛ.

стекловидного тела (рис. 3). На 4 глазах обнаружены иридокорнеальные сращения с дислокацией верхнего края зрачка и закрытие угла в верхнем сегменте. Локальные сращения, не деформирующие радужку и прикрывающие УПК только в зоне послеоперационного рубца, выявлены на 3 глазах. Профиль радужки был волнистым на 4 глазах, на 2 глазах отмечено выбухание радужки кпереди, которое было обусловлено наличием за радужкой скоплений масс повышенной плотности (остаточные или регенераторные хрусталиковые массы) или аэзогенных полостей. Регенераторные хрусталиковые массы выявлены на 4 глазах. В 1 случае наблюдалась грыжа стекловидного тела (рис. 4). У 2 детей отмечены плоскостные задние синехии между утолщенной радужкой и гиперэхогенной передней поверхностью стекловидного тела.

Применение УБМ дало нам возможность осуществить акустический контроль местоположения заднекамерных ИОЛ. УБМ проведена через 1–3 мес после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ у 37 детей (69 глаз). В 97% случаев (67 глаз) установлено анатомиче-

чески правильное положение ИОЛ в капсульном мешке (рис. 5).

У всех детей младшего возраста отмечены контакт гаптики ИОЛ со сводом капсульного мешка и ее упор в цилиарные отростки, что можно объяснить возрастными анатомическими параметрами растущего глаза ребенка (рис. 6). Задняя капсула хрусталика, не визуализированная на сканограммах до операции на 19 глазах (27,5%), расценивалась нами как прозрачная. При повторном обследовании через 1–3 мес у большинства детей с первично прозрачной задней капсулой хрусталика (15 глаз, 78,9%) она визуализировалась на всем протяжении с преимущественным уплотнением в экваториальной зоне. В дальнейшем при наблюдении в динамике у всех детей отмечен утолщенный профиль задней капсулы с элементами повышенной акустической плотности, что клинически диагностировалось как развитие вторичной катаракты различной степени выраженности.

На 11 глазах с выявленным до хирургического вмешательства врожденным фиброзом задней капсулы при наблюдении в динамике сохранялись утолщение и уплотнение ее структур, что потребовало интраоперационного заднего капсулорексиса или проведения отсроченного ИАГ лазерного вмешательства.

На 15 глазах (21,7%) с преципитатами на поверхности ИОЛ, свидетельствующими о наличии воспалительного процесса, при проведении УБМ выявлены фиксация ИОЛ в цилиарной борозде, уменьшение объема задней камеры, контакт передней поверхности цилиарного тела с гаптической частью ИОЛ, что, возможно, провоцировало течение вялотекущего воспалительного процесса, купированного медикаментозно.

У 2 детей в отдаленном периоде обнаружен синдром «захвата зрачка» (рис. 7), клиническими проявлениями которого были формирование иридо-капсулярных сращений и частичная дислокация оптической части ИОЛ в переднюю камеру с прогрессированием процесса в динамике. Проведение УБМ у таких детей позволило визуализировать локализацию и протяженность

контакта оптической части ИОЛ и радужки, задних синехий и выраженность пролиферативных мембран и шварт в задней камере глаза. Выявляли более выраженные плоскостные сращения стромы радужки с задней капсулой хрусталика, дислокацию и утолщение цилиарного тела. Отмечены также неоднородное уплотнение и утолщение задней капсулы, сращенной с элементами передней капсулы хрусталика и передними слоями стекловидного тела.

Таким образом, полученные при помощи УБМ данные о характере помутнения хрусталика, состоянии цинновых связок и положении хрусталика (наличие сублюксации) до операции и положении ИОЛ в капсульном мешке после операции позволили получить комплекс объективных критериев, необходимых для выработки хирургической тактики и диагностики причин развития ранних и поздних осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Использование УБМ в комплексном диагностическом обследовании детей с ВК дает возможность визуализировать состояние структур передней и задней камер глаза до и после экстракции ВК с имплантацией ИОЛ или без нее.

2. УБМ позволяет диагностировать не доступные световой биомикроскопии возрастные клинко-анатомические особенности различных форм ВК и выбрать оптимальную хирургическую тактику при экстракции катаракты.

3. Установлены особенности акустической картины переднего сегмента глаза при ВК, сочетающихся с микрофтальмом (неравномерное прикрепление радужки, уплощение и уменьшение ее рельефности на всем протяжении, патологическое изменение структуры,

размеров и положения цилиарного тела и его отростков, уменьшение пространства задней камеры), которые могут быть причиной нарушения гидродинамики и развития в дальнейшем глаукоматозного процесса.

4. Комплекс объективных данных, полученных нами при проведении УБМ у детей с различными формами ВК до и после экстракции, позволяет выбрать оптимальную хирургическую тактику, прогнозировать, своевременно выявлять осложнения и проводить их патогенетически ориентированное лечение в процессе динамического наблюдения.

Литература

1. Боброва Н.Ф., Жеков А.К. Результаты первичной имплантации ИОЛ у детей раннего возраста (1–24 мес) с врожденными катарактами // Современная микрохирургия детских катаракт: Сб. научн. статей. Одесса, 2007. С. 24–26.
2. Егорова Э.В., Морозова Т.А., Узуянов Д.Г., Полянская Е.Г. Изменения капсульной сумки после фактоэмульсификации осложненной катаракты на фоне псевдоэкзофолиативного синдрома с имплантацией различных моделей ИОЛ по данным ультразвуковой биомикроскопии. Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии-2009. Сб. науч. статей. ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза». М., 2009. 424 с.
3. Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота, слабовидение и инвалидность по зрению в Российской Федерации // Матер. Российского межрегионального симпозиума «Ликвидация устранимой слепоты: всемирная инициатива ВОЗ». 22–23 апреля 2003 г., Уфа. М., 2003. С. 38–42.
4. Хватова А.В. Состояние и современные аспекты детской офтальмологии // Матер. научно-практич. конф. «Детская офтальмология. Итоги и перспективы». 21–23 ноября 2006 г. М., 2006. С. 11–23.
5. Хватова А.В., Круглова Т.Б., Кононов Л.Б., Егян Н.С. Наш опыт первичной имплантации гибких ИОЛ у детей младшего возраста с врожденными катарактами // Детская офтальмология. Итоги и перспективы. Сб. науч. статей. М., 2006. С. 68–70.
6. Cakmak S.S., Caka I., Unlu M.K. et al. Surgical technique and postoperative complications in congenital cataract surgery // Med Sci Monit. 2006. 12, N 1. P. 31–35.
7. Pavlin C.J., Harasiewicz K., Sherar M., Foster S. Clinical use of ultrasound biomicroscopy // Ophthalmology. 1991. V. 98. P. 287–295.
8. Vasavada A.R., Trivedi R.H., Nath V.C. Visual axis opacification after AcrySof intraocular lens implantation in children // J. Cataract Refract Surg. 2004. 30, N 5. P. 1073–1081.

The role of ultrasound biomicroscopy in the assessment of anterior segment of the eye and the results of surgical treatment of children with congenital cataracts

T.B. Kruglova, L.A. Katargina, N.S. Egian, E.V. Mazanova, E.N. Demchenko, L.B. Kononov

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
dho@igb.ru

Ultrasound biomicroscopy (UBM) was used to identify anatomical and morphological features of eyes with different forms of congenital cataract in children. This technique proved to be highly informative and objective in imaging the structures of the anterior eye segment as it helped identify the cataract opacity character, the condition and exact position of the lens before surgery and IOL position in the capsular bag after surgery. As a result, a set of objective criteria could be proposed for the selection of surgical tactics and diagnosis of early and late complications.

Key words: congenital cataracts, ultrasound biomicroscopy, intraocular correction, microphthalmia, postoperative complications.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:34–37

О роли исследования осмолярности слезной жидкости в диагностике синдрома «сухого глаза» и оценке эффективности лечебных мероприятий

Е.С. Леонова¹, Е.В. Щекотов¹, А.А. Лихачева¹, Е.А. Лапина¹, П.А. Лебедев²

¹ Междорожный реабилитационный центр микрохирургии глаза НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Горький ОАО «РЖД», Нижний Новгород

² Междорожный центр микрохирургии глаза НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск ОАО «РЖД», Новосибирск

В работе исследован уровень осмолярности слезной жидкости 48 пациентов с симптомами синдрома «сухого глаза» (ССГ) с помощью прибора TearLab Osmolarity System. Показано, что этот параметр является дополнительным объективным критерием не только степени выраженности ССГ, но и эффективности проводимого лечения — слезозаместительной терапии и мероприятий, направленных на улучшение общего гомеостаза организма.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», осмолярность слезной жидкости, препараты искусственной слезы, групповая профилактика осложнений.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:38–41

Синдром «сухого глаза» (ССГ) по праву считается болезнью цивилизации. Однако в структуре регистрируемой офтальмологической заболеваемости по данным обращаемости в поликлиники доля данной патологии крайне мала. Значительно чаще встречаются случаи, зафиксированные как различные виды конъюнктивитов и блефароконъюнктивитов. Между тем ССГ, характеризующийся обилием субъективных признаков ксероза на фоне относительно скудной объективной симптоматики, зачастую протекает под маской именно конъюнктивитов [1]. ССГ не только ухудшает качество жизни, особенно лиц трудоспособного возраста, ведущих активный образ жизни, но и способствует снижению в ряде случаев их профессиональной надежности (например, водителей транспортных средств), а также может служить причиной тяжелых ксеротических изменений роговицы. В связи с этим весьма актуальными являются внедрение информативных методик выявления ССГ и оптимизация способов его лечения.

В настоящее время значительную проблему составляет появление новых этиологических форм ССГ, который раньше отождествлялся в основном

с синдромом Сьегрена [2, 4]. В классическом варианте синдром Сьегрена (синдром «сухого кератоконъюнктивита») — это системное заболевание с секреторной недостаточностью всех желез наружной секреции, но преимущественно слезных и слюнных, часто сочетающееся с такими аутоиммунными заболеваниями, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, имеет хронический рецидивирующий характер и поражает преимущественно женщин в пред- и климактерический период. Лечение данного заболевания комплексное, включает подавление гипоакримии, восстановление секреции слезных желез, регенерацию эпителия роговицы и конъюнктивы, постоянное использование искусственных заменителей слезы или хирургических методов.

Новые этиологические формы ССГ обусловлены возрастающим воздействием внешних факторов на состав и количество слезной жидкости. Причинами развития ССГ в настоящее время могут быть интенсивная зрительная нагрузка при чтении и работе за компьютером, выраженная загрязненность воздуха больших городов и производственных помещений, постоянно действующее на рабочем месте электро-

магнитное излучение, кондиционированный или сухой воздух, ношение контактных линз, неправильное питание с недостаточным количеством витаминов, заболевания желудочно-кишечного тракта и др. Из-за массовости и повсеместности воздействия перечисленных факторов синдром стал одной из самых частых причин обращения к офтальмологу [2, 5].

Лечение ССГ, обусловленного современными факторами повседневной жизни, всегда индивидуально. Одним из наиболее ответственных шагов в построении индивидуальной схемы терапии данного заболевания является качественное обследование пациента, определение приоритетного этиопатогенетического фактора.

Клинические проявления синдрома достаточно разнообразны и складываются из суммы различных признаков как субъективного, так и объективного характера. Помимо сбора и анализа жалоб, характеризующих субъективную выраженность ССГ, в арсенале врача-офтальмолога до недавнего времени были методы исследования стабильности слезной пленки и состояния слезопродукции. Наиболее распространенными методами исследования стабильности слезной пленки являются проба по Норну (с 0,1% раствором флюоресцеина) и тиаскопия (прибором TearScore plus). Исследование слезопродукции в основном заключается в ориентировочной оценке количества слезы по высоте слезного мениска, исследовании суммарной слезопродукции (проба по Ширмеру-I) и исследовании основной слезопродукции (проба по Ширмеру-II). Однако все перечисленные выше методы позволяют дать только качественную оценку выраженности ССГ либо недостаточно объективны.

Новым подходом к диагностике ССГ является оценка осмолярности слезной жидкости. Данная задача эффективно решается с помощью прибора TearLab Osmolarity System (TearLab Corp., США), в котором используется инновационная технология в диагностике ССГ *in vitro* «лаборатория на микросхеме», позволяющая получить анализ осмолярности, тем самым оценить качество слезной пленки и объективно определить степень выраженности ССГ [3]. Методика измерения осмолярности слезы безопасна, неинвазивна, для анализа требуется менее 50 нл слезной жидкости, система автоматически оценивает осмолярность слезной жидкости менее чем за 30 с.

Исследование осмолярности слезной жидкости с помощью прибора TearLab Osmolarity System проводилось при оказании амбулаторной консультативно-диагностической помощи пациентам с жалобами, характерными для состояний, сопровождающихся нарушением слезопродукции — сухость в глазах, усталость, замедленное мигание, повышенное слезотечение и др. В зарубежной практике методика определения осмолярности слезной жидкости с помощью прибора TearLab Osmolarity System зарекомендовала себя как доступная и эффективная процедура скрининговой объективной диагностики ССГ.

ЦЕЛЬЮ проведенной работы стало исследование уровня осмолярности слезной жидкости для контроля терапии ССГ и обоснования индивидуального выбора искусственных заменителей слезы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 48 пациентов с невысокой степенью выраженности субъективных специфических и косвенных микропризнаков роговично-конъюнктивального ксероза [1].

Сформированы 3 группы пациентов. 1-й группе пациентов — 18 человек (38% мужчин, 62% женщин) — был назначен консервантсодержащий препарат на основе гидроксипропилгуара, полиэтиленгликоля и пропиленгликоля (Систейн ультра), 2-й группе — 20 человек (33% мужчин, 67% женщин) — бесконсервантное средство на основе гиалуроновой кислоты (Хилабак). Оба препарата инстиллировались 2 раза в день в течение 2 нед. 3-я группа — 10 человек (20% мужчин, 80% женщин) — проходила курс общих (массаж шейно-воротниковой зоны) и местных процедур (магнитотерапия, электро- и лазерстимуляция, компьютерная офтальмологическая релаксация), направленных на улучшение регионального и местного кровоснабжения, прежде всего капиллярного, на стимуляцию обменных процессов в зоне глазного яблока и орбиты. Продолжительность лечения также составила 2 нед. Дополнительно пациентам данной группы было рекомендовано придерживаться общепринятых правил здорового питания: ограничение раздражающей (жареной, острой, копченой) и жирной пищи, дробное частое питание, увеличение в рационе количества овощей, включение круп (каш), правильный питьевой режим: по 200–250 мл воды не менее 5 раз в день. Важно заметить, что пациенты данной группы не закапывали ни один из препаратов искусственной слезы. Средний возраст обследованных в 1-й группе составил $57,4 \pm 16,5$ года, во 2-й — $57,9 \pm 13,0$ года, в 3-й — $51,4 \pm 11,2$ года.

До исследования у всех пациентов выяснялись субъективные жалобы, проводилась проба по Ширмеру-I и определялась осмолярность слезной жидкости. Через сутки после полной отмены лечения те же тесты проводились с целью оценки полученного результата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До лечения доля от максимальной выраженности субъективных жалоб, принятой за 1,0, в 1-й группе составила 0,45, во 2-й — 0,40, в 3-й — 0,45. После проводимых мероприятий доля от максимальной выраженности субъективных жалоб составляла соответственно 0,35, 0,20 и 0,15. На чувство дискомфорта разной степени при закапывании капель пожаловались 5 человек 1-й группы, что заставило трех из них отказаться от последующих инстилляций данного препарата. В группе пациентов, применяющих бесконсервантный препарат на основе гиалуроновой

кислоты, жалоб на неприятные ощущения в глазах после закапывания не отмечено.

Проба по Ширмеру-1 до лечения в 1-й группе была равна $5,39 \pm 2,67$ мм, во 2-й группе — $5,15 \pm 2,94$ мм, в 3-й группе — $5,27 \pm 2,46$ мм, после лечения — соответственно $5,33 \pm 2,05$, $5,25 \pm 2,09$ и $6,24 \pm 2,12$ мм.

Осмолярность слезной жидкости, рассчитанная прибором TearLab Osmolarity System до и после терапии, в 1-й группе составила $334,94 \pm 16,56$ и $348,89 \pm 14,69$ мОсм/л, во 2-й группе — $330,50 \pm 14,33$ и $346,05 \pm 11,53$ мОсм/л, в 3-й группе — $313,80 \pm 7,63$ и $307,90 \pm 11,80$ мОсм/л соответственно (норма 275–316 мОсм/л).

ОБСУЖДЕНИЕ

Использованные в исследовании препараты «искусственной слезы» снижают субъективную выраженность основных симптомов ССГ, заметно не влияют на показатели суммарной слезопродукции (проба по Ширмеру-1), однако и это явилось самым непрогнозируемым результатом исследования, повышают осмолярность слезной жидкости, что было зафиксировано через сутки после полной отмены инстилляций.

При этом в литературе приведено отечественное исследование, в котором назначение препарата на основе гиалуроновой кислоты с минимальным количеством «летучего» консерванта (препарат «Оксиал») привело к снижению осмолярности слезной жидкости: группу исследования составили 10 человек после антиглаукомных операций, закапывавших, кроме «искусственной слезы», ряд других препаратов, традиционно назначаемых в послеоперационном периоде.

По-видимому, полученные в ходе двух независимых исследований разногласия можно объяснить малой выборкой, коротким сроком наблюдения, как в нашем случае, так и в эксперименте других авторов [6], а также разным дизайном проведенных исследований.

В то же время применение комплекса физиотерапевтических процедур, оптимизация питьевого режима, характера и режима питания, отдыха и физической активности, по возможности элиминация (или уменьшение воздействия) вредных факторов окружающей среды (3-я группа) наряду со значительным уменьшением степени выраженности субъективных признаков синдрома привели к снижению осмолярности слезной жидкости. Данный эффект может быть следствием улучшения гомеостаза организма, региональной и местной микроциркуляции, в том числе в области основной и добавочных слезных желез, и связанным с этим улучшением процесса слезообразования, а также, вероятно, и с улучшением качества транссудата плазмы крови, составляющего значительную часть слезной жидкости.

Таким образом, создание предпочтительной поведенческой модели у пациентов 3-й группы и

результат, полученный после комплексного корригирующего лечения, в очередной раз показывают роль здорового образа жизни и сбалансированных производственно-бытовых условий в снижении и устранении симптомов ССГ.

Однако в большинстве случаев заболевания именно слезозаменители играют важнейшую роль в создании субъективного зрительного комфорта и предупреждении возможных осложнений. Учитывая выявленное повышение осмолярности слезной жидкости при регулярном использовании увлажняющих препаратов, их назначение в плановом порядке (регулярно, по схеме, несколько раз в день) обосновано при наличии именно объективных (специфических и/или косвенных) признаков роговично-конъюнктивального ксероза, таких как уменьшение или отсутствие у краев век слезных менисков, конъюнктивального отделяемого в виде слизистых «нитей», эпителиальных нитей на роговице, медленного «разлипания» тарзальной и бульбарной конъюнктивы при оттягивании нижнего века, а также при локальном отеке бульбарной конъюнктивы, «вялой» гиперемии конъюнктивы, наличии включений, «загрязняющих» слезную пленку, изменений эпителия роговицы дегенеративного характера. В таких случаях выбор препарата определяется преимущественно субъективным комфортом во время и после его инстилляций, что во многом связано с наличием в составе ряда препаратов консервирующих сред. Исходя из анализа динамики субъективных жалоб, полученных в ходе проведенного исследования, и данных литературы, предпочтительными в таких ситуациях являются препараты на основе гиалуроновой кислоты.

При наличии преимущественно субъективных признаков роговично-конъюнктивального ксероза применение препаратов «искусственной слезы» должно иметь разовый характер («по необходимости»), т.е. кратность закапывания лекарственного средства определяется потребностями самого человека в снятии неприятных ощущений в глазах на текущий момент. Как правило, в большинстве таких «легких» случаев достаточно одного, реже двукратного закапывания в сутки для достижения приемлемого субъективного комфорта. В таких довольно частых ситуациях, наиболее характерных для лиц более молодого возраста, занятых, мобильных, режим инстилляций препарата «по необходимости» влечет за собой приоритет в удобстве применения препарата (не вспоминать о необходимости частой замены флакона) и экономической рациональности в выборе увлажняющих глазных капель (наряду с достаточным субъективным комфортом). Назначение дорогостоящего препарата с коротким сроком годности после вскрытия флакона экономически нерационально, так как при закапывании 1–2 капель в сутки полностью израсходовать препарат до истечения срока его годности не представляется возможным. Именно

в этой группе пациентов наиболее эффективными могут оказаться меры для достижения здорового образа жизни, что позволит снизить необходимость в слезозаместительной терапии.

С другой стороны, при проведении групповых лечебно-профилактических мероприятий у определенного контингента работников с производственно-обусловленным ССГ (например, у машинистов локомотивов железнодорожного транспорта), а также в офтальмологических стационарах на выбор препарата влияют в первую очередь научно-доказанный высокий уровень комфортной переносимости лечебного средства и минимальный риск возможных побочных эффектов при его использовании. При сопоставимых ценах исследованных препаратов в ситуации группового применения не имеет значения срок годности лекарства после вскрытия флакона, так как расходование средства в больших контингентах пользователей всегда происходит в пределах этого срока и выигрыша в экономическом эффекте при применении увлажняющих капель с консервантами не будет. Соответственно максимально обоснованным в «массовых» (групповых) случаях применения является выбор препаратов на основе гиалуроновой кислоты.

ВЫВОДЫ

1. Показатель осмолярности слезной жидкости, оцененный с помощью прибора TearLab Osmolarity System, — дополнительный объективный критерий не только степени выраженности ССГ, но и эффективности проводимого лечения — слезозаместительной терапии и этиопатогенетических мероприятий.

2. Неоднократное в течение суток закапывание слезозамещающих лекарственных средств приводит к повышению осмолярности собственной слезы.

3. Применение бесконсервантных препаратов на основе гиалуроновой кислоты наиболее целесо-

образно в случаях наличия у больного объективных (специфических и/или косвенных) признаков роговично-конъюнктивального ксероза, а также при проведении групповых лечебно-профилактических мероприятий у определенного контингента работников с производственно-обусловленным ССГ (например, у машинистов железнодорожного транспорта) и в офтальмологических стационарах.

4. Назначение содержащих консервант заменителей слезы, в частности препарата на основе гидроксипропилгуара, полиэтиленгликоля и пропиленгликоля, с точки зрения экономической целесообразности обосновано при наличии преимущественно субъективных признаков роговично-конъюнктивального ксероза, когда препарат «искусственной слезы» применяется только по субъективно-воспринимаемой «необходимости».

5. Применение слезозамещающих препаратов во всех случаях целесообразно сочетать с мероприятиями, направленными на улучшение региональной и местной микроциркуляции, общего гомеостаза организма, на достижение здорового образа жизни.

Литература

1. Бржеский В.В., Астахов Ю.С., Кузнецова Н.Ю. Заболевания слезного аппарата: пособие для практикующих врачей. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: «Изд-во Н-Л», 2009. 108 с.
2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Синдром «сухого глаза»: современные аспекты диагностики и лечения // Синдром сухого глаза. 2002. №1. С. 3–9.
3. Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Диагностика «сухого глаза» с помощью прибора для определения осмолярности слезной жидкости. Сб. трудов III Российского Общенационального офтальмологического форума. М., 2010. Т. 2. С. 51–55.
4. Сомов Е.Е., Бржеский В.В. Краткое руководство по обследованию и лечению больных с синдромом «сухого глаза» (Руководство для врачей). СПб., 2003. С. 3.
5. Sendeca M., Baryluk A., Polz-Dacewicz M. et al. Prevalence and risk factors of the dry eye syndrome // Przegl. Epidemiol. 2004. V. 58, N 1. P. 227–233.
6. <http://www.eyenews.ru/news.php?id=1292&glaukoma=d8fb303e2f05ec00ac4b669bbcf4f654>.

The role of tear fluid osmolarity research in the diagnosis of the dry eye syndrome and the effectiveness evaluation of remedial measures

E.S. Leonova¹, E.V. Shekotov¹, A.A. Likhacheva¹, E.L. Lapina¹, P.A. Lebedev²

¹ Interrailway Rehabilitation Center for Eye Microsurgery, Railway Clinical Hospital at the Gorky Station, OAO RZhD, Nizhni Novgorod

² Interrailway Center for Eye Microsurgery, Railway Clinical Hospital at the Novosibirsk Station, OAO RZhD, Novosibirsk
esleonova@rambler.ru

Tear fluid osmolarity ($T(osm)$) levels in 48 patients with dry eye syndrome (DES) was studied using the TearLab Osmolarity System. It was shown that $T(osm)$ level is an additional objective criterion for the evaluation of DES severity and treatment efficiency (tear substitutive therapy; general therapy/rehabilitation).

Key words: dry eye syndrome, tear fluid osmolarity, artificial tears, population-based prophylaxis of complications.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:38–41

Оценка инновационного метода экспресс-диагностики аденовирусных заболеваний глаз с применением RPS Аденодетектора

Ю.Ф. Майчук, Е.В. Яни

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России

Исследована результативность экспресс-диагностики в ранних случаях аденовирусных заболеваний глаз с применением RPS Аденодетектора. Применение RPS Аденодетектора в первые 3 дня заболевания позволило выявить антиген аденовируса в пробе слезы в 94,4%, что соответствует зарубежным исследованиям и превышает результативность признанных в мире эталонных методов диагностики — иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакции.

Ключевые слова: аденовирусные заболевания глаз, экспресс-диагностика, RPS Аденодетектор.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:42–45

Аденовирусные заболевания глаз являются серьезной проблемой практической офтальмологии. В последнее время отмечены утяжеление острого течения заболевания, появление все большего числа гиперэргических форм, удлинение продолжительности воспалительного периода и тяжелые осложнения: спайки конъюнктивы, стойкие помутнения роговицы с понижением зрения, развитием упорного вторичного «сухого глаза» [3–5, 9]. Это и определяет высокую медико-социальную значимость выявления аденовирусных офтальмоинфекций на ранних этапах заболевания [1, 2, 5, 9].

Под термином «аденовирусная офтальмоинфекция» (АОИ) мы подразумеваем аденовирусный конъюнктивит, эпидемический кератоконъюнктивит и гиперэргический аденовирусный конъюнктивит. Последний может развиваться на фоне как первой, так и второй клинической формы. Сведения о распространенности АОИ практически не обсуждаются в печати, предполагается, что АОИ составляет большую часть воспалительных заболеваний глаз, рост которых отмечен в последние годы. В докладе на IX съезде офтальмологов России В.В. Нероев подчеркнул, что за офтальмологической помощью обращается каждый второй гражданин России [8]. Можно предположить на этом основании, что расчетное число больных с поражением глазной поверхности

достигает 18 млн, в том числе с конъюнктивитами — 12 млн больных в год [6]. Острые конъюнктивиты являются одной из главных причин временной нетрудоспособности вследствие заболеваний глаз.

Хотя эпидемиология глазных вспышек аденовирусной инфекции давно изучена [1], главное место по-прежнему занимает передача инфекции контактным путем: через загрязненные руки, глазные инструменты, приборы и глазные капли. Несмотря на принимаемые меры профилактики, тревожной остается такая цифра — более 70% заражений происходит в медицинских учреждениях офтальмологического профиля [5]. Группу высокого риска составляют послеоперационные пациенты и больные, которым проводились контактные исследования (тонометрия, ультразвуковое исследование и др.). Учитывая данный показатель, особенно важно предотвратить распространение инфекции, т.е. как можно раньше дифференцировать пациентов с так называемым «красным глазом». В таких случаях опасно как пропустить АОИ, так и ее «гипердиагностировать», в результате чего больному могут отказать в необходимой помощи. Следует учитывать также, что передача инфекции возможна в инкубационном или в начальном периоде в случае недостаточно выраженной клинической картины заболевания. В связи с этим особое значение приобретает ранняя и достоверная диагностика АОИ.

Современная диагностика АОИ включает метод выделения вируса в тканевых культурах (из-за сложности проводится только в научных исследованиях), метод полимеразной цепной реакции (ПЦР, в нашей стране используется редко) и метод иммунофлюоресценции (ИФ), при котором исследуется соскоб с конъюнктивы век. Эти методы требуют специального дорогостоящего оборудования, высококвалифицированных специалистов, выполнение исследований занимает достаточно долгое время. К недостаткам ИФ также следует отнести субъективность оценки [3].

В связи с этим поиск новых методов экспресс-диагностики АОИ на самых ранних стадиях развития заболевания приобретает приоритетное значение.

Инновационным прорывом в диагностике АОИ являются иммунохроматографические методы экспресс-диагностики. В обзорной статье Ю.Ф. Майчука и О.В. Зайцевой [7] показаны возможности и преимущества RPS (Rapid Pathogen Screening) Аденодетектора (США) — тест-системы для экспресс-диагностики АОИ. Метод отличается быстротой получения ответа (10 мин), простотой выполнения и учета результатов, может применяться в кабинете окулиста, исследование не требует специальной аппаратуры, результаты определяются визуально.

Наши первые исследования показали, что RPS Аденодетектор обеспечивает быструю и надежную специфическую диагностику аденовирусных конъюнктивитов в кабинете врача-окулиста [6], что и послужило основанием к проведению данной работы.

ЦЕЛЬЮ работы явилась оценка результативности и доступности выполнения инновационного метода с использованием RPS Аденодетектора для ранней диагностики аденовирусной офтальмоинфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 36 больных (23 женщины, 13 мужчин) в возрасте от 18 до 63 лет, обратившихся в консультативный кабинет острых воспалительных заболеваний глаз с подозрением на АОИ по анамнезу заболевания и по клиническим данным. Сроки заболевания колебались от 1 до 3 дней (в среднем 2,8 дня). Пациенты не получали предварительного лечения.

По клинической картине поражения глаз распределились следующим образом: аденовирусный конъюнктивит — 9 (рис. 1), эпидемический кератоконъюнктивит — 16 (рис. 2), гиперэргический аденовирусный конъюнктивит — 11 (рис. 3).

Для экспресс-диагностики АОИ использовали тест-систему RPS Аденодетектор, предоставленную компанией «Трейдомед Инвест» (Москва).

Техника взятия материала от больного и анализ просты. RPS Аденодетектор состоит из двух частей: коллектора для материала (пластиковой пластинки с адсорбирующим материалом на одном конце) и пластиковой кассеты, в которой проводится анализ методом латеральной иммунодиффузии (рис. 4). После взятия материала (слезной жидкости) из нижнего свода коллектор помещается в специальное окно в пластиковой кассете. Удлиненную адсорбирующую часть кассеты погружают в буфер на 15 с, затем кассету помещают на горизонтальную поверхность. Внесенный материал движется по имеющейся внутри кассеты мембране и доходит до зон, где зафиксированы антитела к групповому антигену аденовирусов. При наличии в слезе антигена аденовируса происходит его связывание со специфическими антителами, что манифестируется появлением двух красных полос в окне результатов: контрольной полосы (положительный контроль работы тест-системы) и полосы анализа. Реакцию учитывают через 10 мин после внесения материала от больного в кассету. Тест считают положительным при выявлении двух красных полос, в том числе в области контроля.

Исследования проводились окулистом в условиях амбулаторного приема, ответ получали в течение 3 мин в острых случаях и в течение 10 мин в подострых и сомнительных случаях. Метод прост, легко выполним при первичном обследовании врачом или медицинской сестрой. Кассеты для исследования в индивидуальной упаковке хранятся при комнатной температуре и не требуют специальной подготовки для применения.

Лечение назначали в 1-й день сразу после тестирования. Применяли офтальмоферон — стабильные глазные комплексные капли, содержащие человеческий

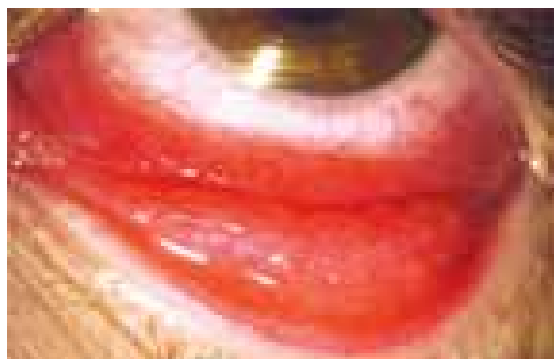


Рис. 1. Аденовирусный конъюнктивит (АВК).



Рис. 2. Эпидемический кератоконъюнктивит (ЭКК).



Рис. 3. Гиперэргический аденовирусный конъюнктивит (ГАК).

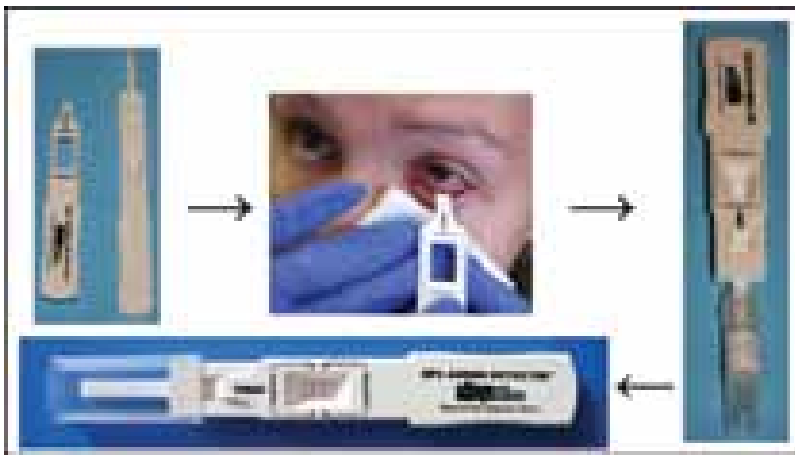


Рис. 4. Аденодетектор RPS.

рекомбинантный интерферон альфа 2b, димедрол, борную кислоту и полимерную основу [5]. Учитывая уникальный лечебный состав офтальмоферона, необходимость в проведении дополнительной противоаллергической или антибактериальной терапии практически отпадала. Закапывали офтальмоферон 6 раз в день в первые 3 дня, затем по клиническому улучшению состояния — 4 раза в день в течение 3 дней, в дальнейшем — 2–3 раза в день. Курс лечения офтальмофероном составлял 10–14 дней.

Экспресс-диагностику с использованием RPS Аденодетектора производили во время первого обследования и через 3 дня лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Использование RPS Аденодетектора при обследовании пациентов, обратившихся в первые 3 дня с острым конъюнктивитом, выявило наличие аденовирусного антигена у 34 из 36 пациентов, т.е. в 94,4%.

Дальнейшие наблюдения подтвердили диагноз у всех 34 больных с положительной реакцией. Напротив, у 2 больных с отрицательной реакцией в дальнейшем клинически аденовирусной инфекции не было выявлено: в одном случае развился аллергический, в другом — лекарственный конъюнктивит.

Повторное обследование пациентов проводили после 3-дневного курса офтальмоферона. На фоне значительного клинического улучшения наблюдали сокращение выявления аденовирусного антигена — до 36%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали, что применение RPS Аденодетектора позволяет выявить антиген аденовируса в первые дни заболевания в 94,4% случаев острых конъюнктивитов с предполагаемой АОИ. Эти результаты соответствуют зарубежным данным. Исследования, проведенные на базе пяти медицинских центров США и Германии, показали, что по сравнению с иммунологическим методом (ИФ) чувствительность RPS Аденодетектора составила 88%, специфичность — 91%. По сравнению с еще более

сложной методикой ПЦР, как эталонного метода, чувствительность Аденодетектора составила 89%, а его специфичность возросла до 94% [11].

В литературе описаны и другие методы быстрой диагностики АОИ, но уступающие Аденодетектору RPS. К примеру, система быстрой диагностики SAS Adeno Test (SA Scientific, США) в сравнении с методом ПЦР показала чувствительность 54% и специфичность 97% [10]. Сравнительные исследования RPS Аденодетектора и набора QuickStripe Adenovirus (Savyon, Израиль) показали, что с помощью первого прибора антиген аденовируса обнаружили у 9 из 9 пациентов с острой аденовирусной

инфекцией при длительности заболевания до 7 дней, в то время как вторым методом аденовирусная инфекция была выявлена только у 1 из 10 пациентов с острым аденовирусным конъюнктивитом [3].

Представляют интерес исследования B.L. Uden и соавт. [12] по фармакоэкономике, смоделированной для применения экспресс-диагностики. Экстраполируя на всю страну (США), авторы считают, что использование Аденодетектора RPS позволит сэкономить 430 млн долларов в год.

Проведенные нами исследования показали, что через 3 дня лечения офтальмофероном обнаружение антигена аденовируса снизилось до 36%. Таким образом, чувствительность PRS Аденодетектора напрямую зависит от количества антигена аденовируса в содержимом конъюнктивальной полости, что в свою очередь напрямую связано с длительностью заболевания и эффективностью лечения. Тем самым данная диагностика возможна и наиболее достоверна в ранние сроки от начала заболевания. При наличии первых признаков воспаления возможна постановка точного диагноза, что очень важно для дифференциальной диагностики и назначения оптимальной терапии, исключающей использование этиопатогенетически необоснованной терапии.

Для решения вопроса о проведении исследования и точности результата необходим тщательный сбор анамнеза: сроки заболевания и предварительная терапия, проведение лечения перед осмотром, инстилляцией диагностических красителей в конъюнктивальную полость. При тщательном и своевременном проведении тестирования PRS Аденодетектор дает точные и быстрые результаты о наличии антигена аденовируса в содержимом конъюнктивальной полости, что позволяет своевременно назначить больному необходимый алгоритм терапии, а также предупредить возможность распространения инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши наблюдения, как и исследования других авторов, позволяют дать высокую оценку методу

экспресс-диагностики с помощью RPS Аденодетектора. Аденовирусная инфекция была выявлена у 94,4% больных в первые дни заболевания. Диагностический тест выполняется быстро и просто в кабинете врача. Взятие слезной жидкости производится тремя-четырьмя скользящими движениями мягкого наконечника кассеты по поверхности конъюнктивы, без соскоба и анестезии. По истечении 10 мин, а в острых случаях 3 мин высвечивается результат теста. В отличие от лабораторных тестов Аденодетектор RPS не требует сложного дорогостоящего оборудования иммунологической лаборатории и квалифицированного персонала специализированной лаборатории. Ранняя диагностика АОИ с помощью Аденодетектора позволяет принять противоэпидемические меры для предотвращения вспышки АОИ в медицинском учреждении, коллективе, в семье. С другой стороны, ранняя диагностика дает возможность своевременно начать противовирусное лечение, предупредить тяжелое течение болезни с развитием серьезных осложнений, таких как рубцы конъюнктивы и помутнения роговицы, приводящих к нарушению зрения.

Литература

1. Анджелов В.О., Майчук Ю.Ф., Кричевская Г.И., Конева Е.Б. Профилактика вспышек аденовирусных заболеваний глаз // Вестн. Офтальмол. 1989. №2. С. 65–67.
2. Краснов М.М., Каспаров А.А., Воробьева О.К. и др. Полудан в лечении вирусных заболеваний глаз // Вестн. офтальмол. 1997. № 5. С. 35–39.
3. Кричевская Г.И., Яни Е.В., Вахова Е.С. Быстрые иммунохроматографические методы в диагностике аденовирусных заболеваний глаз // III Российский общенац. офтальмол. форум. М., 2010. Т. 2. С. 38–42.
4. Майчук Д.Ю. Инфекционные заболевания глазной поверхности (конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты). Глава 2 // Синдром красного глаза. Практическое руководство / Под ред. Майчука Д.Ю. М., 2010. С. 18–51.
5. Майчук Ю.Ф. Оптимизация терапии глазной поверхности. Офтальмоферон. М., 2010. 113 с.
6. Майчук Ю.Ф. Инновационные медицинские технологии в динамике и лечении болезней глазной поверхности // III Российский общенац. офтальмол. форум. М., 2010. Т.2. С. 3–12.
7. Майчук Ю.Ф., Зайцева О.В. RPS Аденодетектор для экспресс-диагностики аденовирусного конъюнктивита // Новое в офтальмологии. 2009. №3. С. 65–68.
8. Нероев В.В. Основные пути развития офтальмологической службы Российской Федерации // IX Съезд офтальмологов России. М., 2010. С. 52–56.
9. Яни Е.В. Клиника и лечение гиперэргического вирусного конъюнктивита // XVII Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». М., 2010. С. 176.
10. Sumbursky R., Tauber S., Schirra F. et al. The RPS Adeno Detector for diagnosis adenoviral conjunctivitis // Ophthalmology. 2006. N 10. P. 1758–1764.
11. Uchio E., Aoki K. et al. Rapid Diagnosis of adenoviral conjunctivitis on conjunctival swabs by 10-minute immune-chromatography // Ophthalmology. 1997. V. 104. P. 1294–1299.
12. Udeh B.L., Schneider J.E., Ohsfeldt R.L. Cost effectiveness of a point-of-care test for adenoviral conjunctivitis // Ophthalmology. 2006. N 10. P. 1758–1764.

Evaluation of an innovative method of rapid diagnosis of adenoviral eye diseases using the RPS Adeno Detector

Yu.F. Maychuk, E.V. Yany

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
virus@igb.ru

We assessed the sensitivity of the RPS Adeno Detector for rapid diagnosis in early-stage adenoviral conjunctivitis. The use of the detector during the first three days of the emerging clinical symptoms enabled the detection of adenoviral antigen in tear fluid in 94.4% of cases, which agrees with foreign studies. The sensitivity of the test surpasses those of the widely used standard IFA and PCR methods.

Key words: adenoviral eye diseases, rapid diagnosis, RPS adenovirus detector.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:42–45

Морфогенез осложнений после удаления внутриглазных инородных тел

М.К. Набиева, И.П. Хорошилова-Маслова

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России

Изучена морфология 30 глаз, удаленных в разные сроки после проникающего осколочного ранения с внедрением инородного тела (ИТ). Выявлено, что причиной гибели глаза были изменения, связанные не только с повреждением тканей осколком, но и тяжелые осложнения, возникшие в результате фибробластических процессов как непосредственно после извлечения ИТ, так и в отдаленном периоде. В профилактике послеоперационных осложнений и при определении подходов к хирургическому лечению необходимо учитывать их морфопатогенез.

Ключевые слова: травма глаза, инородное тело, патогистологическое исследование.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:46–49

Травма органа зрения составляет от 2 до 15% в общей структуре механических повреждений человека [2, 10]. На долю проникающих ранений глаза приходится от 67 до 84% случаев [4], из которых, по разным данным, 15–60% занимают ранения, сопровождающиеся внедрением инородных тел (ИТ). Около 70% таких пациентов составляют, как правило, лица молодого, трудоспособного возраста [4–7, 10].

Одной из особенностей данной травмы является не только механическое повреждение структур глаза осколком, но также токсическое действие его химически активных элементов на ткани глаза с развитием в них выраженных деструктивных изменений, процессов металлоза глаза [8, 11–13]. По этой причине длительное время у офтальмотравматологов существовало мнение, что главным в лечении подобных травм является обязательное удаление ИТ. Однако при залегании осколков в труднодоступных местах возникал вопрос, что является менее повреждающим для глаза — удалять или не удалять такой осколок [3, 11, 12, 16]. Разрабатывались показания и противопоказания к их извлечению [7].

На современном этапе стремительное развитие и усовершенствование офтальмохирургической техники позволили проводить высокотехнологичные малоинвазивные манипуляции, направленные на извлечение ИТ, с достижением высоких функциональных результатов [1, 5, 9]. Однако в ряде случаев удаление ИТ не вело к стабилизации патологических процессов. Изучение причин гибели глаза после удаления осколков не проводилось.

ЦЕЛЬ данного исследования — выявить особенности патогенеза и морфогенеза осложнений, развивающихся в глазах с проникающими ранениями, сопровождающимися внедрением ИТ, после удаления которых последовала гибель глаза как функционального органа.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи: 1) определить причину неудаления осколков и морфогенез осложнений в этих случаях; 2) выявить особенности патогенеза осложнений, связанных с удалением ИТ диасклеральным и трансквитреальным способом; 3) установить морфогенез осложнений, приводящих глаз к гибели в отдаленные сроки после успешного удаления ИТ, определить обоснованные меры профилактики и лечения подобных осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили 30 глаз пациентов с внедрением ИТ. Пациенты распределялись по полу: 29 мужчин, 1 женщина; по возрасту: моложе 15 лет — 3 пациента, от 15 до 30 лет — 12, от 30 до 50 лет — 14, старше 50 лет — 1 пациент; по характеру травмы: на производстве — 15 глаз, в быту — 5, огнестрельная и взрывная травма — 7, из пневматического оружия — 3 глаза.

Методы: 1) клиническое исследование по материалам историй болезни; 2) морфологическое исследование энуклеированных глаз, удаленных в сроки от 14 дней до 26 лет. Удаленные глаза фиксировались в 10% формалине, проводились по стандартной методике,



Рис. 1. Внедрение металлического осколка в диск зрительного нерва. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат.



Рис. 2. Свинцовая пуля в заднем отделе глаза с формированием массивной капсулы. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат.

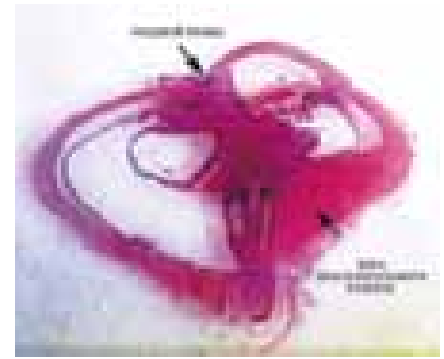


Рис. 3. Операционный рубец склеры с мощным рубцеванием после диасклерального удаления осколка. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат.

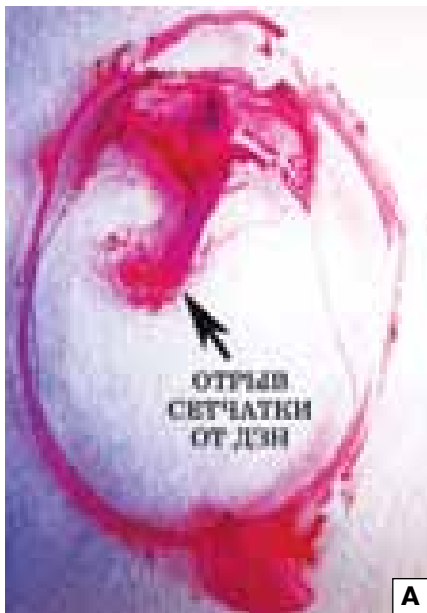


Рис. 4. А — отрыв сетчатки от диска зрительного нерва после транскретального удаления осколка. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат; Б — гемофтальм с фрагментацией сетчатки после транскретального удаления осколка с витрэктомией. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$.

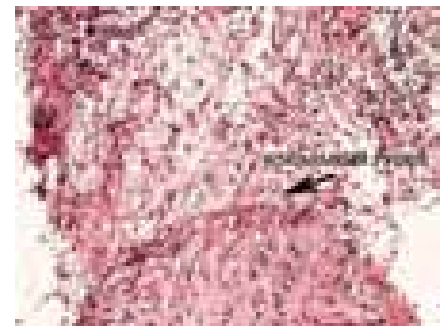


Рис. 5. Рубцы сетчатки после ее микроповреждения. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 400$.

срезы окрашивались гематоксилин-эозином и по ван-Гизону.

Всем больным производилась первичная хирургическая обработка, а операция по удалению ИТ была проведена в плановом порядке в виде отдельного оперативного вмешательства. Дальнейшее течение посттравматического процесса сопровождалось развитием субатрофии глаза на фоне хронического посттравматического увеита, что и явилось основной причиной энуклеации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-патогистологическое исследование 30 глаз позволило выделить 2 группы осложнений: I группа — глаза с неудаленными ИТ — 5 глаз; II группа — глаза после успешного удаления ИТ — 25 глаз; из них II «А» — удаление ИТ было успешным, но не способствовало благоприятному исходу и глаз погиб от развившихся в раннем послеоперационном периоде осложнений — 15 глаз; II «Б» — удаление ИТ было успешным, отмечались положительная динамика

и восстановление функций в раннем посттравматическом периоде, но в отдаленном периоде возникли осложнения — 10 глаз.

Группа — глаза с неудаленными ИТ (5 случаев). Следует отметить, что подобные глаза в нашем материале занимают небольшой удельный вес — 18%, что связано с совершенствованием методов диагностики ИТ и хирургической тактики их удаления. Причины неудаления ИТ связаны с двумя факторами — труднодоступным залеганием осколка и сложностями с его локализацией, что делало его извлечение затруднительным. В 3 случаях осколок внедрился в зрительный нерв, разрушая его и ткань сетчатки (рис. 1). В 1 случае свинцовая пуля внедрилась в задние отделы склеры вблизи зрительного нерва, обросла массивной фиброзной капсулой, вовлекая в рубцевание внутренние оболочки и значительно отслаивая их (рис. 2). В пятом глазу маленький осколок не удалось локализовать, попытка извлечь его оказалась безуспешной, зрительные функции были утрачены, дальнейшее развитие раневого процесса



Рис. 6. Формирование эпиретинальной мембраны (ПВР) при тракционной отслойке сетчатки. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 400$.



Рис. 7. Состояние после циркулярной иридэктомии с тотальной, тракционно отслоенной сетчаткой. Окраска гематоксилин-эозином. Микропрепарат.

характеризовалось длительным (26 лет) вялотекущим посттравматическим воспалением с исходом в субатрофию. Морфологически в глазу были обнаружены явления слабо выраженного воспаления с костеобразованием.

Во II группу вошли глаза, где ИТ были успешно удалены (25 случаев, 82%). В подгруппе II «А» изменения, приведшие глаз к гибели, различались в зависимости от метода удаления осколков — диасклерального (6 глаз) и трансквитреального (9 глаз). При морфологическом исследовании наиболее характерным осложнением после диасклерального метода явилось образование фиброзного конгломерата, включающего рубец склеры и хориоидеи с формированием массивной рубцовой ткани на месте операционного разреза, которая значительно разрослась в полости глаза (рис. 3). Разрушение и фрагментация хориоидеи, расположенной в зоне операции, свидетельствовали о значительной ее травматизации при удалении осколка. Типичным осложнением была тракционная отслойка сетчатки с вращением ее в формирующийся рубцовый конгломерат. В дальнейшем внутриглазное рубцевание приводило к деформации глаза, развитию субатрофии и в некоторых случаях к фтизису глазного яблока. В 1 случае пребывание осколка в глазу более 6 мес привело к формированию фиброзной капсулы вокруг него, поэтому его диасклеральное удаление было травматично и сопряжено с повреждением тканей, окружающих зону залегания осколка.

При трансквитреальном удалении осколка в сочетании с витрэктомией наиболее характерным осложнением было повреждение сетчатки. Можно выделить следующие разновидности изменения сетчатки в связи с ее повреждением: 1) отрыв сетчатки у диска зрительного нерва, вследствие его прямой механической травмы (рис. 4, А, Б); 2) формирование глиальных рубцов как следствие микроповреждений сетчатки (рис. 5).

Все эти изменения в сетчатке сопровождались тотальной отслойкой с последующим развитием

субатрофии глазного яблока и гибелью его как функционального органа.

В подгруппе II «Б» успешное удаление ИТ сопровождалось восстановлением функций. Однако в дальнейшем в разные сроки (от 1 года до 12 лет) развивались осложнения, наиболее частым из которых была отслойка сетчатки. Механизм отслойки во всех случаях носил тракционный характер. Причиной тракции служили избыточное внутриглазное рубцевание как в зоне залегания осколка, так и в зоне операционного разреза, а также развитие пролиферативной

витреоретинопатии (ПВР) с формированием мощной эпиретинальной мембраны (рис. 6). В этиопатогенезе ПВР большое значение имели такие факторы, как повреждение сетчатки (как в момент ранения, так и в процессе оперативного вмешательства), внутриглазное кровоизлияние, длительное посттравматическое воспаление [14, 15]. Операции типа эписклерального пломбирования и циркулярной иридэктомии, направленные в подобных случаях на прилегание сетчатки, были малоэффективными (рис. 7). Более патогенетически обоснованной была витреоретинальная хирургия, направленная как на освобождение сетчатки от рубцовых спаек, так и на ее тампонаду.

Таким образом, наши клинко-морфологические исследования показали, что причиной гибели глаза после проникающего осколочного ранения являются изменения, связанные не только с повреждением осколком тканей глаза, но и с тяжелыми осложнениями, возникающими в результате фибробластических процессов как непосредственно после извлечения, так и в отдаленном периоде. Поэтому при профилактике и определении подходов к хирургическому лечению послеоперационных осложнений необходимо учитывать их морфопатогенез.

ВЫВОДЫ

1. Неудаление инородных тел отмечается в 18% случаев. Причиной неудаления осколков в большинстве случаев являлись его труднодоступность и локализация в толще диска зрительного нерва (в 3 из 5). Подобная локализация сопровождалась значительным повреждением ствола зрительного нерва и сетчатки.

2. Выявлены особенности морфогенеза осложнений, связанных с:

— операцией диасклерального удаления ИТ, где отмечалось формирование фиброзного конгломерата, состоящего из рубцовой ткани, выполняющей раневой канал после операции, и фиброзно организуемой прилежащей разрушенной хориоидеи;

— трансквитреальным удалением осколка, где отмечено повреждение зрительного нерва, сетчатки.

Учитывая осложнения, связанные как с операцией диасклерального удаления осколка, так и с трансквитреальным его извлечением, целесообразна дальнейшая разработка щадящих, атравматичных методов диасклерального и трансквитреального удаления ИТ.

3. Установлен морфогенез осложнений, развившихся в отдаленные сроки после успешного удаления ИТ, связанных с тракционной отслойкой сетчатки. В основе патогенеза тракционных процессов лежат рубцовые сращения сетчатки с зоной диасклеральной операции или другими рубцами после микроповреждения сетчатки и хориоидеи, а также развитие ПВР.

4. Учитывая тракционную природу отслойки сетчатки, наиболее перспективным методом лечения является витреоретинальная хирургия. Эписклеральное пломбирование менее эффективно.

Литература

1. Ботабекова Т.К. и др. Хирургическое лечение больных с травмой глаза, осложненной наличием внутриглазного инородного тела в заднем полюсе // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. Тезисы научно-практ. конф. М., 2008. С. 41–44.
2. Волков В.В. Огнестрельная травма органа зрения // Научная конференция, посв. 90-летию со дня рождения проф. Б.Л. Поляка. Тезисы докладов. Л. 1989. С. 99.
3. Гамидов А.А. Разработка эффективных способов диагностики и удаления инородных тел у больных с проникающей осколочной травмой глаза // Дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. С. 67–73.
4. Гундорова Р.А. Травмы органа зрения // Руководство под ред. В.Т. Копяевой. М., 2002. С. 75–141.
5. Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашикова В.В. Травмы глаза. М., 2009. С. 75–141.
6. Гундорова Р.А., Кашиков В.В. Повреждения глаз в чрезвычайных ситуациях // Новосибирск, 2002. 240 с.
7. Гундорова Р.А., Степанов А.В., Курбанова Н.Ф. Современная офтальмотравматология // Руководство для врачей офтальмологов. М., 2007. С. 104–108, 222–227.
8. Дамбите Г.Р. Металлоз глаза и его лечение. М., 1971. С. 5–52.
9. Красновид Т.А., Сидак-Петрецькая О.С., Исько Е.Д. Эффективность современных технологий витрэктомии в хирургическом лечении больных с внутриглазными инородными телами в заднем сегменте глазного яблока // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. Тезисы научно-практ. конф. М., 2009. С. 115–117.
10. Максимов И.Б. Оказание специализированной офтальмохирургической помощи при огнестрельных повреждениях глаз // Боевые повреждения органа зрения. Матер., посв. 100-летию со дня рождения проф. Б.Л. Поляка. СПб., 1999. С. 29.
11. Нероев В.В. Рациональная тактика ведения и лечения больных с внутриглазными инородными телами заднего отдела глаза // Дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. С. 16–25, 74–104.
12. Нероев В.В. Разработка системы диагностики и хирургического лечения больных с внутриглазными инородными телами // Дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. С. 21–122.
13. Самохвалова Н.М. и др. Витреоретинальная хирургия отслойки сетчатки на глазу с металлозом вследствие вовремя недиагностированного внутриглазного инородного тела, расположенного в заднем сегменте глаза // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. Тез. научно-практ. конф. М., 2011. С. 148–150.
14. Хорошилова-Маслова И.П. Концепция цитопатогенеза пролиферативной витреоретинопатии // Современные технологии в лечении витреоретинальной патологии. Сборн. научных статей. М., 2006. С. 190–193.
15. Хорошилова-Маслова И.П. Концепция цитопатогенеза пролиферативной витреоретинопатии и возможная стратегия ее патогенетической профилактики // II Всерос. семинар «Макула-2006». Тезисы докладов. Ростов-на-Дону, 2006. С. 146–149.
16. Kuhn F. Ocular traumatology. 2008. P. 371–388.

The morphogenesis of complications after removal of intraocular foreign bodies

M.K. Nabieva, I.P. Khoroshilova-Maslova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases
info@igb.ru

The morphology of 30 eyes removed at various times after a penetrating fragment injury followed by an introduction of a foreign body (FB) was studied. It was revealed that eye loss was not only due to the changes caused by tissue damage inflicted by the fragment but also to severe complications resulting from fibroblastic processes that could emerge immediately after the extraction of FB or later. Morphological pathogenetic factors should be thoroughly considered when selecting surgical strategy and determining preventive measures to exclude postoperative complications.

Key words: eye injury, foreign body, histological study.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:46–49

Особенности течения и результаты лечения активной ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении

В.В. Нероев, Л.В. Коголева, Л.А. Катаргина

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России

Представлены анализ особенностей течения и результаты лечения активной ретинопатии недоношенных (РН) у 73 детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Недоношенные дети с ЭНМТ при рождении являются группой высокого риска по развитию тяжелых, прогрессирующих форм РН (87,7%), в том числе задней агрессивной РН (38,4%). Течение РН у этих детей отличается выраженным клиническим полиморфизмом, различными формами заболевания и исходами. Своевременная коагуляция сетчатки на пороговых стадиях заболевания позволяет стабилизировать процесс и сохранить зрение у более 81% детей.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, экстремально низкая масса тела, факторы риска, лечение.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:50–53

Глубоко недоношенные, маловесные дети являются группой высокого риска развития ретинопатии недоношенных (РН), в том числе ее тяжелых, прогрессирующих форм, ведущих к слепоте и слабовидению с детства. Частота РН у детей со сроком гестации менее 25 нед на момент рождения достигает, по разным данным, 87–100%, а прогрессирующие формы заболевания и задняя агрессивная РН развиваются у 23–41% детей с РН. Несмотря на использование всех современных достижений в лечении активной РН (лазеркоагуляция, медикаментозное лечение и др.), 6,8% детей с массой тела при рождении от 500 до 999 г слепы вследствие РН, а среди детей с массой тела 750–999 г частота инвалидизирующих форм заболевания составляет 4,8% [2, 8, 10].

Известно, что РН у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении может протекать значительно тяжелее, чем у более «зрелых» детей, а клинические проявления весьма вариабельны [1, 3, 4, 6, 9]. Мало изучены результаты профилактического лечения активной РН у этих детей, а также отдаленные клинико-функциональные исходы заболевания.

ЦЕЛЬ нашей работы — анализ клинического течения и результатов лечения активной РН у детей с ЭНМТ при рождении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2006 г. по 2009 г. в Отделе патологии глаз у детей обследованы 73 ребенка с массой тела при рождении 580–999 г (в среднем 897 г) и сроком гестации 24–31 нед (в среднем 27,4 нед) в возрасте от 35 до 44 нед постконцептуального возраста (в среднем 38,5 нед).

Распределение детей по массе тела и сроку гестации на момент рождения представлено на рис. 1, 2.

Как видно на диаграмме, большинство детей с ЭНМТ родились при сроке 26–27 нед. Наличие 9 детей с ЭНМТ, родившихся при сроке гестации 30 нед и более, свидетельствует о внутриутробной гипотрофии, а не об истинной морфофункциональной незрелости.

Анализ общесоматического статуса детей в раннем неонатальном периоде проводился на основании выписок из неонатальных центров и отделений выхаживания недоношенных. Сравнение факторов риска развития и прогрессирования РН у детей с ЭНМТ проведено у 54 детей, находившихся в отделениях патологии и физиологии новорожденных ГКБ №13 Москвы в 2000–2001 гг.

Офтальмологическое обследование детей с активной РН проводили под мидриазом, достигавшимся двукратной инстилляцией атропина 0,1% или

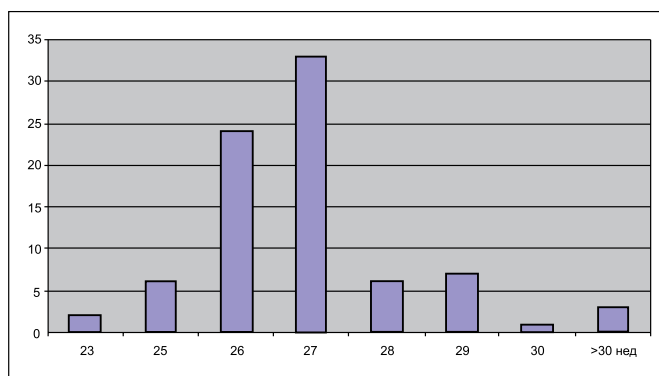


Рис. 1. Распределение обследованных детей по сроку гестации.

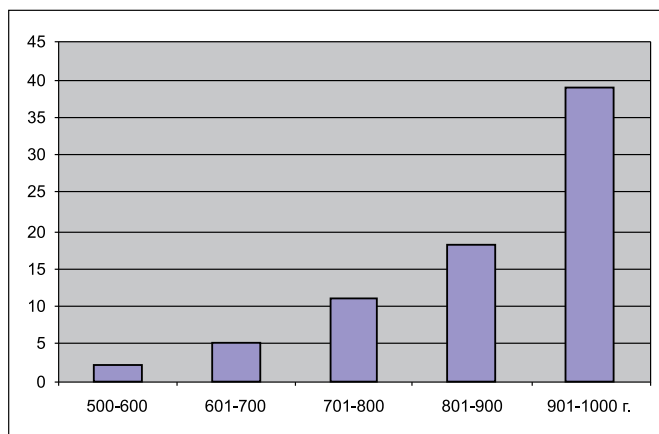


Рис. 2. Распределение обследованных детей по массе тела при рождении.

мидриацила 0,5% с интервалом 15–20 мин, методом непрямой бинокулярной офтальмоскопии с лупой 20 дптр, а также на педиатрической ретинальной камере RetCam II с использованием векорасширителей и склеральных депрессоров.

Оценку результатов обследования проводили согласно Международной классификации активной РН [5]. Оценивали состояние переднего отрезка глаза, сред, центра и периферии глазного дна.

Трансклеральную криокоагуляцию сетчатки (проекцию аваскулярных зон) осуществляли на криоустановке Erbuscu AE (ФРГ) ретинальным

наконечником под визуальным контролем; транспупиллярную лазеркоагуляцию — на стационарной лазерной установке Visulas 532s, 532 Combi (Carl Zeiss Meditec AG, ФРГ) через щелевую лампу с помощью трехзеркальной линзы Гольдмана.

Предварительные результаты лечения оценивали через 7–14 дней после коагуляции, окончательные результаты — через 1–3 мес после лечения. Благоприятными результатами считали остаточные изменения на глазном дне 2–4а степени регрессивной/рубцовой РН, неблагоприятными — формирование 4в–5 степени рубцовой РН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ и сравнение факторов развития и прогрессирования РН у детей с ЭНМТ при рождении в раннем неонатальном периоде представлены в табл. 1.

При анализе неблагоприятных показателей состояния здоровья детей с ЭНМТ при рождении в раннем неонатальном периоде у детей с РН и без нее выявлены достоверные различия в частоте и длительности пребывания детей на ИВЛ, а также в частоте сопутствующей внутриутробной инфекции ($p < 0,05$). Длительность и частота пребывания детей на ИВЛ была обусловлена тяжелым синдромом дыхательных расстройств, что может свидетельствовать о более тяжелом общесоматическом состоянии и более выраженном гипоксически-ишемическом синдроме у детей с развившейся РН.

Наиболее значимыми факторами прогрессирования и развития тяжелых форм РН были: ранняя анемия, более длительное пребывание на ИВЛ (более 7 дней), снижение сатурации (менее 80%) и наличие тяжелых инфекций (сепсис, некротический энтероколит, пневмонии и др.).

Проведенный анализ особенностей течения активной фазы РН у детей с ЭНМТ (73 ребенка, 146 глаз) выявил значительный клинический полиморфизм.

Самопроизвольный регресс РН без видимых остаточных изменений на периферии глазного дна произошел на 18 глазах (12,3%) в сроки 38,5–42 нед постконцептуального возраста, в остальных случаях

Таблица 1. Частота выявления факторов риска развития и прогрессирования РН у детей с ЭНМТ при рождении

Фактор	Отсутствие РН	Наличие РН	I–II стадия	III стадия
Апгар 1 мин	$4,55 \pm 1,2$	$4,28 \pm 1,36$	$4,03 \pm 1,02$	$3,7 \pm 0,8$
Ранняя анемия	0,55	0,51	0,4*	0,73*
Частота ИВЛ	0,22*	0,75*	0,63	1,0
ИВЛ >7 дней	$4,5 \pm 1,92^*$	$7,3 \pm 2,13^*$	$4,97 \pm 1,05^*$	$9,7 \pm 2,36^*$
Общая О ₂ -терапия	$20,2 \pm 5,13$	$25,9 \pm 4,09$	$25,8 \pm 4,11$	$28,9 \pm 3,92$
Гипероксия	—	0,09	0,07	0,13
Гиперкапния	0,11	0,24	0,26	0,2
Сниженная сатурация	0,44	0,38	0,3*	0,58*
Колебания уровня газов	0,22	0,49	0,43	0,60
ПВЛ	0,22	0,27	0,23	0,31
ВЖК	0,33	0,33	0,33	0,55
Тяжелые инфекции	0,11	0,55*	0,4	0,87*

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 2. Форма течения РН при различной локализации процесса

Зона локализации процесса	Число глаз, N (%)	Течение РН		
		самопроизвольный регресс N (%)	задняя агрессивная, N (%)	обычное течение, N (%)
I	34 (23,3)	4 (11,8)*	18 (52,9)*	12 (35,3)*
II	94 (64,4)	5 (5,3)*	38 (40,4)*	51 (54,3)*
III	18 (12,3)	9 (50,0)*	—	9 (50,0)*
Всего	146 (100)	18 (12,3)	56 (38,4)	72 (49,3)

Примечание. * — частота (в %) указана от числа глаз с различными зонами локализации процесса.

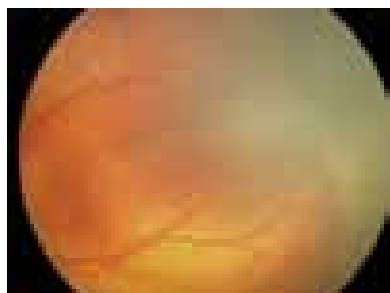


Рис. 3. Пороговая стадия при прогрессирующем течении РН с локализацией процесса во II зоне глазного дна.

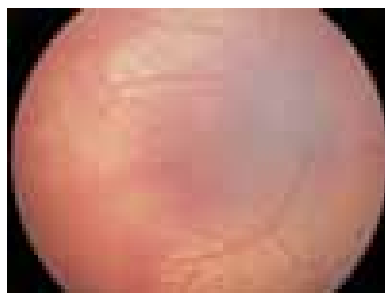


Рис. 4. Пороговая стадия при задней агрессивной РН.

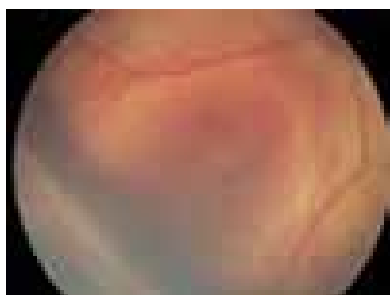


Рис. 5. Постпороговая стадия при задней агрессивной РН.

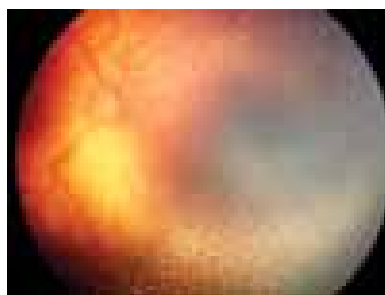


Рис. 6. Регресс РН II зоны после коагуляции сетчатки.

(87,7%) заболевание носило прогрессирующий характер. Течение РН по типу задней агрессивной (ЗАРН) выявлено в 38,4% случаев (первые признаки заболевания появились на 32–33-й неделе постконцептуального возраста). Обычное прогрессирующее течение РН (плюс-болезнь) отмечено на 72 глазах, 49,3% (дебют РН на 32–35-й неделе гестации). Особенности течения РН в зависимости от зон локализации на глазном дне представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у детей с ЭНМТ преобладала локализация процесса во II и I зонах (64,4 и 23,3% соответственно).

Несмотря на то, что при локализации процесса в I зоне в большинстве случаев наблюдались прогрессирующее течение заболевания и ЗАРН, следует отметить, что на 4 глазах наступил самопроизвольный регресс заболевания с продолженным процессом васкулогенеза и минимальными остаточными изменениями на периферии глазного дна (остаточные аваскулярные периферические зоны).

Интересным является тот факт, что на 18 глазах детей с ЭНМТ при рождении РН локализовалась на крайней периферии, в III зоне, что подтверждает диагноз внутриутробной гипотрофии плода.

Коагуляция сетчатки проведена на 96 из 128 глаз с прогрессирующей РН (на 32 глазах коагуляция не проводилась в связи с поздним обращением в 4в — 5 стадии РН): изолированная трансклеральная коагуляция (крио/диод) проведена на 33 глазах; изолированная транспупиллярная лазерная коагуляция — на 41 глазу; комбинированная коагуляция (трансклеральная криокоагуляция + транспупиллярная лазеркоагуляция) — на 22 глазах.

В большинстве случаев (65 глаз, 68%) лечение проведено своевременно, на «пороговых» стадиях заболевания. В 32% (31 глаз) лечение проведено на постпороговых стадиях, в связи с поздним направлением этих детей на лечение (тяжелое общесоматическое состояние и невозможность своевременной транспортировки ребенка, а также поздняя диагностика РН).

Пороговой стадией РН, с учетом международных рекомендаций [5, 7], мы считали: при обычном, прогрессирующем течении РН с локализацией процесса во II–III зонах глазного дна — III стадию РН

с распространением экстраретинальной пролиферации на 5 меридианах (рис. 3); при РН I зоны и ЗАРН — появление четкой границы между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой или появление первых признаков экстраретинальной пролиферации (рис. 4). В этих случаях мы проводили коагуляцию аваскулярных зон сетчатки, а при ЗАРН — коагуляцию не только аваскулярной сетчатки, но и центральное вала, между сосудистыми аркадами.

К постпороговым стадиям РН, когда мы сочли возможным проведение коагуляции, относились случаи с локальной, периферической отслойкой сетчатки (4а стадия РН), большее, чем на пороговых стадиях, распространение зон экстраретинальной пролиферации, а также появление экстраретинальной пролиферации в центральных отделах глазного дна (рис. 5). На постпороговых стадиях проводили коагуляцию не только аваскулярной сетчатки, но и вдоль границы вала экстраретинальной пролиферации, отслойки сетчатки.

Анализ результатов лечения показал, что регресс заболевания с формированием остаточных изменений на глазном дне 1–3-й степени наступил на 67 глазах, 69,8% (рис. 6), стабилизация процесса на глазах

с постпороговыми стадиями на момент лечения (с формированием остаточных изменений 4а степени) произошла на 11 глазах (11,5% от числа всех пролеченных глаз; 35,5% — от числа глаз с постпороговыми стадиями). В остальных случаях (18 глаз, 18,8%) заболевание прогрессировало до 4в — 5 стадии, причем в большинстве случаев (15 глаз) — при коагуляции на постпороговой стадии, в 3 случаях — при ЗАРН. Таким образом, суммарная эффективность лечения у детей с ЭНМТ, предотвратившая развитие терминальных стадий РН, составила 81,2%.

ВЫВОДЫ

1. Недоношенные дети с ЭНМТ при рождении являются группой высокого риска по развитию тяжелых, прогрессирующих форм РН (87,7%), в том числе — задней агрессивной РН (38,4%). Течение РН у этих детей отличается выраженным клиническим полиморфизмом, различными формами заболевания и исходами, что связано как со степенью морфофункциональной незрелости ребенка на момент рождения, так и с наличием сопутствующей патологии, отягощающей течение и прогноз заболевания.

2. Основными значимыми факторами риска развития и прогрессирования РН у детей с ЭНМТ при рождении являются внутриутробная инфекция, пребывание на ИВЛ более 7 дней, ранняя анемия, эпизоды снижения сатурации кислорода в крови (менее 80%) в раннем постнатальном периоде, что следует учитывать при выхаживании этого контингента больных.

3. Учитывая высокую частоту прогрессирования РН, развития ее тяжелых форм (РН I зоны, ЗАРН), ранние сроки дебюта заболевания и манифестации пороговых, необратимых стадий, дети с ЭНМТ нуждаются в обязательном офтальмологическом осмотре в ранние сроки (31–32 нед постконцептуального возраста) с последующим еженедельным или более частым (2 раза в неделю) динамическим наблюдением до регресса заболевания или выявления показаний к коагуляции сетчатки.

4. Коагуляцию сетчатки при прогрессирующей РН необходимо выполнять своевременно, при выявлении первых признаков «пороговых» стадий при различных формах течения заболевания, добиваясь максимальной блокады аваскулярных зон, при необходимости с элементами отграничивающей коагуляции, что позволяет предотвратить необратимую потерю зрения у 81,2% детей с ЭНМТ.

5. Необходимы поиск новых и усовершенствование существующих подходов к улучшению качества выхаживания, профилактики и лечения детей с ЭНМТ при рождении.

Литература

1. Асташеева И.Б., Сидоренко Е.И. Молниеносная ретинопатия недоношенных («плюс-болезнь»): распространенность, факторы риска, критерии диагностики и варианты течения // Вестник офтальмологии, 2002. Т. 116, № 6. С. 5–8.
2. Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Ретинопатия недоношенных. Избранные лекции по детской офтальмологии / Под ред. Нероева В.В. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. С. 27–61.
3. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Мамакаева И.Р. Ретинопатия недоношенных I зоны: особенности клиники и результаты лечения // Тезисы докладов IX съезда офтальмологов России. М., 2010. С. 435.
4. Катаргина Л.А., Хватова А.В., Коголева Л.В., Дементьева Г.М. Особенности ретинопатии недоношенных, протекающей как «плюс-болезнь» // Вестник офтальмологии, 2002. Т. 116, № 6. С. 3–5.
5. An International Committee for the classification of retinopathy of prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited // Arch. Ophthalmol., 2005. V. 123. P. 991–999.
6. Dresser K.A., Trese M.T., Capone A. Aggressive posterior retinopathy of prematurity // Retina. 2010. V. 30. P. 37–40.
7. Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Revisited indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial // Arch. Ophthalmol. 2003. V. 121. P. 1684–1694.
8. Gilbert C. Retinopathy of prematurity as a cause of blindness in children // Final program and abstract book “World ROP meeting”. Vilnius, Lithuania, 2006. P. 24.
9. Kychevalov A., Dorta P., Katz X. Zone I retinopathy of prematurity: clinical characteristics and treatment outcomes // Retina 2006. V. 26 (suppl.). P. 11–15.
10. Teed R.G., Saunders R.A. Retinopathy of prematurity in extremely premature infants // J AAPOS. 2009. V. 13. P. 370–373.

The development of active retinopathy of prematurity in infants with extremely low birth weight and treatment results

V.V. Neroev, L.V. Kogoleva, L.A. Katargina

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
kogoleva@mail.ru

The course of development of active ROP and the results of its treatment was analyzed for 73 infants with extremely low birth weight (ELBW). Premature infants with ELBW turned to be at high risk for the development of severe progressive forms of ROP (87.7%), including aggressive posterior ROP (38.4%). ROP in such infants is characterized by pronounced clinical polymorphism and varied disease forms and outcomes. A timely retinal coagulation in the threshold stage of the disease stabilizes the process and ensures that vision is retained in over 81% of infants.

Key words: retinopathy of prematurity, extremely low birth weight, risk factors, treatment.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:50–53

Роль Ранибизумаба в профилактике осложнений в хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии

В.В. Нероев, О.И. Сарыгина, П.А. Илюхин

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России

Представлены результаты хирургического лечения больных с пролиферативной диабетической ретинопатией (60 глаз) с предварительным интравитреальным введением Луцентиса (30 глаз, группа исследования) и без него (30 глаз, группа сравнения). Эффективность хирургического лечения оценивалась по клинко-функциональным результатам в раннем (в течение 7 дней) и отдаленном послеоперационном (до 12 мес) периодах. Полученные в группе исследования результаты свидетельствуют об эффективности комбинированного хирургического лечения с предварительным интравитреальным введением Луцентиса (Ранибизумаба).

Ключевые слова: витрэктомия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, новообразованные сосуды, VEGF, отслойка сетчатки, гемофтальм, Луцентис.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:54–58

Одной из наиболее частых причин потери зрения у пациентов с диабетическим поражением глаз являются стадии пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) с выраженной фиброглияльной пролиферацией и неоваскуляризацией сетчатки, в большинстве случаев осложненные гемофтальмом и/или рубцозом радужки [4].

Благодаря развитию техники витреоретинальной хирургии, ее широкому внедрению в клиническую практику удалось достичь определенных успехов в лечении этой сложной категории больных [1, 10]. Однако хирургическое вмешательство при ПДР далеко не всегда эффективно, в том числе в связи с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений [2, 3]. Массивная неоваскуляризация сетчатки является основным фактором, ограничивающим возможности хирурга и приводящим к наиболее частому осложнению трансклиарной витрэктомии — массивным кровоизлияниям, что требует проведения повторных хирургических вмешательств, а в ряде случаев приводит к гибели глаза. Источником кровотечения, как правило, служат новообразованные сосуды в составе фиброваскулярной ткани, поврежденные при ее механическом отделении от поверхности

сетчатки. Длительное рассасывание массивных кровоизлияний в послеоперационном периоде оказывает токсическое действие на фоторецепторный слой сетчатки, ведет к существенному удлинению сроков реабилитации пациентов, может способствовать развитию тракционной деформации сетчатки, ее отслойки и значительно снижает функциональные результаты хирургического лечения [5, 7].

В связи с изложенным выше нам представляется перспективным использование препаратов анти-VEGF в хирургии ПДР [6, 8, 9, 11, 12].

ЦЕЛЬ исследования — изучение эффективности применения интравитреального введения Луцентиса в качестве первого этапа хирургического лечения больных с ПДР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 60 больных в возрасте от 20 до 70 лет с длительностью заболевания сахарным диабетом (СД) 10–30 лет, из них СД I типа был диагностирован у 10, СД II типа — у 50 человек. Всем больным произведена 23–25 GA витрэктомия. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу (группу исследования) составили



Рис. 1. Гемофтальм.

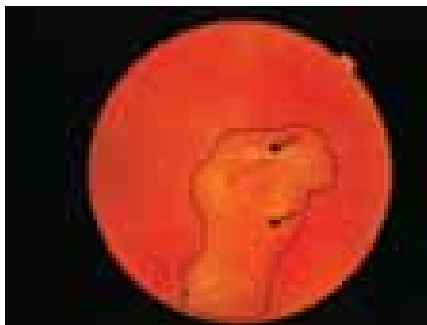


Рис. 2. Массивная неоваскуляризация (указано стрелками) с тракционной отслойкой сетчатки (указано пунктирной линией).

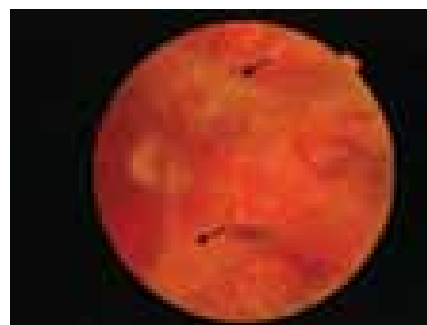


Рис. 3. Проплиферация фиброваскулярной и фиброглияльной ткани (указано стрелками).

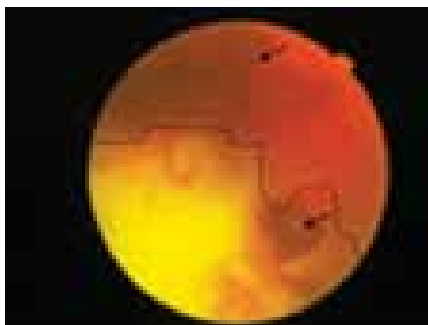


Рис. 4. Рецидивы кровоизлияний (указано стрелками) с тракционной отслойкой сетчатки (пунктирная линия).

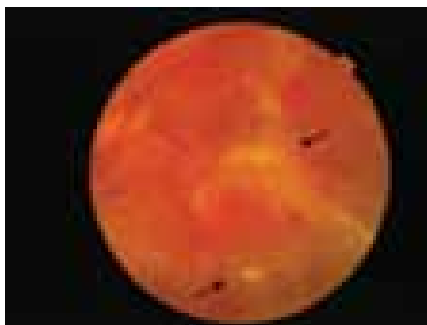


Рис. 5. Сохраняющаяся отслойка сетчатки под силиконовым маслом (указано стрелками).

30 больных, которым предварительно, за 7 дней до витрэктомии производилось интравитреальное введение 0,5 мг (0,05 мл) Луцентиса (Ранибизумаба); 2-ю группу (группу сравнения) составили 30 больных, которым проводилась витрэктомия без предварительного интравитреального введения Ранибизумаба. Срок наблюдения составлял от 1 до 12 мес. У всех больных была массивная неоваскуляризация сетчатки с интенсивной пролиферацией фиброваскулярной и фиброглияльной ткани, сопровождавшаяся полным или частичным гемофтальмом и тракционной отслойкой сетчатки (рис. 1–3). Острота зрения составляла от светоощущения с неправильной светопроекцией до 0,3. Всем пациентам проведены визометрия, пневмотонометрия, офтальмоскопия, офтальмобиомикроскопия с линзой Гольдмана, УЗИ, ЭФИ, фото- и видеорегистрация глазного дна, иммунологические исследования для определения уровня VEGF в крови, слезе и стекловидном теле. Операции выполнялись с использованием витрэктомической системы «Constellation» (Alcon, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных в группе сравнения (30 человек) при диссекции и отделении плотных фиброваскулярных и фиброглияльных мембран от поверхности сетчатки и пересечении тракций возникали массивные интраоперационные кровотечения из новообразованных сосудов, что значительно осложняло

ход операции и влияло на тактику хирургического вмешательства.

Для остановки кровотечений производились изменения параметров витреоретинальной системы в сторону увеличения ВГД, длительное промывание витреальной полости, а также диатермо- и лазеркоагуляция сосудов или механическая тампонада витреоретинальными инструментами. В 70% случаев (21 пациент) вследствие наличия выраженной неоваскуляризации и кровотечения из нескольких источ-

ников, в условиях ухудшения визуализации указанные методы использовать было невозможно, что приводило к вынужденной тампонаде новообразованных сосудов перфтордекалином (ПФОС). Введение ПФОС в полость глаза на ранних этапах хирургического вмешательства усиливало тракционное воздействие пролиферативной ткани вплоть до возникновения разрывов сетчатки или отрывов от зубчатой линии, устранить которые с помощью мембранопилинга или пересечения тракций было невозможно из-за непрозрачности сред, вследствие адгезии крови на поверхности задней капсулы хрусталика, сетчатки или на поверхности ПФОС. В некоторых случаях происходило затекание ПФОС под сетчатку. Все перечисленные выше осложнения ухудшали анатомический и вследствие этого функциональный исход операции.

В 40% случаев (12 больных) на 1–2-й день после операции наблюдались рецидивы кровоизлияний, которые приводили к формированию вторичных, как правило, более плотных и грубых мембран, оказывающих не только сильное тракционное воздействие на сетчатку, что в дальнейшем вызывало ее отслойку, но и токсическое влияние на фоторецепторный слой сетчатки (рис. 4). В таких случаях возникала необходимость в ревизии витреальной полости и отделении от сетчатки вторичных мембран, сформированных из сгустков крови, с последующей эндотампонадой силиконовым маслом. Однако в 5 случаях повторная

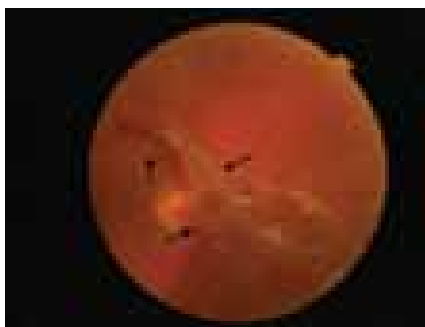


Рис. 6. Пациентка К., глазное дно до введения Ранибизумаба. Стрелками указаны новообразованные сосуды.



Рис. 7. Пациентка К., глазное дно после введения Ранибизумаба. Стрелками указаны участки с редуцированными новообразованными сосудами.

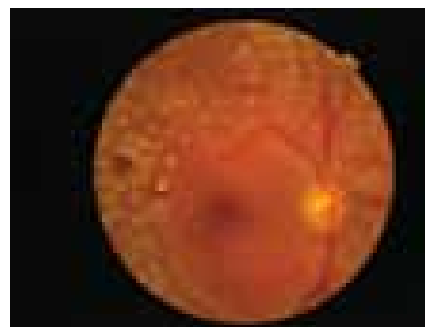


Рис. 8. Больная К., глазное дно после витрэктомии.



Рис. 9. Функциональные результаты хирургического лечения больных с ПДР исследуемой группы и группы сравнения.

хирургия не повысила остроту зрения, поскольку из-за грубых тракционных изменений и невозможности разделения складок фиброзно-измененной сетчатки не удалось достичь ее полного прилегания. В остальных 7 случаях острота зрения повысилась незначительно (в среднем на 0,06), что объяснялось длительно существовавшей тракционной отслойкой сетчатки, токсическим воздействием крови на ее нейросенсорный слой, а также грубыми деформациями в макулярной области. У 4 больных в послеоперационном периоде усилился рубец радужки и развилась вторичная глаукома.

У 15 (50,0%) больных с тяжелыми формами ПДР, сопровождавшейся обширной тракционной отслойкой сетчатки, операция проводилась в два этапа. На первом этапе проводилась витрэктомия с максимально возможным удалением фиброваскулярной ткани и мембранопилингом, однако вследствие выраженности пролиферативного процесса, сохранения складчатой конфигурации сетчатки и, как следствие, ее неприлегания, дополнительно производилась продленная на 2–7 дней эндотампонада витреальной полости перфтордекалином. Тем не менее, несмотря на достаточную тампонаду ПФОС, после первого этапа хирургического лечения наблюдались массивные кровоизлияния из новообразованных сосудов в составе

оставшейся пролиферативной ткани. В 5 случаях послеоперационный период осложнился возникновением субтотальной гифемы и последующей внутриглазной гипертензией. Следующим этапом хирургического лечения было завершение курса эндотампонады ПФОС. У 10 больных производилась замена ПФОС на силиконовое масло. Свернувшиеся под ПФОС преретинальные кровоизлияния значительно осложняли второй этап хирургического лечения, так как сгустки крови очень плотно адгезировались к поверхности сетчатки и формировали вторичные мембраны с тракционным компонентом, удалить которые в полной мере не представлялось возможным. Эти осложнения в дальнейшем препятствовали адекватному тампонированию витреальной полости силиконовым маслом (рис. 5).

У 3 (10%) больных, несмотря на анатомическое прилегание сетчатки (произведена витрэктомия, мембранопилинг), из-за кровоизлияний во время операции и в послеоперационном периоде острота зрения повысилась незначительно — в среднем на 0,05.

В исследуемой группе (30 больных) на первом этапе хирургического лечения проводилась интравитреальная инъекция 0,5 мг (0,05 мл) Ранибизумаба. В течение последующих 5–7 дней наблюдалось постепенное запустевание новообразованных сосудов как в составе пролиферативной ткани на глазном дне, так и на радужке. У больных с имеющимся гемофтальмом отмечалась резорбция крови и появлялась возможность частичной офтальмоскопии глазного дна. Отмечено, что во всех случаях наряду с редукцией новообразованных сосудов, происходило сокращение пролиферативной ткани, что усиливало ее тракционное воздействие на сетчатку, а в случаях имевшейся тракционной отслойки несколько увеличивалась ее площадь (рис. 6, 7). Вторым этапом через 5–7 дней проводилась традиционная витрэктомия с фрагментацией и пилингом эпиретинальных мембран и пересечением витреоретинальных тракций. Ни в одном случае интра- и послеоперационные осложнения в виде массивных кровоизлияний в витреальную полость и под сетчатку не наблюдались (рис. 8). У 23 (76,7%) больных было достигнуто анатомическое



Рис. 10. Пациентка Ш., глазное дно до введения Ранибизумаба. Стрелками указаны новообразованные сосуды.

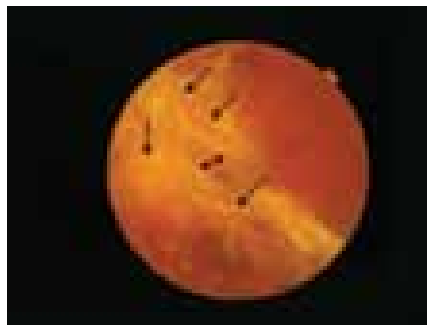


Рис. 11. Пациентка Ш., глазное дно после введения Ранибизумаба. Стрелками указаны участки с редуцированными новообразованными сосудами, сокращение пролиферативной ткани.



Рис. 12. Пациентка Ш., глазное дно после витрэктомии.

прилегание сетчатки с максимально возможным ее освобождением от эпиретинальных мембран и витреоретинальных тракций. В 5 (16,7%) случаях в связи с тяжелыми формами ПДР, сопровождавшейся обширной тракционной отслойкой сетчатки, было принято решение произвести эндотампонаду силиконовым маслом, у 2 (6,6%) больных не удалось достичь полного прилегания сетчатки вследствие выраженной фиброглияльной пролиферации. Зрительные функции в послеоперационном периоде зависели от состояния сетчатки и зрительного нерва и повысились во всех случаях: от исходной правильной светопроекции — 0,05 до 0,1–1,0 (в среднем на 0,3). В отдаленном послеоперационном периоде (12 мес) стабильность ретинального статуса и зрительных функций сохранялась у 28 (93%) пациентов.

При традиционной методике хирургического лечения больных с ПДР в группе сравнения массивные кровоизлияния в витреальную полость и под сетчатку возникали практически в 100% случаев. Отслойка сетчатки, вызванная возникновением новых тракций и фиброзом, обусловленных повторными кровоизлияниями, возникла в 40% случаев. В 30% случаев не удалось достичь полного прилегания сетчатки. У 3 (10%) больных возникли рецидивы кровоизлияний в послеоперационном периоде, отсутствовала положительная динамика остроты зрения, а в 16,6% случаев (5 больных) течение процесса осложнилось внутриглазной гипертензией, в дальнейшем вторичной глаукомой вследствие развития рубцова радужки и угла передней камеры.

В исследуемой группе после предварительного интравитреального введения Луцентиса и последующей витрэктомии интра- и послеоперационные массивные кровотечения ни в одном случае не наблюдались. В 93,3% случаев были достигнуты полное анатомическое прилегание сетчатки и значительное увеличение остроты зрения — в среднем на 0,3 (рис. 9). Повышение остроты зрения на 0,1 и выше отмечалось у 19 (63,3%) пациентов этой группы, что достоверно превышало ($p=0,009$) показатель в группе сравнения (8 пациентов, 26,6%).

Кровоизлияния, возникавшие в процессе диссекции, фрагментации и пилинга пролиферативной ткани, были минимальными и устранялись в процессе операции либо рассасывались самостоятельно в течение короткого срока после хирургического лечения. В раннем послеоперационном периоде рецидивов кровоизлияний не наблюдалось.

Клинический пример. Пациентка Ш., 1958 года рождения, СД II типа (длительность заболевания 15 лет), OU — развитая пролиферативная диабетическая ретинопатия, начальная осложненная катаракта, OD — глиоз I степени, OS — глиоз IV степени, тракционная отслойка сетчатки. Острота зрения OS до операции составляла счет пальцев с 10 см от лица, эксцентрично. На глазном дне OS — диск зрительного нерва закрыт пролиферативной тканью, обширные разрастания фиброглияльной и фиброваскулярной ткани по всему глазному дну, тракционная отслойка сетчатки в заднем полюсе глазного дна, захватывающая макулярную зону (рис. 10). Проведено интравитреальное введение Ранибизумаба за 7 дней до операции. После этого отмечались постепенное запустевание новообразованных сосудов, улучшение прозрачности сред, а также сокращение пролиферативной ткани, сопровождавшееся усилением тракционного воздействия на сетчатку (рис. 11). Субъективно пациентка отмечала незначительное улучшение зрения, которое проявлялось в более ярком светоощущении, что объяснялось клиникой процесса — частичной резорбцией крови в стекловидном теле. На 7-й день после интравитреальной инъекции пациентке была выполнена витрэктомия, в ходе которой произведены диссекция пролиферативной ткани, мембранопилинг, фрагментация эпиретинальных мембран, в том числе в макулярной зоне. В результате хирургических манипуляций отмечались незначительные кровотечения, которые не влияли на дальнейший ход операции. После освобождения сетчатки от пролиферативной ткани было принято решение произвести эндотампонаду перфтордекалином из-за остающихся тракционных деформаций и сохраняющейся отслойки сетчатки.

На 5-й день был произведен следующий этап хирургического лечения — завершение курса эндотампонады ПФОС и эндолазеркоагуляция сетчатки (рис. 12). Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Острота зрения на момент выписки составила 0,1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интравитреальное введение Луцентиса за 5–7 дней до трансклиарной витрэктомии позволяет избежать возникновения массивных интраоперационных кровотечений, создает благоприятные условия для максимально возможного и щадящего удаления фиброваскулярной ткани, значительно снижает процент осложнений, связанных с возникновением кровотечений как в раннем (в течение 7 дней), так и в позднем (до 12 мес) послеоперационном периоде, а также уменьшает риск прогрессирования неоваскуляризации. В то же время следует подчеркнуть, что интравитреальное введение Луцентиса усиливает тракционный компонент, связанный с сокращением пролиферативной ткани в связи с редукцией новообразованных сосудов, однако за короткий срок, 5–7 дней до витрэктомии, этот процесс не успевает вызвать серьезных осложнений, а возникающие негативные последствия могут быть успешно устранены в процессе операции. Таким образом, интравитреальное введение Луцентиса в качестве первого этапа хирургического лечения обеспечивает значительное повышение эффективности хирургического лечения больных с тяжелыми формами ПДР, способствует

стабилизации патологического процесса, улучшению анатомических и функциональных результатов в течение всего срока наблюдения (12 мес), и в итоге — улучшению качества жизни этих тяжелых пациентов.

Литература

1. Алтынбаев У.Р. Прогнозирование исходов и профилактика осложнений хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2006. 23 с.
2. Бикбов М.М., Серезин И.Н., Алтынбаев У.Р. Прогнозирование результатов хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии // Сахарный диабет и глаз. Сб. науч. статей. М., 2006. С. 50–54.
3. Сдобникова С.В. Роль удаления ЗГМ в трансклиарной хирургии ПДР. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 168 с.
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, ETDRS report number 10. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color photographs: an extension of the modified Airlie House classification // Ophthalmology. 1991. V. 98, N 5 (Suppl.). P. 786–806.
5. Kreiger A. Sclerotomy complications following pars plana vitrectomy // Br. J. Ophthalmol. 2001. V. 85, N 1. P. 121.
6. Modarres M., Nazari H., Falavarjani K.G. et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy // J. Fr. Ophtalmol. 2009. V. 32, N 5. P. 309–313.
7. Sawa H. et al. Neovascularization from scleral wound as cause of vitreous rebleeding after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy // Jpn. J. Ophthalmol. 2000. V. 44, N 2. P. 154–160.
8. Rizzo S., Genovesi-Ebert F., Di Bartolo E. et al. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR) // Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008. V. 246, N 6. P. 837–842.
9. Ruiz-Moreno J.M., Montero J.A., Lugo F. et al. Intravitreal bevacizumab in recurrent diabetic vitreous haemorrhage after vitrectomy // Acta. Ophthalmol. 2008. V. 86, N 2. P. 231–232.
10. Shen Y.D., Yang C.M. Extended silicone oil tamponade in primary vitrectomy for complex retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy: A long-term follow-up study // Eur. J. Ophthalmol. 2007. V. 17, N 6. P. 954–960.
11. Spaide R.F., Fisher Y.L. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage // Retina. 2006. V. 26, N 3. P. 275–278.
12. Waisbourd M., Goldstein M., Loewenstein A. Treatment of diabetic retinopathy with anti-VEGF drugs // Acta Ophthalmol. 2011. V. 89, N 3. P. 203–207.

The role of Ranibizumab in the prevention of complications in the surgery of proliferative diabetic retinopathy

V.V. Neroev, O.I. Sarigina, P.A. Ilyukhin

Moscow Helmholtz Research Institute of eye Diseases
info@igb.ru

The clinical trial included 60 eyes of patients with proliferative diabetic retinopathy. 30 eyes (experimental group) received an intravitreal injection of 0.5 mg (0.05 ml) of Ranibizumab 7 days before pars plana vitrectomy surgery was performed while the remaining 30 eyes (control group) received no such injection. The efficacy of surgical treatment was assessed by the rate of recurrence of the vitreous haemorrhage, improvement of visual acuity and the rate of postoperative complications during an early (7 days) and late (up to 12 months) follow-up period. Our study suggests that intravitreal injection of Ranibizumab a few days before the planned surgery is an effective and safe adjuvant treatment in eyes undergoing pars plana vitrectomy for the treatment of proliferative diabetic retinopathy.

Key words: vitrectomy, Ranibizumab, Lucentis, newly formed vessels, proliferative diabetic retinopathy, vitreous hemorrhage.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:54–58

Луцентис улучшает и сохраняет зрение у пациентов с влажной формой ВМД¹



LUC/A4/0311/1000

мир прекрасен > его надо видеть

Краткое описание препарата Луцентис

Лекарственная форма. Ранибизумаб, раствор для внутриглазного введения, 10 мг/мл. **Показания.** Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации у взрослых (ВМД). Лечение снижения остроты зрения, связанного с диабетическим отеком макулы (ДМО) в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагуляцией (ЛК) у пациентов, у которых ранее проводилась ЛК. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза – 0,5 мг (0,05 мл). Первые три инъекции препарата Луцентис выполняют с частотой 1 раз в месяц последовательно в течение 3-х месяцев, затем лечение препаратом прекращают (фаза стабилизации) и регулярно (не менее 1 раза в месяц) проверяют остроту зрения. При снижении остроты зрения более чем на 5 букв по шкале ETDRS (1 строка по таблице Снеллена) лечение препаратом Луцентис возобновляют. Между введением двух доз препарата следует соблюдать интервал не менее 1 месяца. Проводить лечение препаратом Луцентис (в асептических условиях) должен только офтальмолог, имеющий опыт выполнения интравитреальных инъекций. Перед введением препарата необходимо провести соответствующую дезинфекцию кожи века и области вокруг глаз, анестезию конъюнктивы и терапию антимикробными препаратами широкого спектра. Антимикробные препараты следует закапывать в конъюнктивальный мешок 3 раза в сутки в течение 3-х дней до и после введения препарата. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ранибизумабу или любому другому компоненту препарата. Подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периокулярной локализации. Интраокулярное воспаление. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории больных не изучалась). Беременность и период лактации. **Предостережения.** Процедура введения лекарственного средства в стекловидное тело может вызывать такие осложнения как эндофтальмит, интраокулярное воспаление, ретинальная отслойка сетчатки, разрывы сетчатки и катаракта вследствие ятрогенной травмы. Введение препарата Луцентис следует всегда проводить в асептических условиях. В течение 1 недели после инъекции препарата необходимо наблюдать за больным с целью выявления возможного местного инфекционного процесса и проведения своевременной терапии. Следует контролировать внутриглазное давление (ВГД), перфузию диска зрительного нерва и при необходимости применять соответствующее лечение. При инъекции в стекловидное тело ингибиторов эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) возможно развитие артериальных тромбозомиметических осложнений. При наличии у пациентов факторов риска тромбозомиметических осложнений, включая перенесенный ранее инсульт или транзиторные нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, препарат следует назначать только в случае если польза от терапии превышает возможный риск. Препарат Луцентис, как все терапевтические протеины, обладает иммуногенными свойствами. При проведении терапии препаратом женщинам детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции. Применение препарата Луцентис у пациентов с системными инфекционными заболеваниями в активной фазе или с сопутствующими заболеваниями сетчатки (отслоением или перфорацией сетчатки) не изучалось. При применении препарата Луцентис возможно развитие временных нарушений зрения, отрицательно влияющих на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. При возникновении таких симптомов, пациентам не следует управлять автомобилем или работать с механизмами до снижения выраженности временных зрительных нарушений. **Взаимодействие.** Взаимодействие препарата Луцентис с другими лекарственными препаратами не изучалось. **Побочное действие.** Частота развития нежелательных явлений оценивалась следующим образом: возникающие «очень часто» ($\geq 1/10$), «часто» ($\geq 1/100$; $< 1/10$), «нечасто» ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), «редко» ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), «очень редко» ($< 1/10000$). Очень часто – интраокулярное воспаление, воспаление стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, ретинальные кровоизлияния, зрительные нарушения, боль в глазах, помутнения в стекловидном теле, повышение ВГД, конъюнктивальные кровоизлияния, раздражение глаз, чувство «инородного тела» в глазах, слезотечение, блефарит, синдром «сухого» глаза, покраснение глаз, чувство зуда в глазах, назофарингит, головная боль и артралгии. Часто – дегенеративные изменения сетчатки, поражение сетчатки, отслойка сетчатки, разрывы сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, разрыв пигментного эпителия, снижение остроты зрения, кровоизлияния в стекловидное тело, поражение стекловидного тела, увеит, ирит, иридоциклит, катаракта, субкапсулярная катаракта, помутнение задней капсулы хрусталика, точечный кератит, эрозии роговицы, клеточная опалесценция в передней камере глаза, нечеткость зрения, кровоизлияние в месте инъекции, глазные кровоизлияния, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, выделения из глаз, фотопсия, светобоязнь, чувство дискомфорта в глазах, отек век, болезненность век, гиперемия конъюнктивы, инсульт, грипп, инфекция мочеполовых путей (наблюдалось только у пациентов с ВМД), анемия, тревога, тошнота, кашель, аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница, эритема). Нечасто – слепота, эндофтальмит, гипопион, гифема, кератопатия, спайки радужки, отложения в роговице, отек роговицы, стрии роговицы, боль и раздражение в месте инъекции, атропические ощущения в глазу, раздражение век. Редкие, но серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой введения препарата, включали эндофтальмит, ретинальную отслойку сетчатки и катаракту вследствие ятрогенной травмы. **Форма выпуска.** Раствор для внутриглазного введения с содержанием ранибизумаба 10 мг/мл, по 0,23 мл во флаконе. 1 флакон в комплекте с иглой, снабженной фильтром, для извлечения содержимого из флакона, шприцем, иглой для инъекций и инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке. Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. **Новartis Фарма АГ, Швейцария, произведено Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария.** ЛСР-04567/08 от 17.09.2009

1. Е.А. Егоров, И.А. Романенко, Т.Б. Романова, Д.В. Кац. Ранибизумаб (Луцентис) в лечении пациентов с «влажной» формой ВМД. Клиническая офтальмология. 2010. - Т.11. - № 2. С. 65-69.



ООО «Новartis Фарма»,
115035, Москва, ул. Садовническая, 82 стр. 2
Тел. +7 (495) 967-12-70, Факс +7 (495) 967-12-68,
www.novartis.ru



Улучшает зрение. Возвращает надежду.

Влияние системной продукции ростовых факторов (VEGF и IGF-I) на течение заболевания у детей с ретинопатией недоношенных

О.С. Слепова, Л.А. Катаргина, Н.А. Гвоздюк, М.В. Белова

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России

Проведено клинико-иммунологическое исследование детей с ретинопатией недоношенных (РН) разного возраста; основную группу составили дети с рубцовой стадией РН. Изучалась системная продукция фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и впервые свободной (биологически активной) фракции инсулиноподобного фактора роста IGF-I (fIGF-I). Показано, что РН (как в активной, так и в рубцовой стадии) характеризуется широким диапазоном уровней обоих медиаторов в сыворотке крови. Выявлена не зависящая от возраста детей достоверная связь междуотягощенным течением заболевания (осложнения РН, сопутствующая офтальмопатология, тяжёлые двусторонние процессы) и «гиперпродукцией» хотя бы одного из двух ростовых факторов. Показано, что неоднократные хирургические вмешательства на глазах могут сопровождаться нежелательным повышением уровней fIGF-I и VEGF в сыворотке крови.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, рубцовая стадия, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-I).

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:60–64

Несмотря на проведение широких разнонаправленных исследований, патогенез ретинопатии недоношенных (РН) изучен далеко не полностью [1]. С иммунологической точки зрения, пристальное внимание привлекает накопившийся в последнее десятилетие материал, свидетельствующий о локальном и системном (на уровнях глаза и всего организма) нарушении баланса ростовых факторов, определяющих эмбриональный васкулогенез сетчатки: VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и IGF-I (инсулиноподобный фактор роста). Прекращение и незавершенность формирования сосудов на периферии сетчатки (I стадия РН) связываются прежде всего с подавлением выработки VEGF (кислородозависимый процесс) под воздействием высоких доз кислорода, применявшихся для жизнеобеспечения преждевременно родившихся детей. Однако тот факт, что в целом ряде случаев РН развивалась при использовании низких концентраций кислорода и при наличии VEGF, указывал на актуальность поиска других патогенетических факторов. В связи с тем, что главными критериями риска развития РН являются малый вес и гестационный возраст новорожденного, была высказана гипотеза о возможной

роли IGF-I, важного соматического ростового фактора (модулятор гормона роста), выработка которого прямо коррелирует с обоими этими параметрами [4]. Дальнейшие экспериментальные и клинико-иммунологические исследования подтвердили важнейшую патогенетическую роль IGF-I и VEGF как на I стадии РН, т.е. при незавершенности васкулогенеза и гипоксии сетчатки, так и на II стадии РН, характеризующейся неоваскуляризацией и фиброваскулярной пролиферацией. В связи с этим в литературе обсуждается вопрос о возможностях раннего заместительного применения недостающих ростовых факторов для предотвращения развития РН или, напротив, использования анти-VEGF препаратов для лечения активных форм РН, при которых может иметь место локальная гиперсекреция этого ангиогенного фактора [6, 7]. Однако четкие обоснования и критерии для назначения такой терапии отсутствуют. Важной проблемой является лечение осложнений РН, в том числе у детей дошкольного и школьного возраста. Исследование ростовых факторов, влияние которых на развитие РН у новорожденных в настоящее время не вызывает сомнения, в этом аспекте практически не проводилось.

Мы исходили из предположения, что нарушение выработки IGF-I и VEGF может сохраняться и после «критического» для РН срока, когда клиническая картина заболевания практически сформировалась (примерно к 6 мес после рождения), и что это может оказать влияние на дальнейшее течение процесса и развитие осложнений РН. Изучение этих вопросов явилось **ЦЕЛЬЮ** настоящей работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 38 детей с РН в возрасте от 2 мес до 13 лет. Из них у 4 человек (2–4 мес) имела активная РН 3–4-й степени (пороговая, послепороговая, задняя агрессивная). У 1 ребенка она сочеталась с двусторонним хориоретинитом, еще у 1 осложнялась частичным односторонним гемофтальмом.

Основную группу составили дети с рубцовой формой РН разной степени (34 человека, 35 случаев) в возрасте от 4 мес до 13 лет (большинство от 7 мес до 2,5 лет — 23 человека, 67,7%); 1 ребенок был обследован дважды — в возрасте 5 и 7 мес. РН 4–5-й степени на обоих глазах наблюдалась у 13 детей (14 случаев). У 5 детей имела двусторонняя сопутствующая патология: врожденная некомпенсированная глаукома, вялотекущий увеит, частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН). Осложнения РН отмечены у 14 человек (15 случаев), из них у 2 человек двусторонние (иридокорнеальный контакт и мелкая передняя камера, неоваскуляризация радужки ОУ и помутнение роговицы с секклизацией зрачка OS), у остальных — односторонние (субатрофия глазного яблока, вторичная гипертензия и помутнение роговицы, неоваскулярная глаукома и гифема, рецидивирующий гемофтальм, поздняя отслойка или прогрессирование складки сетчатки на фоне миопии, геморрагии на глазном дне). 12 детей (13 случаев) обследованы после хирургических вмешательств (удаление хрусталика — 10 человек, 11 случаев; лазеркоагуляция сетчатки — 2 человека), в том числе повторных (9 человек, 10 случаев); из них 6 случаев менее чем через 6 мес, 7 человек в отдаленные сроки.

Исследование ростовых факторов проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА): VEGF в пробах сыворотки периферической крови (СК), IGF-I в СК и/или в плазме (результаты оказались сопоставимыми). Использованы тест-системы, позволяющие обнаруживать наиболее распространенную из пяти известных изоформ человеческого VEGF («BioSource International, Inc. hVEGF», диапазон определяемых концентраций 5–1500 пг/мл) и свободный IGF-I (IGF-I) («DSL-10-9400 (IGF-I)», 15–9000 пг/мл. Известно, что *in vivo* IGF-I присутствует в крови в основном в виде комплекса со связывающим белком и кислотно-лабильной субъединицей. Свободный IGF-I представляет собой комбинацию фракции, которая может легко диссоциировать из этого комплекса под воздействием специфических условий анализа и присутствующего в СК небольшого количества несвязанного IGF-I. Теоретически IGF-I и является биологически активной формой IGF-I, обнаружение которой с помощью ИФА стало методически возможным сравнительно недавно.

Ретроспективный анализ полученных данных осуществлялся в зависимости от формы, степени и симметричности РН, наличия осложнений и сопутствующей патологии, давности хирургического вмешательства, возраста ребенка, а также гестационного возраста (в пределах 24–34 нед) и веса тела при рождении (в пределах 700–1960 г).

Статистическая обработка результатов проводилась по программе «BIOSTATD» (критерии Стьюдента, Фишера, коэффициент корреляции).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование IGF-I показало, что у 20 из обследованных детей (51,3%) уровень его в СК оказался ниже чувствительности тест-системы (<15 пг/мл), в 7 случаях (24,9%) — «умеренным» (25–140 пг/мл), в 12 (30,8%) — сравнительно высоким (300–1070 пг/мл), что мы расценили как «гиперсекрецию». «Дефицит» IGF-I встречался во всех возрастных группах, как у детей 2–6 мес (у 4 из 8; 50%), так и от 7 мес до 2 лет (у 9 из 19; 47,4%) или старше (у 7 из 12; 58,3%). «Высокие» уровни IGF-I также определялись у детей разного возраста, но у школьников несколько чаще (2/4, 50%), чем в младших группах (всего 10/35; 28,6%). В группе детей, обследованных в возрасте от 1 года до 2,5 лет, выявлена корреляция между содержанием IGF-I в СК и гестационным возрастом и весом тела при рождении ($r=1,00$; $p=0,000$). У детей 1-го года жизни, как и у старших (4–13 лет), зависимость просматривалась, но не была подтверждена статистически.

Исследование VEGF показало, что практически у всех детей с РН содержание его в СК (от 38 до 700 пг/мл) достигало уровней «взрослой нормы» (от 40 до 600 пг/мл), составляя в среднем 208 пг/мл (собственные данные) — 270 пг/мл (данные производителя тест-систем). В 15 из 39 случаев РН (38,5%) содержание VEGF оказалось выше среднего уровня «взрослой нормы» (≥ 250 пг/мл), в 6 из них (15,4%) приближалось к верхней границе «контроля» или превышало ее (500–700 пг/мл). Следует отметить, что «гиперсекреция» VEGF в СК практически не встречалась у детей с гестационным возрастом менее 24–26 нед и/или весом тела при рождении меньше 900 г, хотя при общем статистическом анализе корреляции между этими параметрами ни в одной из обследованных возрастных групп не было выявлено.

При ретроспективном анализе полученных данных отдельно были рассмотрены дети первых 6 мес жизни, максимально различавшиеся по клиническим характеристикам РН (всего 8 человек): у 4 человек имела активная стадия, у остальных 4 — начальная рубцовая стадия. При индивидуальном анализе (рис. 1) не выявлено заметной разницы между этими группами по показателям IGF-I: в обеих группах встречались как «дефицит», так и «гиперсекреция» (умеренные уровни не отмечались), причем «высокие» уровни ассоциировались с наличием осложнений или сопутствующей патологии (неоваскуляризация радужки, гемофтальм, глаукома). Содержание в СК VEGF независимо от наличия отягощающих клинических факторов при активной РН (310 ± 91 пг/мл) было выше, чем при рубцовой

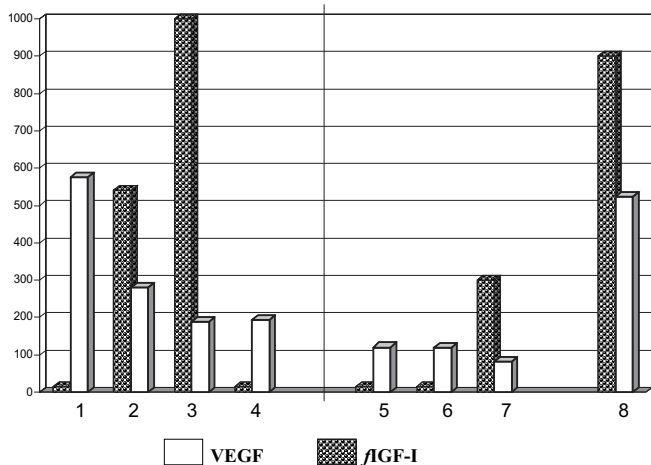


Рис. 1. Индивидуальные значения содержания ростовых факторов в сыворотке крови у детей с активной и рубцовой РН в возрасте 2–6 мес. **По оси абсцисс:** 1. Активная РН 3-й степени, пороговая в возрасте 2 мес. 2. Активная РН 3/4-й степени, послепороговая в возрасте 2,5 мес. 3. Активная РН 4 а/4б степени, задняя агрессивная, в возрасте 2 мес + частичный гемофтальм ОС. 4. Активная РН 3-й степени, послепороговая, регрессивная в возрасте 4 мес + хориоретинит ОУ. 5. Рубцовая РН 4/3-й степени, в возрасте 6 мес. 6. Рубцовая РН 4/2-й степени, в возрасте 6 мес. 7. Рубцовая РН 5-й степени, в возрасте 5 мес + неоваскуляризация радужки ОУ, помутнение роговицы ОС. 8. Рубцовая РН 1–2-й степени в возрасте 4 мес + врожденная далекозашедшая некомпенсированная глаукома ОУ. **По оси ординат:** уровни в пг/мл.

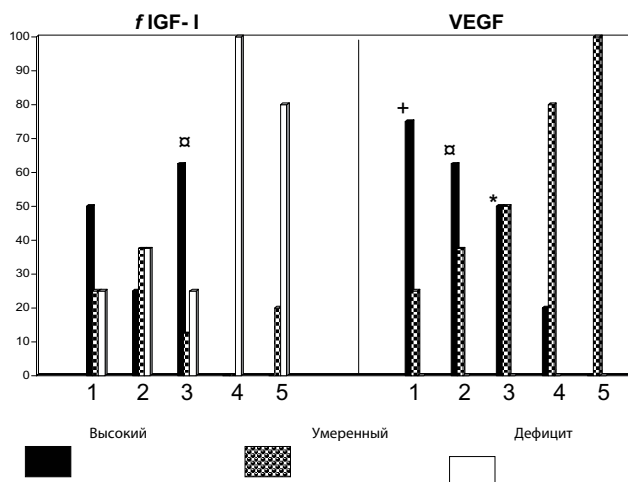


Рис. 2. Рубцовая форма РН. Частота выявления различных уровней IGF-I и VEGF в сыворотке крови при отягощенной и неотягощенной клинической картине заболевания. **По оси абсцисс:** 1. РН с наличием сопутствующей патологии глаз (5 человек). 2. Осложнения РН (8 человек). 3. Хирургические вмешательства (7 человек, 8 случаев), в том числе повторные (6 человек, 7 случаев), на фоне осложнений РН (n=7) или сопутствующей патологии (n=1): спустя 2–6 мес (n=6) или >6 мес (n=2) после удаления хрусталика (n=7) или ЛК сетчатки (n=1). 4. Хирургические вмешательства, в том числе повторные (3 человека), у детей без сопутствующей патологии и осложнений РН (5 человек): спустя >6 мес после удаления хрусталика (n=4) или ЛК сетчатки (n=1). 5. «Неотягощенная» РН (10 человек). **По оси ординат:** частота выявления (в %) различных уровней ростовых факторов. **Примечание:** достоверное отличие от «неотягощенной» группы по частоте выявления «высоких» уровней: α p=0,007; + p=0,011; * p=0,023.

форме (107 ± 12 пг/мл); однако из-за широкого разброса уровней подтвердить это статистически не удалось.

Среди детей раннего возраста выделялся 4-месячный ребенок, у которого проявления собственно РН были минимальными (рубцовая форма 1–2-й степени), но имелась двусторонняя далекозашедшая некомпенсированная глаукома. Отличительной особенностью этого случая явилось высокое содержание в СК как IGF-I (523 пг/мл), так и VEGF (900 пг/мл).

Обобщение данных, полученных в группе рубцовой РН, показало, что сочетанное накопление в СК обоих ростовых факторов встречалось в целом редко (в 4 из 35 проб, 11,4%) и только при самых тяжелых процессах. При дифференцированном анализе выявлена связь между отягощенным течением заболевания и «высокими» уровнями хотя бы одного из двух медиаторов (рис. 2). Так, «гиперсекреция» IGF-I обнаруживалась в основном у детей с РН одинаковой степени на двух глазах (у 8 из 16, 50%; при несимметричных процессах в 1 из 19 случаев, 5,3%; $p=0,005$), отягощенной такими осложнениями, как неоваскулярная глаукома, гифема, неоваскуляризация радужки, или с сопутствующей патологией (некомпенсированная глаукома). Средний уровень IGF-I в группе описанных выше больных (587 ± 129 пг/мл) был значительно выше, чем у всех остальных пациентов, причем не только с неотягощенной РН (68 ± 37 пг/мл; $p=0,002$), но и с РН, отягощенной вторичной гипертензией и помутнением роговицы, вторичным косоглазием, миопическим астигматизмом, субатрофией глазного яблока, ЧАЗН или вялотекущим увеитом (41 ± 11 пг/мл; $n=6$, $p=0,004$). Однако достоверной связи между «дефицитом» IGF-I и наличием каких-либо осложнений РН или сопутствующих заболеваний глаз мы не выявили. Напротив, у детей с «неотягощенной» РН, включая больных с афакией, отсутствие IGF-I в СК отмечалось значительно чаще (у 13 из 15; 86,6%), чем в «отягощенных» группах (у 6 из 20; 30%; $p=0,002$). «Умеренные» уровни медиатора обнаруживались как при сравнительно благоприятных (2 из 15 случаев; 13,3%), так и при отягощенных процессах (всего 5 из 20 случаев, 25%), без существенной разницы.

Особенно четко проявилась связь между наличием сопутствующей офтальмопатологии или тяжелых осложнений РН (врожденная некомпенсированная глаукома, вялотекущий увеит, рецидивирующий гемофтальм, терминальные стадии с отслойкой сетчатки) и «высокими» уровнями в СК VEGF (75%; $p=0,011$ и 62,5%; $p=0,007$ соответственно). Для «неотягощенной» РН были характерны умеренные уровни этого фактора (100%), в остальных группах таковые отмечались значительно реже ($p=0,002$) (см. рис. 2).

Корреляционной зависимости между содержанием в СК IGF-I и VEGF ($r=0,033$; $p=0,84$), как и их связи с особенностями собственно рубцовой РН (симметричность, степень), без учета осложнений и сопутствующей патологии, выявить не удалось.

Рассматривая возможные причины усиления системной выработки ростовых факторов у детей с РН, нельзя исключить влияние хирургических вмешательств.

Анализ показал, что у пациентов с «неотягощенной» рубцовой РН, перенесших более 6 мес назад удаление хрусталика (4 человека) или лазеркоагуляцию сетчатки (1 человек), как и у неоперированных детей (10 человек), «высокие» уровни в СК IGF-I отсутствовали, а VEGF обнаруживались в единичных случаях. Достоверное увеличение показателей отмечалось в «отягощенной» группе оперированных больных при наличии осложнений или сопутствующей патологии (всего 7 человек, 8 случаев). У всех в СК выявлялись «высокие» уровни того или другого ростового фактора (см. рис. 2), причем независимо от срока после последнего вмешательства (6 человек обследованы через 2–6 мес; 2 человека — в отдаленном периоде). Следует отметить, что повторно оперированные дети встречались как в «отягощенной» (7 из 8 случаев), так и в «неотягощенной» (3 из 5 человек) «хирургических» группах, но в первой явно преобладали пациенты, перенесшие неоднократные вмешательства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о весьма широких вариациях уровней VEGF и особенно IGF-I в СК во всех наблюдавшихся возрастных и клинических группах детей с РН. Следует отметить, что мы не имели возможности провести контрольные исследования здоровых детей столь малого возраста. В литературе такие «возрастные нормы» также отсутствуют. Вместе с тем при анализе материала мы принимали во внимание показатели «нормы» взрослых людей для VEGF и учитывали сведения о том, что в нормальной СК общее содержание IGF-I нарастает постепенно, достигая пика в период полового созревания [2].

Отсутствие свободной формы IGF-I сначала рассматривалось нами как отражение общего дефицита этого ростового фактора, с которым многие авторы связывают низкий вес новорожденных детей и считают его одним из ключевых патогенетических факторов РН [1, 4]. Вместе с тем не исключено, что данная биологически активная фракция IGF-I в норме может присутствовать лишь в следовых количествах не только у новорожденных, но и у старших детей. В таком случае понятие «дефицита» (≤ 15 пг/мл) является условным, что согласуется с наиболее частым выявлением его при «неотягощенной» РН, причем у детей разного возраста, включая школьников, и отсутствием достоверной связи с какими-либо клиническими характеристиками заболевания (форма и степень РН, наличие осложнений или сопутствующей офтальмопатологии).

Полученные нами данные не позволяют говорить и о «дефиците» VEGF , так как в СК всех обследованных детей уровни его достигали нормы.

Характерно, что благоприятное течение заболевания ассоциировалось с умеренным содержанием в СК VEGF и практическим отсутствием биологически активной фракции IGF-I . Следует, однако, подчеркнуть, что сам факт появления IGF-I в умеренной концентрации не был связан с усугублением клинической картины РН. Это может свидетельствовать

о том, что системная продукция обоих медиаторов закономерна и не является отягощающим фактором, но только до тех пор, пока их уровни в СК не превысят определенного предела. Критерии такого повышения для IGF-I (≥ 300 пг/мл) и VEGF (≥ 250 пг/мл) определены по результатам дифференцированного клинко-иммунологического анализа. Выявлена связь между системной «гиперсекрецией» обоих или хотя бы одного из этих ростовых факторов и наличием тяжелых осложнений РН (преимущественно неоваскулярных или воспалительных, а также отслоек сетчатки) или сопутствующей офтальмопатологии (врожденная далекозашедшая глаукома, увеит). Существенно, что эта связь проявлялась независимо от формы и степени РН и возраста детей.

Прогностически неблагоприятное усиление системной секреции IGF-I и VEGF встречалось среди детей разного возраста — от самых маленьких (2–2,5 мес) до школьников. Причем, по нашим данным, у детей с рубцовыми формами РН повышению содержания их в СК могли способствовать неоднократные хирургические вмешательства, в частности, удаление хрусталика (или ЛК, единичные наблюдения), особенно при проведении операции на фоне отягощенной клинической картины. Те же виды операций у «неотягощенных» пациентов очень редко вызывали нежелательную иммунологическую реакцию. Зависимость от веса тела при рождении и гестационного возраста в отношении IGF-I была выражена слабо, для VEGF не обнаружена. Последнее обстоятельство наряду с отсутствием достоверной корреляционной связи между показателями продукции обоих ростовых факторов и такими клиническими параметрами, как форма, симметричность и степень РН, дают основание думать, что участие изучавшихся медиаторов в патогенезе собственно РН ограничено активной стадией РН и ранним постнатальным периодом. Среди обследованных нами пациентов большинство составили дети более старшего возраста с рубцовой формой РН. В этот период повышенная системная продукция биологически активных фракций IGF-I и VEGF оказалась наиболее тесно связанной с формированием осложнений, что следует отнести на счет их ангиогенных эффектов. Сочетанное накопление в СК обоих медиаторов, отмеченное нами у детей с врожденной некомпенсированной глаукомой (2 человека) при минимальных проявлениях РН (рубцовая стадия, 1–2-я степень), требует целенаправленного изучения на более обширном материале.

Оценивая значение полученных данных для оптимизации тактики лечения, необходимо подчеркнуть широкий диапазон иммунологических показателей, в частности содержания в СК VEGF как на активной, так и на рубцовой стадиях РН. По-видимому, этот факт требует особого внимания в аспекте анти- VEGF терапии, которая применяется в основном интравитреально и при активной форме РН [6, 7]. Учитывая, что последняя характеризуется весьма различными клиническими проявлениями и не всегда ассоциируется с системной гиперсекрецией VEGF , очевидна актуальность параллельных исследований содержания

его в СК и в стекловидном теле у детей с РН. В настоящее время четкие сведения о корреляции системной и локальной продукции этого ангиогенного фактора при РН отсутствуют. В любом случае мы полагаем, что вопрос о применении препаратов, содержащих антитела к VEGF, должен решаться строго индивидуально. Показанием могут служить повышенные уровни VEGF в СК (≥ 250 пг/мл); назначение специфических средств при более низкой концентрации этого фактора в крови представляется необоснованным. Подобный подход, по-видимому, необходим и при рубцовой форме РН, при которой анти-VEGF терапия в настоящее время считается неактуальной. Особого внимания при этом требуют пациенты «отягощенной» группы, неоднократно оперированные или с показаниями к хирургии.

Привлекает внимание и «гиперпродукция» IGF-I, которая, по нашим наблюдениям, характерна для детей с тяжелыми двусторонними формами рубцовой РН, осложнениями, а также с наличием сопутствующей офтальмопатологии. Данные о специфических ингибиторах этого ростового фактора в литературе отсутствуют; в аспекте коррекции IGF-I-зависимых процессов обсуждается в основном возможность связывания его клеточных рецепторов при онкопатологии [3, 5]. Это определяет актуальность дальнейших исследований для решения вопроса о целесообразности устранения избытка в СК биологически активной фракции IGF-I, в том числе после операций на глазах, способствовавших повышению ее уровня у детей с РН.

Необходимо подчеркнуть, что возможность ориентироваться по сывороточным уровням ростовых факторов имеет важное практическое значение в связи с ограниченной возможностью взятия внутриглазных жидкостей для лабораторных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что системный дисбаланс IGF-I и VEGF, патогенетическое значение которого в развитии РН у новорожденных, исходя из данных литературы, не вызывает сомнения, может иметь место и при переходе активной стадии заболевания в рубцовую стадию. При этом неблагоприятным показателем, ассоциирующимся с формированием осложнений РН (преимущественно неоваскулярных, а также отслоек сетчатки), является повышение в СК уровня хотя бы одного из этих ростовых факторов: биологически активной фракции IGF-I и/или VEGF. Это определяет актуальность дальнейших исследований по коррекции не только местной гиперсекреции VEGF, эффективность которой обсуждается многими авторами, но и системной гиперпродукции обоих ростовых факторов.

Литература

1. Катаргина Л.А. Профилактика, раннее выявление и лечение ретинопатии недоношенных // Национальное руководство «Неонатология» / М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2007. С. 731–738.
2. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Тиша Н. М.: «Лабинформ», 1997. С. 221.
3. Garofalo C., Manara M.C., Nicoletti G. et al. Efficacy of and resistance to anti-IGF-1R therapies in Ewing's sarcoma is dependent on insulin receptor signaling. // *Oncogene*. 2011. V. 30, N 24. P. 2730–2740.
4. Hellstrom A., Perruzzi C., Ju M. et al. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: Direct correlation with clinical retinopathy of prematurity // *PNAS*. 2001. V. 98, N 10. P. 5084–5808.
5. Huang F., Greer A., Hurlburt W. et al. The mechanisms of differential sensitivity to an insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor (BMS-536924) and rationale for combining with EGFR/HER2 inhibitors // *Cancer Res*. 2009. V. 69, N 1. P. 161–170.
6. Nonobe N.I., Kachi S., Kondo M. et al. Concentration of Vascular Endothelial Growth Factor in Aqueous Humor of Eyes With Advanced Retinopathy of Prematurity Before and After Intravitreal Injection of Bevacizumab // *Retina*. 2009. V. 29, N 5. P. 579–586.
7. Sonmez K., Drenser K.A., Caoine A.Jr. et al. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity // *Ophthalmology*. 2008. V. 115. P. 1065–1070.

The effect of systemic production of growth factors (VEGF and IGF-I) on the disease course in children with retinopathy of prematurity

O.S. Slepova, L.A. Katargina, N.A. Gvozdyuk, M.V. Belova

Moscow Helmholtz Research Institute of eye Diseases, Russia
slepowaolga@yandex.ru

A clinical and immunological study of children with retinopathy of prematurity (ROP) of various ages is presented. The main group consisted of children with the cicatricial stage of ROP. We studied the systemic production of vascular endothelial growth factor (VEGF) and, for the first time, of the free (biologically active) fraction of insulin-like growth factor IGF-I (fIGF-I). Both the active and the cicatricial stages of ROP are shown to have a wide range of levels of both mediators in blood serum. A significant age-independent relation was revealed between the aggravated character of the disease (ROP complications, accompanying eye conditions, grave bilateral processes) and the "hyperproduction" of at least one of the two growth factors. It is shown that repeated eye surgeries may be accompanied by an undesirable increase in fIGF-I and VEGF levels in blood serum.

Key words: retinopathy of prematurity, cicatricial stage, vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor I (IGF-I).

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:60–64

Мультиволновой сканирующий лазерный паттерн-фотокоагулятор MC-500 Vixi **NIDEK**

Оптимизированные спектры длин волн

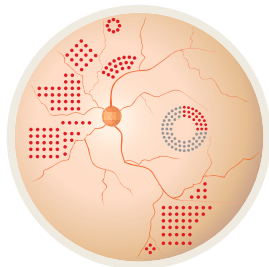


Зеленый 532 нм – наиболее широко используемая длина волны в лечении патологии сетчатки

Желтый 577 нм – проведение эффективной лазеркоагуляции с использованием низких значений энергии лазера

Красный 647 нм – во время процедуры пациент испытывает минимальный дискомфорт при сохранении эффективности воздействия

Более 14 вариантов паттернов



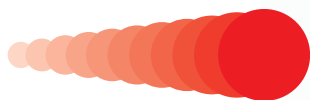
Одиночный
Сканирующий:

квадрат различной площади (2x2, 3x3, 4x4, 5x5),
круг, дуга (3 / 4 круга, 1 / 2 окружности, 1 / 4 круга),
тройные дуги, макулярные сетки, треугольник, линия, кривая

2 режима работы сканирующих паттернов



Возможность плавной ротации паттерна



Выбор и постоянный контроль размера пятна в диапазоне 100 – 500нм

Быстрое автоматическое нанесение
коагулятов паттерна (от 0,01 сек)

Режим с программируемой скоростью
нанесения коагулятов – контроль ситуации
после каждого импульса паттерна

SOLIC – уникальная система защиты переднего отрезка глаза пациента во время фотокоагуляции



Обеспечивает минимальное воздействие лазерной
энергии на роговицу и хрусталик



ООО "МД ВИЖН" – эксклюзивный дистрибьютор Nidek Co., Ltd.
(Япония) в России и СНГ, официальный дистрибьютор ведущих
производителей офтальмологического оборудования
117312 Россия, г. Москва, ул. Губкина, д. 14
Тел.: +7 495 988 1091, 92, факс: +7 495 988 1093, www.nidek.ru

Особенности течения и мониторинг прогрессирующей миопии в зависимости от офтальмотонуса

В.В. Страхов¹, Е.Г. Гулидова², В.В. Алексеев¹

¹ Ярославская государственная медицинская академия, кафедра глазных болезней

² Ярославская областная клиническая больница

Исследованы уровень офтальмотонуса и гидродинамические показатели у 205 детей и подростков (405 глаз) с миопией: 170 человек (335 глаз) с прогрессирующей миопией, 35 детей (70 глаз) со стационарной миопией. Изучены гидродинамические показатели в зависимости от величины внутриглазного давления (ВГД). Выявлено, что прогрессирование близорукости у детей может протекать на фоне высокой нормы ВГД (18–22 мм рт. ст. — 31,8% обследованных), средней нормы (14–17 мм рт. ст. — 48,2%) и низкой нормы ВГД (13–8 мм рт. ст. — 20,0%). Высокая норма ВГД связана как с ухудшением оттока внутриглазной жидкости из-за наличия гониодисгенеза (у 18,7% пациентов), так и с относительной гиперсекрецией камерной влаги (у 46,7%). При прогрессировании миопии на фоне низкой нормы ВГД выявлены низкие гидродинамические показатели (ВГД в среднем 12,07 мм рт. ст., минутный объем продуцируемой жидкости в среднем 0,56 мм³/мин). Быстрый характер прогрессирования чаще отмечен на фоне высокой (68%) и низкой (74%) нормы ВГД, в то время как при средней норме ВГД быстрое прогрессирование наблюдалось значительно реже (42%).

Ключевые слова: миопия, офтальмотонус, гидродинамические показатели.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:66–70

Изучение патогенеза близорукости, разработка методов профилактики ее прогрессирования продолжают оставаться одной из актуальных проблем современной офтальмологии. Продолжаются дискуссии о роли внутриглазного давления (ВГД) в процессе формирования и прогрессирования миопической рефракции. В природе повышения ВГД исследователи выделяют анатомические и функциональные особенности: переднее положение шлемова канала и затрудненный отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) вследствие нарушений в механизме цилиарная мышца — склеральная шпора — трабекула [6], дисгенез мезодермальной ткани в области фильтрующей зоны угла передней камеры [2, 4], аккомодативные перегрузки вследствие интенсивной зрительной работы [8], взаимозависимость интенсивной зрительной работы и аккомодативной функции [1], а также влияние экстра-окулярных мышц при конвергенции [3]. Данные исследователей об уровне ВГД в глазах с миопической рефракцией неоднозначны. Многие авторы [4, 5, 10] приводят

данные о его повышении у пациентов с прогрессирующей миопией по сравнению с эметропией и стационарной миопией, подтверждая тем самым мнение о том, что в основе растяжения глазного яблока лежит связанное с аккомодационными перегрузками относительное повышение ВГД. Однако в других работах статистически значимого повышения ВГД у пациентов с миопией по сравнению с эметропией не выявлено [9, 11, 12]. Обращается внимание на большой размах колебаний ВГД при прогрессирующей миопии и возможность активного прогрессирования близорукости на фоне низкой нормы ВГД (8–15%) [4, 5]. Действительно, дисрегуляция гидродинамики может привести как к относительному повышению, так и к относительному понижению офтальмотонуса. При перенапряжениях аккомодации нередко возникает аккомодативная гипертензия вследствие увеличения продукции ВГЖ по причине рабочей гиперемии цилиарного тела [7, 8]. При слабой, не активной аккомодации возможно уменьшение секреции камерной влаги с последующим

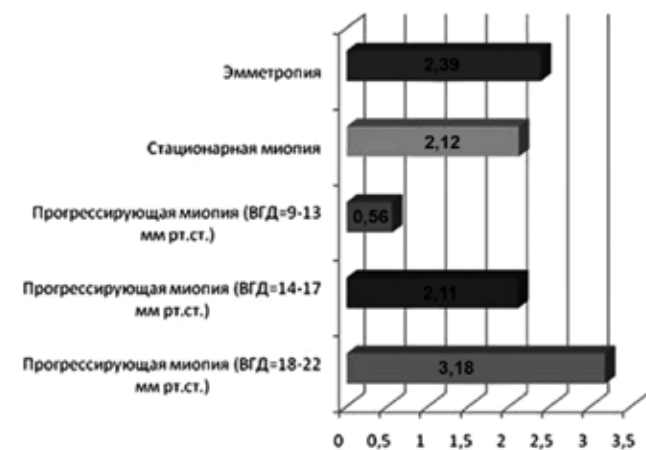


Рис. 1. Показатель минутного объема продуцируемой ВГЖ при прогрессирующей, стационарной миопии и эмметропии.

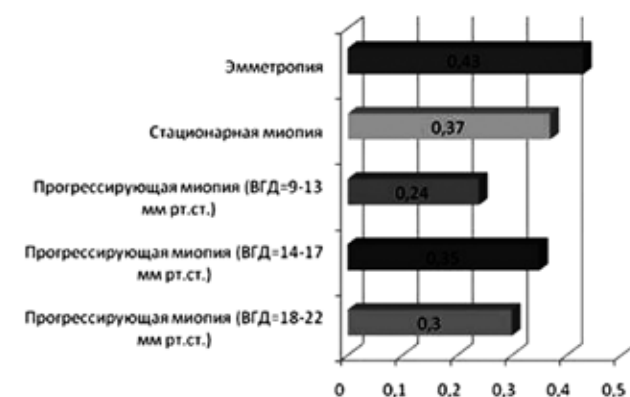


Рис. 2. Показатель легкости оттока ВГЖ при прогрессирующей, стационарной миопии и эмметропии.

снижением уровня ВГД, что может иметь значение в патогенезе прогрессирования миопии.

ЦЕЛЬ работы — исследование особенностей течения и мониторинг прогрессирующей миопии в зависимости от уровня офтальмотонуса, поиск новых методов профилактики прогрессирования близорукости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 205 детей и подростков (405 глаз) с миопией: 170 человек (335 глаз) с прогрессирующей миопией, 35 детей (70 глаз) со стационарной миопией, группу контроля составили 35 детей (70 глаз) с эмметропией. Средний возраст обследованных пациентов составил 14,0 (13,4—14,5, $\alpha < 0,05$) лет и был идентичным во всех группах наблюдения ($p > 0,05$). Исследовались следующие параметры: ВГД, гидродинамические показатели (компьютерная тонография на офтальмотонографе ОТГ-01, в режиме офтальмосфигмографии определялась ригидность корнеосклеральной оболочки), рефракция (авторефрактометр Humphrey-595), толщина роговицы в центральной зоне, длина переднезадней оси глаза (Томеу, А—Z-2000). Проанализированы

показатели гидродинамики глаза: коэффициент легкости оттока (C), минутный объем продуцируемой ВГЖ (F) в группах пациентов с прогрессирующей миопией при различном уровне ВГД, а также в группе детей со стационарной миопией и эмметропией. Для статистической обработки данных использован пакет прикладных программ MS Excel 2002 для Windows и Statistica 5,5A (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В среднем уровень ВГД в группе пациентов с прогрессирующей миопией был хотя и незначительно, но достоверно выше 16,49 (16,09—16,89, $\alpha < 0,05$) мм рт. ст., чем при эмметропии 15,34 (14,8—15,87, $\alpha < 0,05$) мм рт. ст. и стационарной миопии 15,58 (14,93—16,22, $\alpha < 0,05$) мм рт. ст. ($p < 0,05$). В группе пациентов со стационарной миопией и эмметропией по данному признаку статистически значимых различий не было получено ($p > 0,05$). В исследование включались пациенты с толщиной роговицы от 510 до 570 мкм. Достоверных различий показателей кератопахиметрии по группам не было получено ($p > 0,05$).

При анализе полученных данных мы обратили внимание на большой диапазон значений ВГД (P_0) в группе пациентов с прогрессирующей миопией: уровень ВГД колебался от 8 до 25 мм рт. ст. Размах колебаний ВГД в группе детей со стационарной миопией был меньше — от 10 до 19 мм рт. ст., при эмметропии — от 9 до 19 мм рт. ст.

Нормальные показатели ВГД пациентов с прогрессирующей миопией были выделены в 3 подгруппы: 18—22 мм рт. ст. — высокая норма ВГД, 14—17 мм рт. ст. — средняя норма, 8—13 мм рт. ст. — низкая норма ВГД. Высокая норма ВГД выявлена у 31,8% обследованных с прогрессирующей миопией, у 17,1% обследованных со стационарной миопией и у 11,4% эмметропов. Средняя норма ВГД зафиксирована у 48,2% пациентов с прогрессирующей миопией, у 71,5% детей со стационарной миопией и у 68,6% обследованных с эмметропической рефракцией. Низкая норма ВГД выявлена у 20% детей с прогрессирующей миопией, у 11,4% обследованных со стационарной миопией и у 20% обследованных с эмметропией.

Средние значения показателя минутного объема продуцируемой ВГЖ представлены на рис. 1, легкости оттока ВГЖ — на рис. 2 по всем группам больных. Распределение обследованных глаз по величине легкости оттока ВГЖ и минутного объема продуцируемой ВГЖ представлены в таблице.

Гидродинамический статус в группе прогрессирующей миопии с высокой нормой ВГД указывает на две причины относительного повышения ВГД: затруднение оттока и гиперсекрецию ВГЖ. В ходе проведенных исследований выделена группа пациентов с относительно затрудненным оттоком ВГЖ (коэффициент легкости оттока ниже $0,2 \text{ мм}^3/\text{мин}$ — 21,5%).

Гониодисгенез радужно-роговичного угла обнаружен у 18,7% лиц в подгруппе с высокой нормой ВГД, а в подгруппе с высокой нормой ВГД и коэффициентом легкости оттока ниже 0,2 мм³/мин — у 87,0% пациентов, что объясняет повышение ВГД в этой подгруппе больных. Среди пациентов с прогрессирующей миопией у одной пациентки ВГД было выше нормальных значений ($P_0=25$ мм рт. ст.). При гониоскопическом исследовании выявлены выраженные признаки дисгенеза радужно-роговичного угла, которые вызвали затруднение оттока ВГЖ и повышение ВГД. У этой пациентки, несмотря на две склеропластические операции в анамнезе, близорукость продолжала прогрессировать (более 1,0 дптр/год). После проведенной антиглаукоматозной операции ВГД нормализовалось и близорукость стабилизировалась.

В группе пациентов с высокой нормой ВГД были пациенты с относительной гиперсекрецией (почти у половины больных, в 46,7% случаев, коэффициент F оказался более 3,5 мм³/мин). Мы считаем, что гиперпродукция камерной влаги довольно часто обусловлена аккомодативными перегрузками. При опросе пациенты обычно предъявляли жалобы астенопического характера, а измеренные объемы аккомодации оказались несколько ниже возрастных норм: ОАА (объем абсолютной аккомодации) — 7,16 (6,9–7,41, $\alpha<0,05$) дптр, ЗОА (запас относительной аккомодации) — 1,57 (1,42–1,72, $\alpha<0,05$) дптр. Отсюда напрашивается вывод, что на фоне ослабленной склеры относительно повышенное ВГД действительно может быть движущей силой прогрессирования близорукости. При этом у 68% пациентов данной группы близорукость имела быстро прогрессирующее течение (более 1,0 дптр/год).

Таким образом, при выявлении у пациентов с прогрессирующей миопией высокой нормы ВГД мониторинг должен включать тонографию, а при низком показателе легкости оттока ВГЖ — гониоскопию. У пациентов с миопией высокой степени и верхней границей нормы ВГД (ВГД по Маклакову более 26–27 мм рт. ст.), низким показателем легкости оттока ВГЖ (С менее 0,12 мм³/мин), выраженным гониодисгенезом радужно-роговичного угла, быстро

прогрессирующим течением миопии и при неэффективном лечении, в том числе склероукрепляющем, даже рассматривается вопрос о проведении антиглаукоматозной операции. При выявлении гиперсекреции целесообразно исключить факторы, способствующие повышению ВГД. В этой группе пациентов, по нашему мнению, необходимо исключить аккомодативные перегрузки. Мы также рекомендуем применение ирифрина, который обладает гипотензивным эффектом.

При прогрессирующей близорукости со средней нормой ВГД у большинства больных (84,6%) показатель легкости оттока оказался больше 0,2 мм³/мин, показатель минутного объема продуцированной ВГЖ у 80,9% пациентов находился в пределах средней нормы. Для подгруппы прогрессирующей миопии со средней нормой ВГД характерны гидродинамические показатели в пределах средней нормы, более высокие показатели ОАА 7,9 (7,64–8,17, $\alpha<0,05$) дптр, ЗОА 2,09 (1,87–2,31, $\alpha<0,05$) дптр ($p<0,05$). У большинства (58%) пациентов близорукость имела медленно прогрессирующее (менее 1,0 дптр/год) течение. Кроме того, у большинства пациентов анализируемой подгруппы при умеренном характере прогрессирования в 82% миопия была наследственно обусловленной. Возможно, в большинстве этих случаев мы имеем дело не с истинно прогрессирующей близорукостью, а с генетически обусловленным миопическим рефрактогенезом. Мы считаем, что при медленно прогрессирующем характере миопии (0,25–0,5 дптр/год), при наличии близорукости у родителей (наследственный характер миопии), при стабилизации близорукости к 16–18 годам без проводимого лечения можно говорить о генетически обусловленном миопическом рефрактогенезе.

Для пациентов с прогрессирующей миопией и низкой нормой ВГД характерны низкие значения гидродинамических показателей, ВГД в среднем составило 12,07 (11,66–12,48, $\alpha<0,05$) мм рт. ст., минутный объем продуцируемой жидкости в среднем был равен 0,56 (0,38–0,74, $\alpha<0,05$) мм³/мин. В подгруппе с низкой нормой ВГД мы обнаружили пониженные значения показателей аккомодации: ОАА 6,25 (5,88–6,61,

Таблица. Распределение обследованных глаз по величине показателей легкости оттока ВГЖ и минутного объема продуцируемой ВГЖ

Группы	F, мм ³ /мин			С, мм ³ /мин	
	<2,0	2,0–3,5	>3,5	<0,2	≥0,2
Прогрессирующая миопия					
Подгруппа А: уровень ВГД 9–13 мм рт.ст.	89,4% 59 глаз	10,6% 7 глаз	—	27,3% 18 глаз	72,7% 48 глаз
Подгруппа В: уровень ВГД 14–17 мм рт.ст.	14,2% 23 глаза	80,9% 131 глаз	4,9% 8 глаз	15,4% 25 глаз	84,6% 137 глаз
Подгруппа С: уровень ВГД 18–22 мм рт.ст.	10,3% 11 глаз	43,0% 46 глаз	46,7% 50 глаз	21,5% 23 глаза	78,5% 84 глаза
Стационарная миопия	27,1% 19 глаз	72,9% 51 глаз	—	11,4% 8 глаз	88,6% 62 глаза
Эмметропия	20% 14 глаз	65,7% 46 глаз	14,3% 10 глаз	8,6% 6 глаз	91,4% 64 глаза

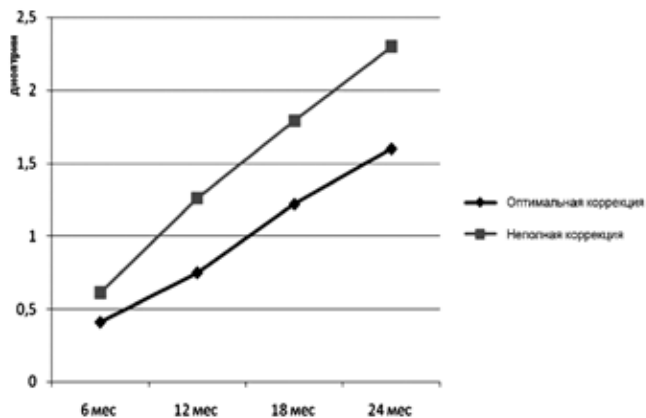


Рис. 3. Темпы прогрессирования миопии в группах с оптимальной и неполной коррекцией за 2 года наблюдения.

$\alpha < 0,05$) дптр и ЗОА 1,05 (0,91–1,21, $\alpha < 0,05$ дптр ($p < 0,05$). Таким образом, низкие гидродинамические показатели сопровождались низкими аккомодационными показателями, что свидетельствует о снижении работоспособности цилиарной мышцы в этой группе больных и, следовательно, о, вероятно, уменьшенном кровотоке. Неожиданным оказался тот факт, что в этой подгруппе количество пациентов с быстрым прогрессированием близорукости оказалось наибольшим (74%), что не согласуется с распространенным мнением о ВГД как движущей силе растяжения глазного яблока. Возможно, в данном случае действует другой механизм: глазное яблоко растягивается не под влиянием повышенного ВГД изнутри, а деформируется снаружи, например, конвергентным тонусом экстрабульбарных мышц во время зрительной нагрузки при чтении.

Вместе с тем мы обратили внимание на то, что в группе с прогрессирующей миопией независимо от уровня ВГД на фоне ношения очков, оптимально корригирующих миопическую рефракцию, чаще (у 69,7%) встречается медленное прогрессирование миопии (увеличение рефракции менее чем на 1,0 дптр, увеличение ПЗО менее чем на 0,3 мм в течение года) и значительно реже (у 30,3%) наблюдается быстрое прогрессирование (увеличение рефракции на 1,0 дптр и более, увеличение ПЗО на 0,3 мм и более в течение года). У лиц, применяющих гипокоррекцию, неполную коррекцию близорукости зафиксированы другие соотношения: медленное прогрессирование миопии — у 26,1%, быстрое прогрессирование — у 73,9% обследованных. Дети со стационарной близорукостью значительно чаще (в 71,4% случаев) использовали очки, оптимально исправляющие аметропию. Темпы прогрессирования миопии в группах с оптимальной и неполной коррекцией за 2 года наблюдения представлены на рис. 3.

Более того, оказалось, что большинство пациентов подгруппы с прогрессирующей миопией на фоне низкой нормы ВГД (80,3%) использовали очки с гипокоррекцией. Для данной группы пациентов мы

особенно рекомендуем оптимальную и постоянную коррекцию миопии, которая способствует активной работе аккомодации как вблизи, так и вдаль, тем самым нормализуя продукцию ВГЖ. По нашему мнению, при неполной коррекции миопии отсутствует физиологическая стимуляция активной аккомодации вдаль и часто не задействована активная аккомодация вблизи, что может отрицательным образом сказаться на гемодинамических показателях. Пониженный кровоток в сосудах цилиарного тела приводит к уменьшению ультрафильтрации из капилляров внутри отростков цилиарного тела, что приводит к снижению объема продуцируемой жидкости и относительному понижению ВГД. На фоне ослабленной склеры эти факторы могут способствовать прогрессированию миопии. Мы полагаем, что в очках, подобранных для постоянного ношения, коррекция должна быть полной, но сохраняющей возможность активного использования собственной аккомодации. На практике необходимо выбирать самое слабое из равно улучшающих зрение отрицательное стекло, дающее полную остроту зрения. Проверочным может стать дуохромный тест. С первым из отрицательных стекол, обеспечивающих максимальное зрение вдаль, миоп лучше видит текст на красном фоне.

Причина прогрессирования миопии многофакторная, оказывают несомненное влияние биомеханические свойства склеры, ригидность. Многие факторы выступают как провоцирующие в патогенезе прогрессирования. Для выявления негативного влияния этих факторов необходимо полное обследование пациентов, включая исследование гидродинамических показателей, функции аккомодации и ригидности корнеосклеральной оболочки. Дисрегуляция аккомодации может привести к относительному повышению или понижению ВГД. Чтобы аккомодация осуществляла нормальную регуляцию гидродинамики, она должна работать. Уровень ВГД также имеет значение в патогенезе прогрессирования миопии, нормализация ВГД способствует стабилизации близорукости.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что прогрессирование близорукости у детей может протекать на фоне высокой нормы ВГД (18–22 мм рт. ст. — 31,8% обследованных), средней нормы (14–17 мм рт. ст. — 48,2% пациентов) и низкой нормы ВГД (8–13 мм рт. ст. — 20,0%).

2. Установлено, что быстрое прогрессирование близорукости чаще происходит на фоне высокой (68%) и низкой (74%) нормы ВГД, в то время как при средней норме ВГД быстрое прогрессирование происходит значительно реже (42% случаев).

3. В мониторинге прогрессирования миопии на фоне высокой нормы ВГД следует выполнять тонографию для выявления причины относительного повышения офтальмотонуса и назначения соответствующего лечения. Надо либо улучшать отток

вплоть до хирургического вмешательства, либо нормализовать продукцию ВГЖ, исключая аккомодативные перегрузки. Также показано назначение ирифрина 2,5%.

4. При прогрессировании миопии на фоне низкой нормы ВГД наряду с тонографией следует тщательно исследовать аккомодацию, при обнаружении ее ослабления в сочетании с низкой продукцией ВГЖ мы особенно рекомендуем оптимальную и постоянную коррекцию миопии.

Литература

1. Аветисов Э.С. Близорукость. М. Медицина, 2002. 286 с.
2. Воронцова Т.Н. Особенности гониоскопической картины у детей с миопией // Рефракционные и глазодвигательные нарушения. Труды международной конференции. М., 2007. С. 100–101.
3. Дашевский А.И. Ложная близорукость. М. Медицина, 1973. 52 с.
4. Кондратенко Ю.Н. Лечение и профилактика прогрессирующей близорукости на основании гипотезы рефрактогенеза

человеческого глаза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1990.

5. Лапочкин В.И. Приобретенная близорукость: диагностика, клиника, лечение. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998.
6. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995. 256 с.
7. Страхов В.В. Эссенциальная гипертензия глаза и первичная глаукома. Дис. ... докт. мед. наук. Ярославль, 1997.
8. Ремизов М.С., Грязнов А.И. Способ хирургического лечения при прогрессирующей близорукости // Вестник офтальмологии. 1981. №3. С. 26–29.
9. Ястребцева Т.А. Внутриглазное давление у школьников 12–15 лет с миопией // VIII Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием «Федоровские чтения-2009» М., 2009. С. 319–320.
10. David R., Zangwill L., Tessler M., Yassur Z. The correlation between intraocular pressure and refractive status // Arch. Ophthalmol. 1985. V 103. P. 1812–1815.
11. Edwards M.H., Brown B. IOP in myopic children: the relationship between increases in IOP and the development of myopia // Ophthalmic Physiol. Opt. 1996. V. 16, N 3. P. 243–246.
12. Lee A.J., Saw S.M., Gazzard G. et al. Intraocular pressure associations with refractive error and axial length in children // Br. J. Ophthalmol. 2004. V. 88, N 1. P. 5–7.

Monitoring and peculiarities of myopia progression depending on the IOP

V.V. Strakhov¹, E.G. Gulidova², V.V. Alekseev¹

¹ Yaroslavl State Medical University, Chair of Eye Diseases

² Yaroslavl Regional Hospital

Gulidova2008@yandex.ru

The correlation between the level of IOP and hydrodynamic parameters were studied for 205 children and adolescents (375 eyes) with myopia. 170 children (335 eyes) had progressive and 35 children (70 eyes) had stable myopia. It was revealed that myopia may progress in the cases of high norm of IOP (18 to 22 mmHg, 31.8% of cases), medium norm (14 to 17 mmHg, 48.2% of cases), and low norm (9 to 13 mmHg, 20.0 % of cases). The high norm of IOP is related to deteriorated intraocular fluid outflow due to a disgenesis of the iridial-corneal angle (in 18.7% of patients) and to a relatively increased secretion of aqueous humor (46.7%). Myopia progression occurring with a low IOP norm showed low hydrodynamic parameters (average IOP of 12.07 mmHg and mean per minute fluid production of 0.56 mm³/min). Rapidly progressing myopia occurred frequently with high (68%) and low (74%) norm of IOP and was much less frequent (42% of cases) for the medium values of IOP norm.

Key words: myopia, IOP, hydrodynamic parameters.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:66–70

Возможность прогнозирования риска отторжения свободного полнослойного кожного аутотрансплантата при реконструкции век

И.А. Филатова, И.А. Романова

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России

Методом динамической оценки приживления и прогнозирования отторжения аутоклет является лазерная доплеровская флоуметрия. Для диагностики нарушения микрогемодикуляции в области пересаженного свободного кожного трансплантата использован градиент капиллярного кровотока между здоровыми тканями и аутотрансплантатами. Установлено, что по определенной величине градиента капиллярного кровотока, а также по отсутствию тенденции к увеличению значений градиента в срок с 4-х по 7-е сутки можно судить об отторжении или приживлении пересаженных кожных лоскутов. На примере анализа клинических случаев пациентов с реконструкцией век свободной кожной аутопластикой лоскутом с заушной области показано, что даже при одинаковом внешнем виде пересаженных свободных кожных лоскутов отличается их микрогемодинамика.

Ключевые слова: свободный кожный аутотрансплантат, риск отторжения, лазерная доплеровская флоуметрия, градиент капиллярного кровотока, прогноз приживления.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:71–75

Актуальность и социальная значимость проблемы функциональной, косметической и социальной реабилитации пациентов с деформациями век различного генеза обусловлены высоким уровнем поражения лиц трудоспособного возраста, высокой стоимостью, длительностью и этапностью лечения.

Существует большое количество способов устранения дефектов век, постоянно разрабатываются новые модификации, направленные на улучшение функционального и косметического эффекта лечения [16–18]. Одним из способов реконструкции век является свободная кожная пластика [5, 8]. От качества приживления свободного кожного ауто-трансплантата во многом зависит конечный функциональный и косметический результат, поэтому реабилитации пациентов и лечению последующих рубцовых деформаций посвящен целый ряд работ, в основном направленных на лечение уже сформировавшихся рубцов в отдаленные сроки [2, 7, 11].

Наиболее уязвимым свободный кожный ауто-трансплантат является в течение 1-й недели после трансплантации. В ранний период оценку состояния

пересаженных свободных кожных лоскутов производят субъективно по изменению цвета лоскута и наличию отека в области операции [3, 14].

Однако субъективно не всегда возможно правильно оценить приживление лоскута и, следовательно, возможный риск отторжения трансплантата. В результате невозможно своевременное проведение адекватной терапии, направленной на стимуляцию процессов приживления.

Необходимым условием успешного приживления аутотрансплантатов является восстановление в них и в близлежащих тканях структуры и функции микроциркуляторного русла [4]. В связи с необходимостью оценки в клинике состояния микроциркуляторного кровотока, его мониторинга на этапах течения патологического процесса в различных органах и в процессе лечения для диагностики жизнеспособности оперированных и здоровых тканей используется метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Метод ЛДФ основывается на зондировании ткани лазерным излучением. При взаимодействии

с тканью в отраженном сигнале имеется составляющая, обусловленная отражением от движущихся эритроцитов, пропорциональная скорости движения (эффект Доплера). Амплитуда сигналов в приборе формируется от всех эритроцитов, находящихся в области зондирования, движущихся с разными скоростями и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венулах и артериовенулярных анастомозах. Обработка излучения основана на выделении из зарегистрированного сигнала доплеровского сдвига частоты отраженного сигнала, пропорционального скорости движения и количеству эритроцитов. В результате обеспечивается регистрация изменения потока крови в микроциркуляторном русле — флоуметрия [6].

В зависимости от задач исследования микроциркуляции крови применяются лазерные источники мощностью 1–2 мВт, излучающие в диапазоне от зеленой до ближней инфракрасной длины волны. Для указанного диапазона толщина зондируемого слоя ткани может составлять от 0,5 до 2 мм [15].

Описаны способы применения ЛДФ при воспалительно-деструктивных заболеваниях слизистой оболочки рта [9]. Кроме того, микроциркуляторный кровоток с помощью ЛДФ исследовали в кишечной стенке при острой кишечной непроходимости [10] и др. В офтальмологии оценка состояния пересаженных свободных кожных лоскутов при реконструкции век с помощью данного метода не проводилась.

ЦЕЛЬЮ исследования является наиболее раннее и объективное определение риска отторжения кожного аутотрансплантата на веках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническую группу составили 30 лиц (19 мужского, 11 женского пола) в возрасте от 5 до 75 лет (средний возраст — 43,4 года) с рубцовой деформацией века различного генеза (посттравматические изменения — 28 пациентов, врожденная патология — 2). Всем пациентам выполнена реконструкция века с пересадкой свободных кожных лоскутов с заушной области (27 пациентов) или с внутренней поверхности плеча (3 пациента). До и после реконструкции ежедневно, начиная с 4-х до 14-х суток после операции, проводили лазерную доплеровскую флоуметрию на аппарате ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия).

Результаты измерений могут быть представлены в виде: $ПМ = K \times N_{эр} \times V_{ср}$, где ПМ — показатель микроциркуляции; K — коэффициент пропорциональности ($K=1$); $N_{эр}$ — количество эритроцитов; $V_{ср}$ — средняя скорость эритроцитов в зондируемом объеме [6]. Амплитуда сигнала, пропорциональная указанному произведению, измеряется в относительных или перфузионных единицах (пф. ед.).

После проведения реконструктивного лечения пациентам с дефектами века различной этиологии с пересадкой свободных кожных аутотрансплантатов накладывали давящую бинтовую повязку на 4 сут для

наилучшей адаптации лоскута и места — реципиента. После первой перевязки на 4-е сутки после операции производили первые измерения показателя микроциркуляции пересаженного свободного кожного лоскута.

Для определения показателя микроциркуляции здоровой кожи исследовали, в зависимости от размеров лоскута, здоровые окружающие трансплантат ткани на том же веке или в симметричных точках на противоположном веке, поскольку показатели микроциркуляции верхних и нижних век отличаются незначительно [13] или на симметричном здоровом веке.

Обследование проводили в помещении с равномерным неярким освещением при температуре 22–25°C. Перед исследованием у пациентов исключали прием вазоактивных препаратов в течение 6 ч и курение (если пациент курил) в течение 2 ч. ЛДФ в зоне пересаженного свободного кожного лоскута проводили по общепринятой методике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку абсолютные показатели ЛДФ могут иметь индивидуальные особенности, для диагностики нарушения микрогемодикуляции в области пересаженного свободного кожного трансплантата использовали разницу значений показателей тканевой перфузии в пересаженных лоскутах и здоровой ткани. С этой целью определяли градиент капиллярного кровотока (Гкк) между здоровыми окружающими аутотрансплантат тканями того же века или симметричными участками здорового века и пересаженными свободными полнослойными кожными лоскутами. $Гкк = M_1 / M_2 \times 100\%$, где M_1 — показатель микроциркуляции в пересаженном свободном кожном лоскуте, M_2 — показатель микроциркуляции здоровой кожи тела. Данный градиент ранее использовали для определения глубины ожогов и вычисляли по разнице значений показателей тканевой перфузии в ожоговых ранах и здоровой коже тела [1].

Поскольку структура кожи века, как известно, значительно отличается от строения кожи других участков тела, ориентироваться на показатели ЛДФ

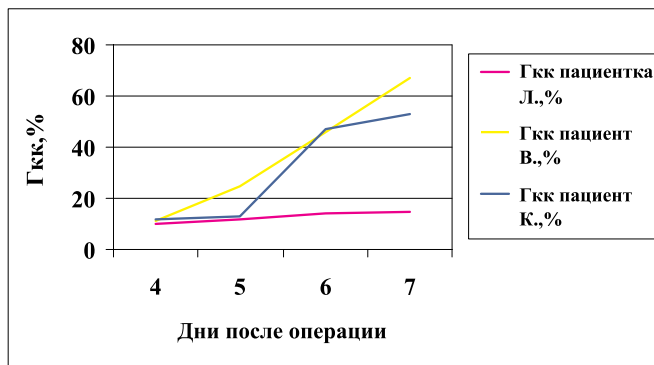


Рис. 1. Динамика градиента капиллярного кровотока (Гкк) в послеоперационном периоде у различных пациентов.

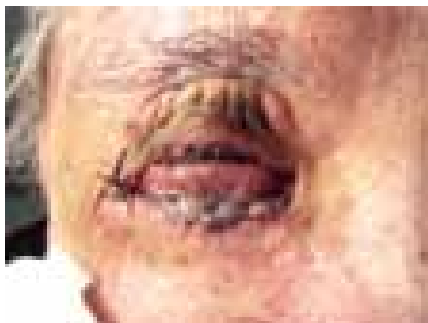


Рис. 2. Пациентка Л., 4-е сутки после операции. Лоскут белого цвета с синеватым оттенком.

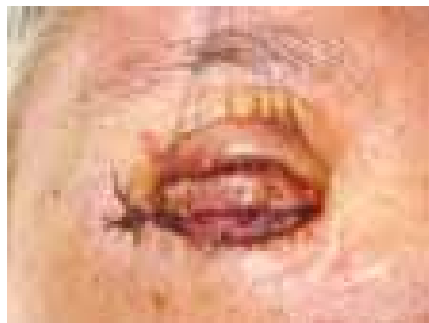


Рис. 3. Пациентка Л., 6-е сутки после операции. Лоскут красный с синеватым оттенком.

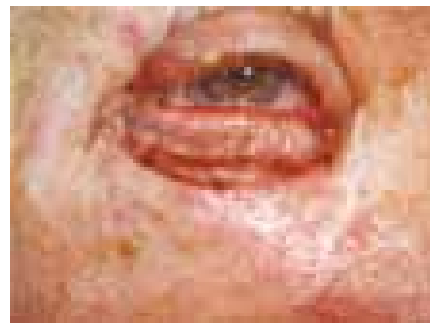


Рис. 4. Пациентка Л., частичное лизирование и сокращение лоскута через 3 нед после операции.



Рис. 5. Пациент В., 5-е сутки после операции. Лоскут синюшный.

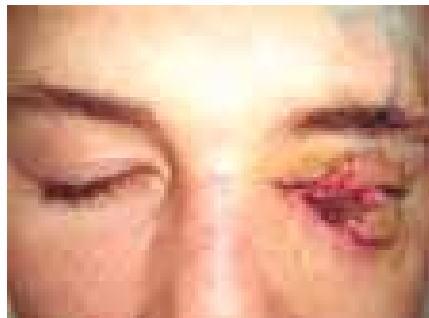


Рис. 6. Пациент В., 6-е сутки после операции. Лоскут красный с синеватым оттенком.

и Гкк, полученные при исследовании кожи других областей тела, неприемлемо.

Анализ полученных результатов показал, что «критичным» сроком, определяющим состояние аутоотрансплантата, позволяющим прогнозировать его дальнейшее состояние в плане приживления, является срок с 4-х по 7-е сутки. Установлено, что именно по величине Гкк между здоровыми окружающими аутоотрансплантат тканями того же века или симметричными участками здорового века и аутоотрансплантатом (равном и ниже 15%), а также по отсутствию тенденции к увеличению значений градиента в срок с 4-х по 7-е сутки, можно судить об отторжении или приживлении пересаженных кожных лоскутов (рис. 1).

Применение данного метода диагностики состояния свободного кожного аутоотрансплантата наглядно демонстрируется клиническими примерами.

Клинический пример 1. Пациентка Л., 1934 года рождения, поступила в 1-е хирургическое отделение Института глазных болезней им. Гельмгольца с диагнозом: OD — рубцовая деформация века, лагофтальм, выворот нижнего века, частичная колобома нижнего века (последствия тяжелого дорожно-транспортного происшествия в 2009 г.). Произведена операция на OD — реконструкция нижнего века с резекцией рубцов, пластикой местными тканями и свободной кожной аутопластикой лоскутом с заушной области. В конце операции наложена давящая бинтовая повязка сроком на 4 дня. При первой перевязке пере-

саженный лоскут был белого цвета с синеватым оттенком (рис. 2). После проведения ЛДФ градиент капиллярного кровотока (по сравнению с симметричными участками нижнего века левого глаза) равнялся 10%. На 5-е сутки после операции цвет лоскута изменился и стал синюшным, при этом Гкк составил 12%. На 6-е сутки после операции лоскут стал красным, с синеватым оттенком (рис. 3), Гкк равнялся 14%. На 7-е сутки после операции цвет лоскута оставался таким же, Гкк в центре составил 15% (см. рис. 1). С 7-х суток началось постепенное лизирование пересаженного лоскута. На фоне начатого лечения состояние лоскута улучшилось, но приживление оказалось частичным, с деформацией (рис. 4). Таким образом, величина градиента не превышала 15%, а тенденция к его увеличению при уровне ниже 15% не могла свидетельствовать о благополучном состоянии лоскута, что указывало на риск его отторжения и нашло клиническое подтверждение.

Клинический пример 2. Пациент В., 1990 года рождения, поступил в 1-е хирургическое отделение Института глазных болезней им. Гельмгольца с диагнозом: OS — следствие множественной травмы костей и мягких тканей орбиты, перелом нижней стенки орбиты, состояние после пластики нижней стенки орбиты хрящом, состояние после неоднократных операций на веках, рубцовая деформация века, лагофтальм, трихиаз, амавроз (последствия дорожно-транспортного происшествия в 2006 г.). Произведена операция на OS: реконструкция внутреннего угла и нижнего века с резекцией рубцов, пластикой местными тканями + свободная кожная пластика лоскутом с заушной области. В конце операции наложена давящая бинтовая повязка сроком на 4 дня. При первой перевязке пересаженный лоскут был белого цвета с синеватым оттенком. После проведения ЛДФ Гкк равнялся 11% по сравнению с Гкк симметричного участка кожи нижнего века здорового глаза. На 5-е сутки после операции лоскут

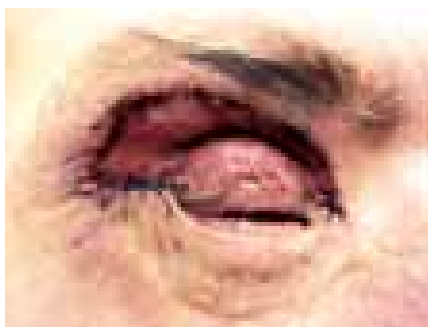


Рис. 7. Пациент К., 5-е сутки после операции. Лоскут красно-синюшного цвета.



Рис. 8. Пациент К., 6-е сутки после операции, 2-й день после лечения оксидом азота. Лоскут красно-розовый.

стал синюшным (рис. 5), при этом Гкк составил 25%. На 6-е сутки после операции лоскут стал красным с синеватым оттенком (рис. 6), Гкк равнялся 46%. На 7-е сутки после операции цвет лоскута оставался таким же, Гкк составил 67% (см. рис. 1). В результате к 10-м суткам после операции лоскут приобрел розовый цвет, прижился без сокращения. Правильная форма века была восстановлена. Швы сняты на 10-е сутки после операции.

Клинический пример 3. Пациент К., 1963 года рождения, поступил в 1-е хирургическое отделение Института глазных болезней им. Гельмгольца с диагнозом: ОУ — рубцовая деформация век, рубцовый эпикантус, заворот век, лагофтальм. ОД — состояние после реконструкции нижнего века. Произведена операция на ОД — репозиция внутреннего и наружного угла, реконструкция верхнего века с резекцией рубцов и свободной кожной пластикой лоскутом с заушной области. В конце операции наложена давящая бинтовая повязка сроком на 4 дня. При первой перевязке пересаженный лоскут имел бледноватый цвет с синеватым оттенком. После проведения ЛДФ Гкк равнялся 12%. На 5-е сутки после операции лоскут стал красно-синюшного цвета (рис. 7), при этом Гкк составил 13%. С учетом отсутствия положительной динамики значения Гкк начато срочное профилактическое лечение оксидом азота по известной схеме для лечения ран век: 1-й день лечения — концентрация NO 300 ppM, экспозиция 15 с, расстояние до объекта 20 см, 2-й день лечения — концентрация NO 300 ppM, экспозиция 30 с, расстояние до объекта 20 см [12]. На 6-е сутки после операции и на 2-й день после лечения NO лоскут стал красным (рис. 8), Гкк равнялся 47%. На 7-е сутки после операции цвет лоскута изменился на темно-розовый с красными пятнами, Гкк составил 53% (см. рис. 1). В результате к 10-м суткам после операции лоскут приобрел розовый цвет, прижился без сокращения. Правильная форма века была восстановлена. Швы сняты на 10-е сутки после операции. Отсутствие положительной динамики градиента при его величине ниже 15% уже в первые 2 дня угрожало отторжением лоскута, а проведение лечения, направленного на улучшение трофики аутоотрансплантата, обеспечило его хорошее приживание.

ВЫВОДЫ

1. По динамике микроциркуляции в свободном кожном аутоотрансплантате, а именно по величине градиента капиллярного кровотока между здоровыми окружающими аутоотрансплантат тканями того же века или симметричными участками здорового века и аутоотрансплантатом, равном 15% и ниже, а также по отсутствию тенденции к увеличению значений градиента в срок с 4-х по 7-е сутки можно прогнозировать риск неприживания кожного аутоотрансплантата.

2. Даже при одинаковом внешнем виде пересаженных свободных кожных лоскутов отличается их микрогемодинамика, которую можно оценить с помощью ЛДФ.

3. С помощью предложенной методики вычисления градиента капиллярного кровотока можно обоснованно прогнозировать риск отторжения трансплантата в ранние сроки после операции, что способствует своевременному назначению адекватного лечения и в результате полноценному приживлению лоскута и лучшему косметическому эффекту.

Литература

1. Будкевич Л.И., Шурова Л.В., Клембовский А.И., Ужеско Ю.С. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии у детей с ожогами кожи для определения глубины поражения (медицинская технология), М., 2009. 21 с.
2. Бурылина О.М., Пирогова В.А. Применение коллагенина при рубцовых поражениях // Сб. науч. трудов. Патогенез, лечение и профилактика косметических недостатков и заболеваний кожи. М., 1982. С. 156–160.
3. Луцина М.Б. Разработка реконструктивно-восстановительных операций при деформациях век и окружающих зон лица с использованием компрессионных пластин // Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 169 с.
4. Задорожный А.А., Катаев С.И., Штрыголь С.Ю. Динамика кровотока в аутоотрансплантатах кожи разных участков тела у крыс по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Методология флоуметрии, вып. 5, 2001. С. 179–196.
5. Зайкова М.В. Пластические операции в офтальмологии. М.: Медицина, 1969. 192 с.
6. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. 256 с.
7. Михайлова Р.И., Безруков В.М., Комарова З.А. Применение фонофореза коллагенина в комплексном лечении гипертрофических и келоидных рубцов кожи лица и шеи // Стоматология. 1986. Т. 65, №4. С. 48–50.
8. Рауэр А.Э. Методы пластических операций мягких тканей лица после огнестрельных ранений. М.: Медгиз. 1945. 52 с.
9. Сабанцева Е.Г. Патологическая характеристика расстройств микроциркуляции при воспалительно-деструктивных заболеваниях слизистой оболочки рта // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006. № 1(17). С. 30–36.
10. Седов В.Н., Смирнов Д.А. Микроциркуляторный кровоток в кишечной стенке при острой кишечной непроходимости // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2002. № 2(2). С. 50–56.
11. Стенько А.Г. Современный подход к комплексной коррекции рубцовых деформаций лица // Актуальные вопросы пластиче-

- ской хирургии и косметологии / Под ред. Виссарионова В.А. М., 2010. С.111–120.
12. *Фераизи Эглант*. Разработка метода лечения травматических повреждений века с применением оксида азота // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.
 13. *Филатова И.А., Романова И.А.* Оценка показателей микрогемодинамики кожи века в норме // Биомеханика глаза 2009. М., 2009. С. 164–167.
 14. *Филатова И.И., Романова И.А.* Случай реконструктивной ПХО при полном отрыве нижнего века. Возможности и прогноз // Актуальные вопросы нейроофтальмологии. Матер. XII научно-практ. конф. М., 2011. С. 131–133.
 15. *Anderson R.R., Parrish J.A.* The optics of human skin // J. Invest. Dermatol. 1981. V. 77. P. 13.
 16. *Morley A.M.S., deSousa J.-L., Selva D., Malhotra R.* Techniques of Upper Eyelid Reconstruction // Survey of Ophthalmology. 2010. V. 55, Issue 3. P. 256–271.
 17. *Moskowitz B.K., Patel A.D., Pearson J.M.* Aesthetic and functional management of eyelid and orbital reconstruction // Facial Plast Surg. 2008. V. 24, N 1. P. 69–77.
 18. *Verity D.-H., Collin J.-R.* Eyelid reconstruction: the state of the art // Curr-Opin-Otolaryngol-Head-Neck-Surg. 2004. V. 12, N 4, P. 344–348.

Free full-thickness skin autograft in eyelid reconstruction: possibilities of rejection risk prediction

I.A. Filatova, I.A. Romanova

Moscow Helmholtz Research Institute of eye Diseases, Russia
filatova64@yandex.ru

Laser Doppler flowmetry is a method that enables dynamic assessment of engraftment and rejection risk forecast for autografts. To diagnose disordered microhaemocirculation around the transplanted free skin graft, the gradient of capillary blood flow between the healthy tissue and autografts was measured. It was established that particular values of the gradient of capillary blood flow and the absence of an upward trend in these values during the period from 4 to 7 days after the procedure may be used to determine whether the transplanted skin grafts were rejected or engrafted. An analysis of clinical cases of eyelid reconstruction by autotransplantation of free skin graft taken from behind the ear area showed that even with the same appearance of the transplanted free skin grafts their microhemodynamics may be different.

Key words: Free skin autograft, rejection risk, laser Doppler flowmetry gradient of capillary blood flow, engraftment forecast.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:71–75

Комплексная антиоксидантная фармакотерапия в реабилитации пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией после витреоретинальной хирургии

М.М. Шишкин, Н.М. Юлдашева, К.Т. Гаджиева, М. Мустафа Хадж Осман

Национальный медико-хирургический центр им. Пирогова, Москва

В работе оценивалась эффективность комплексной антиоксидантной фармакотерапии при реабилитации пациентов с далекозашедшей пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) после витреоретинальной хирургии (ВРХ). Под наблюдением находились 60 пациентов (60 глаз) с далекозашедшей ПДР. Выделены 5 групп наблюдения: I группа (n=9) — получала стандартную медикаментозную терапию (антибиотики, гормоны); II группа (n=11) — в ходе операции раствор BSS-plus; III группа (n=14) — витаминный комплекс Фокус; IV группа (n=13) — Танакан; V группа (n=13) — комплексную антиоксидантную защиту (раствор BSS-plus в ходе ВРХ, в послеоперационном периоде Фокус и Танакан). Действие раствора BSS-plus реализовалось уже в ходе вмешательства. Высокое содержание комбинации витаминов С и Е, цинка и селена в комплексе Фокус способствовало уменьшению воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде. Действие Танакана в V группе отмечено при длительном применении (более 1 мес), что проявлялось уменьшением частоты репролиферации и связанных с ней кровоизлияний. Суммирование и распределение положительного эффекта данных препаратов на всех этапах от ВРХ до отдаленного послеоперационного периода позволило получить достоверно лучшие функциональные и анатомические результаты в V группе наблюдения.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, лечение, антиоксиданты, витреоретинальная хирургия.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:76–81

Диабетическая ретинопатия — позднее специфическое осложнение сахарного диабета (СД). Далекозашедшая пролиферативная стадия (ПДР) — основная причина нередко необратимой потери зрения [3]. Патогенетически обоснованным методом лечения далекозашедшей ПДР является витреоретинальная хирургия (ВРХ). Однако, несмотря на успешно проведенную ВРХ, рецидивы пролиферативной витреоретинопатии по наблюдениям специалистов развиваются в 11–30% случаев [12]. Одной из причин развития послеоперационных

осложнений многие авторы считают энергетическое воздействие источников света, лазеров, а также механическую травму внутренних оболочек, вызываемую действием интраокулярных инструментов на внутренние оболочки глаза, что сопровождается ответной воспалительной реакцией [12, 15]. Доказано, что выполнение витрэктомии на здоровом глазу кролика в течение 15 мин сопровождается выраженным нарушением динамического равновесия прооксидантных и оксидантных систем в сетчатке, а также повышением уровня продуктов перекисного

окисления липидов (ПОЛ) и провоспалительных цитокинов в стекловидном теле; указанные изменения сохраняются в течение 1 мес [7, 18]. Также известно, что далекозашедшая ПДР развивается на фоне глубокого истощения собственных антиоксидантных резервов организма и интраокулярных структур [10, 15]. Совершенствование техники ВРХ и переход к ее щадящему варианту значительно улучшили результаты лечения данной категории пациентов, однако полностью проблему не решили [13].

В связи с этим в последнее время многие авторы уделяют внимание фармакологической коррекции данных осложнений. Немногочисленные сообщения о применении антиоксидантов в системе хирургического лечения пациентов с посттравматической и диабетической пролиферативными витреоретинопатиями (ПВР) показали их положительное влияние на течение послеоперационного периода [5, 8, 26, 27]. Арсенал применяемых в настоящее время антиоксидантов достаточно широк: это витамины С, Е, рутин, эмоксипин, гистохром, биопептидные регуляторы и т.д. [4, 6]. Механизм действия этих препаратов разнообразен. Доказано, что витамины С и Е составляют физиологическую антиоксидантную систему, а их изолированное применение малоэффективно [4, 9]. Корректирующая система Фокус отличается высоким содержанием антоцианов черники (18,6 мг), терапевтической концентрацией витаминов С, Е, D, а также селена и цинка [2]. Показана высокая эффективность данного препарата как антиоксидантного средства при лечении заболеваний сетчатки [8, 11].

Имеются сообщения о положительных результатах интраоперационного применения ирригационных растворов, насыщенных антиоксидантами [23, 24, 28]. В частности, положительный эффект применения раствора BSS-plus объясняется наличием в его составе окисленного глутатиона [23].

Значительный интерес представляют работы по изучению ангиопротектора и антигипоксанта экстракта *Ginkgo biloba* (торговое название Танакан, Beaufour Ipsen Industrie) [20, 29]. В литературе есть указания на протективное воздействие Танакана на нейроны головного мозга при ишемическом инсульте и последующей реперфузии [25]. В офтальмологической практике Танакан применяется с конца 80-х годов XX века. Согласно исследованиям D. Lebuissou и соавт. [19], F. Jung и соавт. [17], Танакан оказывает на сетчатку четыре основных действия: гемодинамическое, реологическое, влияние на метаболизм клеток и антиоксидантное. Важным достоинством пероральных форм EGb 761 (таблетки, раствор) является их высокая биодоступность [14]. Результаты нескольких клинико-экспериментальных исследований диабетической ретинопатии (ДР) подтвердили фармакологический эффект Танакана при приеме в дозе 120 мг/сут в виде улучшения морфологии и электрогенеза сетчатки, а также повышения остроты зрения [6, 30].

Принято считать, что комплексное медикаментозное лечение с применением антиоксидантов, витаминов, средств, нормализующих реологические свойства крови, эффективно лишь на начальных стадиях ДР [16]. Практически отсутствуют исследования, посвященные эффективности применения препаратов данного ряда в качестве фармакологической защиты при подготовке к ВРХ, в ходе оперативного пособия и в послеоперационном периоде у пациентов с ПДР. В литературе мы не нашли сведений о сроках проявления эффекта каждого из данных препаратов, как и сведений о возможности применения антиоксидантов с различным механизмом действия в единой системе фармакологической поддержки при ВРХ далекозашедшей ПДР.

ЦЕЛЬ исследования — оценить эффективность комплексной антиоксидантной фармакотерапии при реабилитации пациентов с далекозашедшей ПДР после ВРХ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 60 пациентов (60 глаз) в возрасте от 22 до 84 лет ($62,5 \pm 17,9$ года) с СД I и II типов и далекозашедшей стадией ПДР. Длительность диабета составила в среднем $17,8 \pm 4,2$ года. Показаниями к проведению ВРХ являлись: гемофтальм — в 22 (36,7%) случаях, витреомакулярный и витреопапиллярный тракционный синдром — в 25 (41,7%), регматогенная отслойка сетчатки — в 17 (28,3%) и тракционная отслойка сетчатки — в 28 (46,7%) наблюдениях. У 47 пациентов была также диагностирована далекозашедшая ПДР на парном глазу, из них в 13 случаях проведена ВРХ по традиционной методике в других лечебных учреждениях. В 5 наблюдениях на парном глазу в отдаленный период после ВРХ развился амавроз. Всем пациентам на перспективном глазу была выполнена ВРХ по методике щадящей хирургии [13]. Во всех случаях с целью визуализации витреальных структур в стекловидную камеру в ходе операции вводили Триамцинолона ацетонид (4 мг). Были выделены 5 групп наблюдения: *I группа* — 9 пациентов (9 глаз), которым, как и пациентам остальных исследуемых групп, в послеоперационном периоде проводили стандартную медикаментозную терапию (антибактериальную, гормоны); *II группа* — 11 пациентов (11 глаз), которым в ходе операции ирригацию осуществляли сбалансированным раствором BSS-plus, содержащим антиоксидант глутатион (Alcon, USA), пациентам остальных групп для ирригации применяли стандартный сбалансированный раствор BSS (Alcon, USA); *III группа* — 14 пациентов (14 глаз), которым за 1–2 дня до операции и в течение 1 мес после операции назначали витаминный комплекс Фокус (Аквион, Россия); *IV группа* — 13 пациентов (13 глаз), которым назначали Танакан в дозе 120 мг/сут со дня операции в течение 1 мес; *V группа* — 13 пациентов (13 глаз) получали комплексную фармакологическую антиоксидантную защиту, которая включала

раствор BSS-plus в ходе ВРХ, в послеоперационном периоде прием «Фокуса» и Танакана.

Методы исследования включали визометрию, тонометрию, периметрию, биомикроскопию передних и задних отделов с помощью бесконтактных (78 D) линз и с фоторегистацией, В-сканирование витреальной полости и оптическую когерентную томографию (ОКТ) витреоретинального интерфейса. Клинико-лабораторные исследования включали определение уровня гликированного гемоглобина, уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови [1], суммарной антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови и слезы с помощью кинетики хемилюминесценции в модельной системе гемоглобин — перекись водорода — люминол ($\text{Hb} - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{Лм}$), содержания супероксиддисмутазы в плазме крови и слезе. Биохимические изменения плазмы крови и слезы оценивали в сравнении с аналогичными показателями 20 соматически здоровых лиц того же возраста (табл. 1).

Группы наблюдения были идентичны по возрасту, полу и длительности основного заболевания. Во всех анализируемых группах средняя острота зрения оперируемого глаза не превышала $0,08 \pm 0,02$.

По результатам общеклинических исследований у 98,3% больных была выявлена суб- или декомпенсация углеводного обмена ($\text{HbA1c} \geq 8,4\%$), в 100% — нарушение АОА слезы и крови (табл. 1).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ AnalystSoft, BioStat 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение техники щадящей ВРХ позволило провести оперативное пособие в среднем в течение $2,1 \pm 0,4$ ч у пациентов всех групп наблюдения. Согласно суммарной балльной оценке по М.Ю. Черняховской (интенсивность инъекции сосудов переднего отрезка, 1—3 балла) и R. Nussenblatt (степень белковой реакции, 0—3 балла), в 1-е сутки после ВРХ воспалительная реакция была наиболее выраженной в I, III и IV группах наблюдения. Во II и V группах послеоперационная воспалительная реакция носила умеренно выраженный характер. Динамика воспалительной реакции (в баллах) в группах наблюдения после ВРХ и антиоксидантной терапии в сроки до 7–8 дней представлена на рис. 1.

Согласно показателям, представленным на диаграмме, на фоне антиоксидантной терапии воспалительная реакция у большинства пациентов II и V групп наблюдения была купирована на 3–4-е сутки, в III группе — на 5–6-е сутки, в то время как в I и IV группах — только на 7–8-е сутки.

Частота и динамика геморрагических осложнений в раннем и позднем послеоперационном периодах представлены на рис. 2.

Геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде наблюдались в 27,3% случаев у пациентов II группы, в 28,6% — у пациентов III группы и только в 23,1% — у пациентов V группы. У пациентов I и IV групп этот показатель был несколько выше (33,3 и 30,8% соответственно). В более поздние сроки наблюдения (через 3 мес) частота развития

Таблица 1. Состояние антиоксидантной системы слезы и плазмы крови у пациентов групп наблюдения до проведения ВРХ

Группы наблюдения	АОА		МДА (плазма), нмоль/мл	СОД, ед/мл	
	слеза аскорбат, μM	плазма, усл. ед/мл		слеза, ед/мл	плазма, ед/мг белка
Здоровые, n=20	$309,4 \pm 53$	$1,3 \pm 0,15$	$2,43 \pm 0,23$	$126,4 \pm 18,2$	$18,8 \pm 4,5$
I группа, n=9	$173,1 \pm 1,8$	$1,02 \pm 0,24$	$4,02 \pm 0,2$	$92,7 \pm 13,8$	$12,6 \pm 1,2^*$
II группа, n=11	$174,1 \pm 19,8$	$1,01 \pm 0,20$	$4,08 \pm 0,3$	$94,7 \pm 11,8$	$11,6 \pm 1,3^*$
III группа, n=14	$169,7 \pm 24,5$	$0,92 \pm 0,18$	$3,56 \pm 0,6$	$101,5 \pm 16,3$	$13,1 \pm 1,2^*$
IV группа, n=13	$171,4 \pm 21,3$	$1,11 \pm 0,07$	$3,97 \pm 0,2$	$88,9 \pm 24,1$	$12,4 \pm 1,6^*$
V группа, n=13	$164,7 \pm 22,7$	$0,89 \pm 0,28$	$4,14 \pm 0,7$	$96,5 \pm 12,8$	$11,7 \pm 1,7^*$

Примечание. * — достоверность различий с показателем здоровых лиц, $p \leq 0,01$.

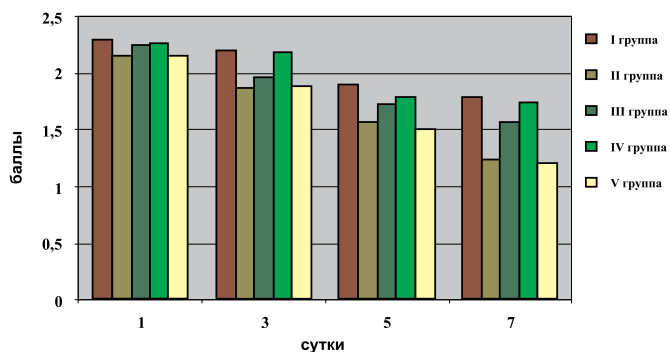


Рис. 1. Динамика воспалительной реакции в группах наблюдения в послеоперационном периоде.

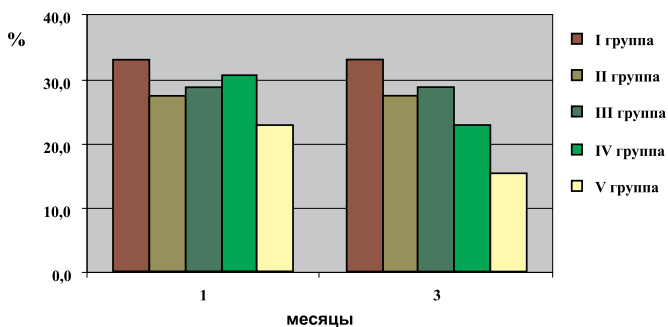


Рис. 2. Частота и динамика геморрагических осложнений в группах наблюдения в сроки до 3 мес после ВРХ.

Таблица 2. Состояние антиоксидантной системы слезы и плазмы крови у пациентов групп наблюдения через 1 и 3 мес после проведения вмешательства и антиоксидантной терапии

Группы наблюдения		АОА		МДА (плазма), нмоль/мл	СОД, ед/мл	
		слеза аскорбат, μM	плазма, усл ед/мл		слеза, ед/мл	плазма, ед на 1 мг белка
здоровые, n=20		309,4 $\pm$ 53	1,3 $\pm$ 0,15	2,43 $\pm$ 0,23	126,4 $\pm$ 18,2	18,8 $\pm$ 4,5
I группа n=9	через 1 мес	168,3 $\pm$ 17,7	0,98 $\pm$ 0,27	4,11 $\pm$ 1,3	91,5 $\pm$ 13,8	12,6 $\pm$ 2,3*
	через 3 мес	171,8 $\pm$ 13,1	1,08 $\pm$ 0,13	4,09 $\pm$ 1,09	94,8 $\pm$ 12,9	12,9 $\pm$ 1,9*
II группа n=11	через 1 мес	179,7 $\pm$ 16,6	1,11 $\pm$ 0,19	3,56 $\pm$ 0,6	96,5 $\pm$ 12,8	13,6 $\pm$ 1,4*
	через 3 мес	180,9 $\pm$ 14,3	1,17 $\pm$ 0,18	3,28 $\pm$ 0,7	104,1 $\pm$ 10,8	14,7 $\pm$ 1,2*
III группа n=14	через 1 мес	181,4 $\pm$ 16,8	1,17 $\pm$ 0,13	3,21 $\pm$ 0,8	104,2 $\pm$ 12,4	14,3 $\pm$ 1,8**
	через 3 мес	198,3 $\pm$ 19,5	1,19 $\pm$ 0,17	3,04 $\pm$ 0,11	111,4 $\pm$ 17,1	15,1 $\pm$ 1,4**
IV группа n=13	через 1 мес	176,8 $\pm$ 24,3	1,12 $\pm$ 0,15	3,27 $\pm$ 0,7	101,9 $\pm$ 14,1	13,9 $\pm$ 1,6**
	через 3 мес	199,1 $\pm$ 17,9	1,21 $\pm$ 0,19	3,02 $\pm$ 0,4	117,9 $\pm$ 18,2	15,4 $\pm$ 1,1**
V группа n=13	через 1 мес	204,7 $\pm$ 18,7	1,23 $\pm$ 0,38	3,01 $\pm$ 0,9	119,5 $\pm$ 13,1	14,7 $\pm$ 1,9**
	через 3 мес	231,7 $\pm$ 12,4	1,25 $\pm$ 0,22	2,94 $\pm$ 0,7	121,5 $\pm$ 16,8	16,8 $\pm$ 2,1**

Примечание. * — достоверность разницы с показателем до вмешательства $p > 0,05$, ** — достоверность разницы с показателем до вмешательства $p \leq 0,01$.

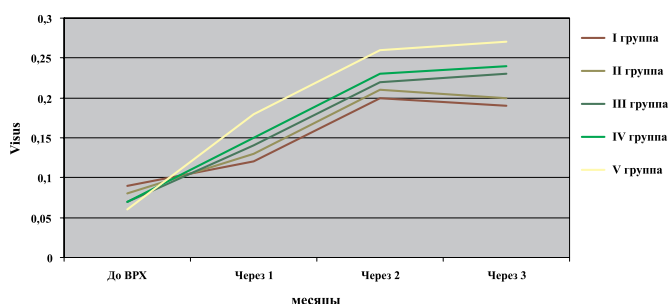


Рис. 3. Динамика остроты зрения в группах наблюдения в течение 3 мес после ВРХ.

передней пролиферации в области склеростом и связанных с ними рецидивирующих витреальных геморрагий была достоверно ниже в IV и V группах наблюдения (23,1 и 15,4% соответственно), чем в I, II и III группах (33,3, 27,3 и 28,6% соответственно).

У большинства пациентов с исходным диабетическим отеком макулы отмечено его уменьшение в ближайшие дни после операции. В зависимости от проводимой терапии сроки его уменьшения у пациентов I группы составили 7–13 сут после ВРХ, в IV группе — 7–11 сут, во II и III группах — в среднем 6–8 сут, в V группе — 5–6 сут. Рецидивы отека макулярной области, которые регистрировали по данным визометрии и ОКТ, в сроки 1–3 мес в I группе были отмечены в 33,3% наблюдений, во II группе — в 27,3%, в III и IV группах с одинаковой частотой — в 14,3 и 15,4% случаев, а в V группе рецидивы отека регистрировались достоверно реже — в 7,7% наблюдений.

При сравнительном анализе динамики зрительных функций у пациентов V группы в течение 3 мес после ВРХ отмечены наиболее высокие функциональные результаты.

Так, число пациентов с остротой зрения 0,1 и выше в V группе увеличилось с 7,7 до 30,8%, в то время как в I группе осталось неизменным, а во II и III группах возросло с 9,1 и 7,1 до 18,2 и 21,4% соответственно,

в IV группе увеличилось с 7,7 до 23,1%. Анализ состояния центрального поля зрения показал уменьшение площади скотом в поле зрения в I группе у 11,1% больных, во II группе — у 18,2%, в III группе — у 21,4%, в IV группе — у 30,8% и в V группе — у 38,5% больных через 3 мес после вмешательства. Динамика визометрии до проведения ВРХ и в сроки от 1 до 3 мес после вмешательства в анализируемых группах представлена на рис. 3.

Офтальмогипертензия в сроки от 1 до 3 мес после ВРХ была отмечена в 44,4% наблюдений в I группе, в 36,4% — во II группе, в 42,9% — в III группе и только в 7,7% — в IV и V группах наблюдения, что в определенной степени можно связать с интравитреальным введением Триамцинолона ацетонида.

Особенности динамики уровня АОА слезы и плазмы крови после вмешательства и приема антиоксидантных препаратов в группах наблюдения отражены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в I группе через 1 и 3 мес после вмешательства отмечен низкий уровень АОА слезы и плазмы крови. Во II группе через 1 мес ВРХ уровень АОА был несколько выше, чем в I группе, однако к 3-му месяцу наблюдения показатели в обеих группах выровнялись. В III и IV группах повышение АОА слезы и плазмы отмечено уже через 1 мес после вмешательства и продолжало увеличиваться до 3-го месяца. В V группе повышение АОА слезы и плазмы наблюдалось также в эти сроки, однако статистически более значимо ($p \leq 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Патогенетические механизмы ДР многообразны и изучены далеко не полностью. Оксидативный стресс при увеличении перекисного окисления липидов и истощении резервов антиоксидантной защиты признан одним из ведущих механизмов развития ДР [3]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении больных с далекозашедшей ПДР благодаря совершенствованию технологии ВРХ, отдаленные

результаты оставляют желать лучшего. Это связано с характерными послеоперационными осложнениями (репролиферация, рецидивы гемофтальма и макулярных отеков), а также с нарастающими дистрофическими изменениями сетчатки и зрительного нерва. Этому способствует высокоэнергетическое воздействие на интраокулярные структуры во время операции, что усугубляет уже имеющееся нарушение системы антиоксидантной защиты [9, 18].

В настоящее время для коррекции антиоксидантного статуса применяются различные препараты: эмоксипин, танакан, гистохром, однако отсутствует единый подход к лечению [5, 6, 22]. В доступной литературе мы нашли только одно сообщение, посвященное комплексной коррекции нарушений антиоксидантной системы при ВРХ, но это исследование посвящено изучению посттравматической пролиферативной витреоретинопатии [9].

Внедренные на сегодняшний день препараты применяются изолированно, нет сведений о сроках возникновения положительного ответа на каждый из них, а также о возможности их сочетанного применения. Результаты наших исследований показывают, что применение различных препаратов антиоксидантного действия у пациентов исследуемых групп, за исключением контрольной, дает положительный результат в большинстве наблюдений, но проявление этого результата во времени и степени выраженности положительного эффекта в разных группах различно.

Так, положительное действие ирригационного раствора (BSS-plus), содержащего глутатион, в ходе операции у пациентов II и V групп проявилось менее выраженной воспалительной реакцией в раннем послеоперационном периоде. Купирование воспалительной реакции в этих группах отмечено уже на 3–4-е сутки, в то время как во всех остальных группах — на 5–8-е сутки после вмешательства.

В то же время применение комплекса витаминов С и Е с флавоноидами черники, цинком и селеном (препарат Фокус) в раннем послеоперационном периоде не дало каких-либо положительных результатов. Но уже к концу 1-го месяца в этой группе пациентов отмечено достоверно более благоприятное течение отдаленного послеоперационного периода, которое сохранялось на протяжении дальнейшего наблюдения. Это проявилось в некотором уменьшении частоты репролиферации в области склеростом и рецидивирующих кровоизлияний (27,3% в III группе против 33,3% в I группе).

Похожий результат получен нами при наблюдении за пациентами, которым назначали Танакан: течение ближайшего послеоперационного периода у них не отличалось от такового у пациентов контрольной группы и только через 1 мес был отмечен положительный результат: уменьшение частоты репролиферации и кровоизлияний (28,6% в IV группе против 33,3% в I группе), который нарастал к 3-му месяцу наблюдения. Также предварительно можно говорить

о его протекторном воздействии на трабекулярную ткань (защита от повреждающего действия Триамцинолона ацетонида), что проявилось достоверно низкой частотой развития офтальмогипертензии в послеоперационном периоде у пациентов IV и V групп (7,7% против 44,4% в I группе, 36,4% во II группе и 42,9% в III группе). Данные наблюдения подтверждаются экспериментальными работами Li-Yun Jia et al. [20, 21], которые отметили при гистологическом и гистохимическом исследовании достоверное уменьшение стероид индуцированного апоптоза клеток трабекулярной сети и деструкции трабекулярных балок у животных, получавших экстракт *Ginkgo biloba* [21].

Другой особенностью действия Танакана, отмеченной нами в отдаленном периоде (от 1 до 3 мес), явилась достоверно низкая частота выраженного поствитректомического отека макулы у пациентов IV группы (в 15,4% случаев в IV группе против 33,3% в I группе, 27,3% во II группе), что мы связываем со способностью препарата ингибировать активацию протеинкиназы С [20, 30], а также подавлять активацию апоптоза нейрональных клеток [21]. Протективным действием Танакана на нейрональную ткань и его косвенным влиянием на кровообращение можно объяснить более быстрое восстановление зрительных функций у пациентов IV группы [17, 19, 25].

Наиболее выраженный результат лечения у пациентов V группы можно объяснить комбинированным влиянием препаратов с различным механизмом действия. Это реализуется за счет различных терапевтических эффектов каждого препарата, проявляющегося в разные периоды: в ходе ВРХ и в послеоперационном периоде.

Суммирование и распределение положительного эффекта данных препаратов на всех этапах от ВРХ до отдаленного послеоперационного периода позволили получить достоверно лучшие функциональные результаты в V группе наблюдения (острота зрения в V группе $0,31 \pm 0,04$, во всех остальных группах не превышала $0,24 \pm 0,03$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований подтверждают, что у пациентов с ПДР регистрируется глубокое нарушение антиоксидантного статуса. Проведение витреоретинальной хирургии даже в ее щадящем варианте усугубляет эти нарушения и характеризуется длительным восстановительным периодом. Применение системы фармакологической антиоксидантной защиты, направленной на различные звенья патогенеза, обеспечивает защиту интраокулярных структур на каждом этапе вмешательства и в послеоперационном периоде и создает условия для гладкого течения раннего послеоперационного периода, быстрого восстановления функций и предотвращает развитие осложнений в послеоперационном периоде у большинства пациентов.

Литература

1. Гаверлов В.Б., Мешкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. 1983. №3. С. 33–35.
2. Готтх М.Б., Таулицкий В.Н. Определение качественного и количественного состава антиоксидантных пигментов в составе биологически активных добавок с помощью ВЭЖХ // Клинич. Офтальм. 2007. Т. 8, № 3. С. 106–109.
3. Евграфов В.Ю. Диабетическая ретинопатия: патогенез, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1996. 47 с.
4. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. Антиоксиданты и микроэлементы в лечении прогрессирующей миопии и других заболеваний глаз // Вестн. оптометрии. 2005. № 1. С. 28–30.
5. Кагиров Р.Р. Применение гистохрома с целью профилактики интравитреальных кровоизлияний и антиоксидантной защиты сетчатки при хирургическом лечении ПДР. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 123 с.
6. Мошетова Л.К., Аржматова Г.Ш., Стрков И.А. и др. Современная антиоксидантная терапия диабетической ретинопатии // Клиническая офтальмология. 2006. № 7. С. 2–3.
7. Муха А.И. Изучение гемореологических нарушений и эффективность их медикаментозной коррекции при диабетической ретинопатии и тромбозах вен сетчатки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1988. 189 с.
8. Нестеров А.П. и др. Изучение влияния витаминно-минерального комплекса Фокус на клиническую картину и зрительные функции больных, страдающих патологией макулярной области сетчатки // Офтальмология. 2006. Т. 4, № 2. С. 59–65.
9. Салимжанова Г.В., Шишкин М.М. Антиоксидантная защита сетчатки при витреоретинальной хирургии // Офтальмология на рубеже веков. СПб. 2001. С. 267.
10. Солонина С.Н. Антиоксидантная защита в хирургическом лечении больных с пролиферативной витреоретинопатией // Дис. ... канд. мед. наук. С.-Петербург, 2003.
11. Ставицкая Т.В. Применение экстракта черники в офтальмологии // Клинич. офтальм. 2002. №2. С. 86–87.
12. Трояновский Р.Л. Витреоретинальная микрохирургия при повреждениях и тяжелых заболеваниях глаз. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. С.-Петербург, 1994. 49 с.
13. Шишкин М.М., Бойко Э.В., Миронов А.В. Шадящий вариант витреоретинальной хирургии при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии // Современные технологии лечения витреоретинальной патологии. М., 2002. С. 409–414.
14. Biddlestone L. et al. Oral administration of Ginkgo biloba extract, EGb-761 inhibits thermal hyperalgesia in rodent models of inflammatory and post-surgical pain // Br Journ. of Pharmacology. 2007. V. 151. P. 285–291.
15. Boker T. et al. Increased lipid peroxide level and myeloperoxidase activity in the vitreous of patients suffering from proliferative vitreoretinopathy // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1994. V. 232, N 11. P. 652–656.
16. Evans M., Anderson R.A., Smith J.C. et al. Effects of insulin lispro and chronic vitamin C therapy on postprandial lipidemia, oxidative stress and endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus // Eur. J. Clin. Invest. 2003. V. 33. P. 231–238.
17. Jung F., Mrowietz C., Kieseewetter H. et al. Effect of Ginkgo biloba on fluidity of blood and peripheral microcirculation in volunteers. Arzneimittelforschung 1990. V. 40. P. 589–593.
18. Kon C.H. et al. Expression of vitreous cytokines in proliferative vitreoretinopathy: a prospective study // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999. V. 40, N 3. P. 705–712.
19. Lebuissou D.A., Leroy L., Rigal G. Treatment of senile macular degeneration with Ginkgo biloba extract. A preliminary double-blind drug vs. placebo study Presse Med. 1986. V. 15, N 31. P. 1556–1558.
20. Li-Zhou et al. Effect of Topical Ginkgo biloba Extract on Steroid-Induced Changes in the Trabecular Meshwork and Intraocular Pressure // Arch. Ophthalmol. 2008. V. 126, N 12. P. 1700–1706.
21. Li-Zhou et al. Reactive Oxygen Species-Induced Apoptosis in PC12 Cells and Protective Effect of Bilobalide Jun. // JPET 2000. V. 293, N 3. P. 982–988.
22. Manning P.J. et al. Effect of high-dose Vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects // Diabetes Care. 2004. V. 9. P. 2166–2171.
23. Marcos M.A. et al. Glutathione-related enzymes activity during vitrectomy. Effect of BSS-plus® in retinal tissue // Arch. Socied. Espanola de Oftalm. 2001. N. 10. P. 25–31.
24. Nayak B.K., Jain E.K. Comparison of corneal endothelial cell loss during phacoemulsification using continuous anterior chamber infusion versus those using ophthalmic viscosurgical device: Randomized controlled trial // Indian J Ophthalmol. 2009. V. 57, N 2. P. 99–103.
25. Peng H. et al. Effects of Ginkgo biloba extract on acute cerebral ischemia in rats analyzed by magnetic resonance spectroscopy // Acta Pharmacol. Sin. 2003. V. 24. P. 467–471.
26. Regensteiner J.G. et al. Oral L-arginine and vitamins E and C improve endothelial function in women with type 2 diabetes // Vasc. Med. 2003. V. 8. P. 169–175.
27. Rizzo M.R. et al. Evidence for Anti-Inflammatory Effects of Combined Administration of Vitamin E and C in Older Persons with Impaired Fasting Glucose: Impact on Insulin Action. // J. Amer. College of Nutrition. 2008. V. 27, N 4. P. 505–511.
28. Samuel M.A. et al. Intraocular Irrigating Solutions. A Clinical Study of BSS Plus® and Dextrose Bicarbonate Fortified BSS® as an Infusate during Pars Plana Vitrectomy // Indian J Ophthalmol. 2003. V. 51. P. 237–242.
29. Wojcicki J., Gawronska S.B., Bieganski W. et al. Comparative pharmacokinetics and bioavailability of flavonoid glycosides of Ginkgo biloba after a single oral administration of three formulations to healthy volunteers // Mater. Med. Pol. 1995. V. 27. P. 141–146.
30. Yeh Y-C et al. A standardized extract of Ginkgo biloba suppresses doxorubicin-induced oxidative stress and p53-mediated mitochondrial apoptosis in rat testes // Br Journ. of Pharmacology. 2009. V. 156. P. 48–61.

Integrated antioxidant pharmacotherapy in the rehabilitation of patients with severe proliferative diabetic retinopathy

M.M. Shishkin, N.M. Yuldasheva, K.T. Gadzhieva, M. Mustafa Khadzh Osman

N.I. Pirogov National Medico-Surgical Centre, Moscow
nodira_alieva@list.ru

60 patients (60 eyes) with severe proliferative diabetic retinopathy (PDR) after vitreoretinal surgery (VRS) divided into 5 groups were followed up. Group I (n=9) received standard drug therapy (antibiotics, hormones). Group II (n=11) received intraoperative irrigation with BSS-plus solution. Group III (n=14) had Focus vitamin complex. Group IV (n=13) received Tanakan. Group V (n=13) received an integrated antioxidant protection (a solution of BSS-plus during the surgery and Focus and Tanakan in the postoperative period). The effect of BSS-plus became apparent as early as in the course of intervention. A high amount of C and E vitamins, zinc and selenium in the Focus complex contributed to a reduction of the inflammatory response in the early postoperative period. In Group V Tanakan took effect when it was received for an extended period of time (more than 1 month), which brought about a decrease in the re-proliferation occurrence and hemorrhages connected therewith. A thorough analysis of the positive effect of these drugs at all stages from VRS surgery to the extended postoperative period allowed us to optimize the treatment and obtain significantly better functional and anatomical results in Group V.

Key words: proliferative diabetic retinopathy, therapy, antioxidants, vitreoretinal surgery.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:76–81

Состояние гемостаза у пациентов молодого возраста с первичной открытоугольной глаукомой в сочетании с миопией высокой степени

Г.В. Шкребец, Г.И. Должич

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Ростов-на-Дону

Проведено обследование 32 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в сочетании с миопией высокой степени в возрасте 18–32 лет, включая 18 пациентов с ишемическим вариантом ПОУГ и 14 — с дисциркуляторным, а также 10 пациентов со стационарной высокой миопией аналогичного возраста (контрольная группа). Выявлено, что у пациентов с ПОУГ в сочетании с высокой миопией имеются нарушения плазменного гемостаза: повышение концентрации фибриногена на фоне усиления агрегации тромбоцитов, что свидетельствует об увеличении вязкости плазмы у пациентов с ишемическим вариантом ПОУГ; повышение показателя текучести крови при скоростях сдвига 10 и 20 с⁻¹, усиление агрегации тромбоцитов в сочетании со снижением концентрации фибриногена и фибринолитической активности плазмы, что может быть одним из пусковых механизмов развития неоваскуляризации и ретинальных кровоизлияний у пациентов с дисциркуляторным вариантом ПОУГ.

Ключевые слова: глаукома, миопия, гемостаз, плазма крови.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:82–84

Известно, что замедление и неадекватность кровотока по микрососудам сочетаются с повышением вязкости крови, что приводит к нарушению трофики, локальным расстройствам метаболизма, нарастанию гипоксии с последующим развитием дистрофических изменений [4, 7]. В ранее выполненных нами работах установлено, что первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) в сочетании с близорукостью высокой степени может протекать по типу дисциркуляторной с достоверным замедлением кровотока в венозных сосудах или по типу ишемической с преобладанием дефицита кровотока в артериальном русле глазного яблока [6]. Отсутствие в офтальмологической литературе сведений о состоянии гемостаза у такой категории пациентов и определило **ЦЕЛЬ** настоящей работы — изучить показатели вязкости крови и гуморального гемостаза у пациентов молодого возраста с ПОУГ в сочетании с близорукостью высокой степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 32 пациента в возрасте 18–32 лет с сочетанной патологией (основная группа), из них в 18 случаях выявлен ишемический вариант (1-я подгруппа), в 14 случаях — дисциркуляторный вариант ПОУГ (2-я подгруппа), а также 10 пациентов со стационарной высокой миопией аналогичного возраста (контрольная группа).

Традиционное офтальмологическое обследование подтвердило наличие ПОУГ развитой стадии с нормализованным (медикаментозно) офтальмотоном в сочетании с приобретенной близорукостью в пределах 6,5–7,5 дптр.

Лабораторные методы исследования. Вязкость крови оценивали по текучести крови в диапазоне скоростей сдвига от 10 до 100 с⁻¹ на отечественном ротационном вискозиметре КСП-2. Исследование функциональных свойств тромбоцитов складывалось из определения их количества, агрегационной активности.

Исследование общего гемостаза включало определение концентрации пламиногена (ПГ) и фибриногена (ФГ) в плазме крови с использованием иммуноферментных тест-систем («Иммунотех», Москва). Фибринолитическую активность (ФА) плазмы определяли на стандартных пластинах по Аструну-Мюллертцу. Для статистической обработки данных использовали программу «Statistica-6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение показателей вязкости крови, проведенное в 3 группах пациентов молодого возраста, позволило выявить изменения в скорости сдвига 10 и 20 с⁻¹ (табл. 1).

Данные табл. 1 свидетельствуют, что у пациентов с ишемическим вариантом ПОУГ (1-я подгруппа) показатель вязкости крови на 10-й секунде повышен достоверно ($p < 0,05$) на 8,3%, а при дисциркуляторном варианте (2-я подгруппа) — на 24,8%. Известно, что вязкость крови при низких скоростях сдвига (до 20 с⁻¹) характерна для сосудов микроциркуляторного русла, где осуществляется трансапиллярный обмен.

При скорости сдвига 50 с⁻¹ изменение вязкости крови характерно для сосудов среднего диаметра, где агрегатное состояние крови формируется преимущественно за счет процессов эритроцитарной агрегации. Как видно из табл. 1, этот показатель достоверно не изменился ($p > 0,05$) у пациентов с ПОУГ по отношению к группе здоровых лиц, хотя наблюдалась тенденция к повышению вязкости крови при дисциркуляторном варианте.

При высоких скоростях сдвига — 100 с⁻¹ у всех обследованных вязкость крови приближается к физиологической возрастной норме, которая соответствует данным литературы [2, 5]. Оценка изменений вязкости крови в сравниваемых группах пациентов с сочетанной патологией по отношению к данным здоровых лиц отражена на рисунке.

На рисунке наглядно представлено, что вязкость крови повышена на низких скоростях сдвига в случае

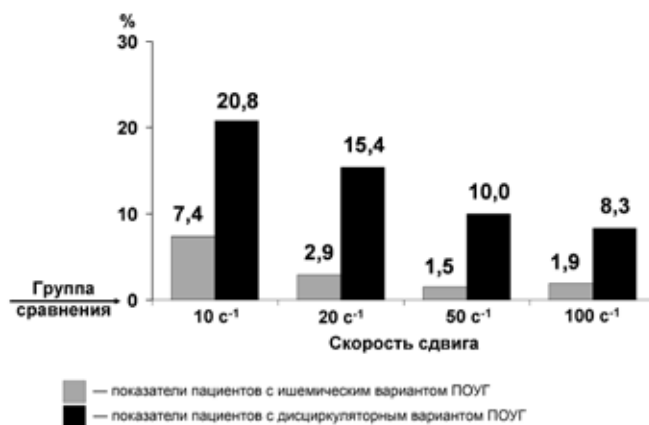


Рисунок. Степень повышения вязкости крови у пациентов с ПОУГ в сочетании с высокой миопией.

дисциркуляторного варианта ПОУГ, т.е. на микроциркуляторном уровне. Учитывая, что у такой категории пациентов методом цветового доплеровского картирования установлено снижение кровотока и сосудистого тонуса в венозных сосудах глазного яблока, повышение вязкости крови может усугублять нарушения метаболических процессов, гипоксию, создавая условия для неоваскуляризации радужки, трабекулы, что мы наблюдали у 1/3 пациентов этой группы.

По результатам исследования тромбоцитарного звена плазмы крови не было выявлено достоверных различий в количественном содержании тромбоцитов у пациентов с ПОУГ и миопией по сравнению с группой контроля. Количество тромбоцитов варьировало от 180 до 320 тыс. в 1 мм³ крови и в среднем у пациентов 1-й подгруппы составило $224,15 \pm 12,8$ тыс. в 1 мм³ крови, во 2-й подгруппе — $212,3 \pm 13,4$ тыс. в 1 мм³ крови, а в контрольной — $240,1 \pm 11,9$ тыс. в 1 мм³ крови (различия не достоверны, $p > 0,05$). Однако у пациентов с дисциркуляторным вариантом ПОУГ количество тромбоцитов было на 11,5% ниже, чем у здоровых лиц, и на 5,3% ниже, чем у пациентов с ишемическим вариантом ПОУГ.

Результаты исследования агрегационной функции тромбоцитов, которую оценивали по времени агрегации, показали, что у пациентов с дисциркуляторным вариантом ПОУГ в сочетании с миопией (2-я подгруппа) определяется тенденция к гиперагрегации тромбоцитов: время агрегации тромбоцитов в контрольной группе составило $15,8 \pm 0,46$ с, в 1-й подгруппе — $14,5 \pm 0,44$ с, во 2-й подгруппе — $14,2 \pm 0,40$ с. Хотя все значения времени агрегации тромбоцитов находятся в пределах физиологической нормы (14,0–18,0 с [1]), у пациентов с ПОУГ этот показатель достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контроле, что позволяет говорить о наличии тромбоцитарной дисфункции и тенденции к гиперагрегации тромбоцитов.

Исследование звена гемостаза включало определение уровней гемокомпонентов: фибриногена (ФГ),

Таблица 1. Показатели вязкости крови у пациентов основной и контрольной групп

Скорость сдвига, с ⁻¹	Показатель текучести (с ⁻¹), группы пациентов		
	1-я подгруппа n=18	2-я подгруппа n=14	контрольная n=10
10	$6,66 \pm 0,16$	$7,49 \pm 0,18$	$6,0 \pm 0,14$
20	$5,35 \pm 0,15$	$6,0 \pm 0,22$	$5,10 \pm 0,11$
50	$4,80 \pm 0,19$	$5,2 \pm 0,17$	$4,71 \pm 0,23$
100	$3,81 \pm 0,17$	$4,05 \pm 0,21$	$3,72 \pm 0,18$

Таблица 2. Показатели плазменного звена гемостаза у пациентов с ПОУГ в сочетании с высокой близорукостью

Показатель	Группы пациентов		
	1-я подгруппа n=18	2-я подгруппа n=14	контрольная n=10
ПГ, мкг/мл	$161,2 \pm 7,3$	$164,3 \pm 9,1$	$170,0 \pm 10,2$
ФГ, мг/мл	$4,07 \pm 0,22$	$3,21 \pm 0,28$	$3,46 \pm 0,21$
ФА, мм ²	$12,7 \pm 0,33$	$11,8 \pm 0,46$	$13,6 \pm 0,54$

плазминогена (ПГ) и фибринолитической активности крови (ФА) (табл. 2).

Данные табл. 2 показывают, что у пациентов с ишемическим вариантом ПОУГ достоверно ($p < 0,05$) повышен уровень ФГ, что на фоне усиления процессов микросвертывания позволяет предполагать повышение вязкости плазмы крови. У пациентов с дисциркуляторным вариантом ПОУГ снижение концентрации ФГ, ФА в сочетании со значительным повышением показателя текучести крови при скоростях сдвига 10 и 20 с^{-1} свидетельствует о повышении вязкости крови.

Таким образом, результаты исследования ряда показателей реологических свойств крови у пациентов с ПОУГ в сочетании с миопией высокой степени позволяют предположить наличие патофизиологических изменений, характерных для развития дисфункции эндотелия микрососудов, гипоксии, снижения уровня трофического обеспечения тканей, т.е. наличие капиллярно-трофической недостаточности [3].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ПОУГ в сочетании с миопией высокой степени выявлены определенные нарушения гемостаза.

2. Повышение уровня фибриногена на фоне усиления агрегации тромбоцитов свидетельствует об увеличении вязкости плазмы у пациентов с ишемическим вариантом ПОУГ.

3. Повышение показателя текучести крови при скорости сдвига 10 и 20 с^{-1} , усиление агрегации тромбоцитов в сочетании со снижением концентрации фибриногена и фибринолитической активности плазмы свидетельствуют о повышенной вязкости крови и могут быть одним из пусковых механизмов развития неоваскуляризации и ретинальных кровоизлияний у пациентов как с ишемическим, так и с дисциркуляторным вариантом ПОУГ, сочетающейся с миопией высокой степени.

Литература

1. Баркаган Л.З., Архипов Б.В., Кучерский В.М. Гемолизат — агрегационный тест // Лаборат. дело. 1986. №3. С. 138.
2. Жуков Л.Ю. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при геморрагическом васкулите у детей разного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 1995.
3. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. М. Медицина, 1982. 272 с.
4. Нагорнев В.А. Кинетика клеток сосудистой стенки и атерогенез // Арх. патологии. 1998. Т. 60, №1. С. 39–43.
5. Пименов И.В., Зайцева Н.С., Волколакова Р.Ю. Состояние гемостаза у больных с патологией сетчатки и сосудистого тракта глаза // Вестн. офтальмол. 1992. №2. С. 27–30.
6. Шкребец Г.В., Кулжинская Г.И., Жукова О.А. Изменения кровотока в магистральных артериях головы и шеи у пациентов с близорукостью в сочетании с глаукомой // Матер. VIII Междунар. научн. конф. офтальмологов Причерноморья «Инновационная офтальмология», BSOS-VIII. Анапа. 2010. С. 153–154.
7. Schwartzman M.L. Thromboxane in ocular pathophysiology // Br J. of Ophthalmol. 1994. V. 78. P. 885–887.

The state of hemostasis in young patients with primary open-angle glaucoma and high myopia

G.V. Shkrebetz, G.I. Dolzhich

Rostov State Medical University, Russia
shkrebetz@rambler.ru

32 patients aged 18–32 with primary open-angle glaucoma (POAG) combined with high myopia including 18 patients with the ischemic type of POAG and 14 patients with the dyscirculatory type of POAG (the main group) and 10 patients with stable high myopia of a similar age (control group) were examined. Plasma hemostasis in patients with POAG combined with high myopia was found to be disturbed. Increased fibrinogen concentration and stronger platelet aggregation in combination with reduced arterial blood flow affect the development of the ischemic POAG type. Increased blood viscosity, platelet hyperaggregation combined with slowed venous flow may be considered to be pathogenetic mechanisms discirculatory POAG development in patients with high myopia.

Key words: glaucoma, myopia, hemostasis, blood plasma.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:82–84

Система оптимизации трабекулэктомии (Moorfields Safe Surgery System)

О.А. Киселева, Л.В. Якубова, С.М. Косакян, О.В. Робустова, А.М. Бессмертный
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России

Трабекулэктомия, предложенная J. Cairns в 1968 г., до настоящего времени остается самой распространенной фистулизирующей операцией при глаукоме. В последние годы важные изменения были внесены в классическую технику операции, чтобы сделать ее более безопасной и эффективной. Moorfields safe surgery system, развитая P. Khaw в 2004 г., направлена на сокращение риска послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: трабекулэктомия, послеоперационные осложнения.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:85–89

Трабекулэктомия, предложенная J. Cairns в 1968 г. [14], остается самой распространенной фистулизирующей операцией при глаукоме благодаря хорошей гипотензивной эффективности. Классическая техника трабекулэктомии (кТЭ) предполагает формирование прямоугольного склерального лоскута, фиксируемого двумя швами, с последующим восстановлением передней камеры физиологическим раствором, выкраивание склерального блока. Она имеет три основные «слабые» точки: 1) неконтролируемая степень фильтрации внутриглазной жидкости, что приводит к гипотензии или гипертензии; 2) опорожнение передней камеры (ПК) и гипотония во время операции, вызывающие в дальнейшем состоянии, ухудшающие зрение: цилиохориоидальную отслойку (ЦХО), макулопатии, декомпенсацию роговицы, усиленное прогрессирование катаракты; 3) воспаление в зоне операции, продуцирующее развитие эписклерального/конъюнктивного фиброза [3, 11].

Традиционная техника операции нередко ассоциируется с потенциально серьезными послеоперационными осложнениями: гифемой, хориоидальной геморрагией, иридоциклитом и др. [9, 13, 14]. Недостатки кТЭ и ее многочисленных модификаций заставляют хирургов прибегать к неперфорирующим вмешательствам.

Использование антиметаболитов значительно изменило хирургию глаукомы у больных с риском послеоперационного рубцевания. Создание P. Khaw в 2007 г. Safe Surgery System [6] позволило сделать хирургию с использованием метаболитов насколько возможно безопасной. Затем эта техника развилась в Moorfields Safe Surgery System, которая позволила создать новые и систематизировала стандартные хирургические приемы

и медикаментозные способы профилактики и коррекции интра- и послеоперационных осложнений.

Техника современной трабекулэктомии (сТЭ) по P. Khaw подразумевает использование некоторых новых приемов: комбинации фиксируемых и регулируемых швов, ирригации ПК и использование перфоратора для склерэктомии. По мнению автора, эта техника обладает значительными преимуществами по сравнению с техникой кТЭ: перфоратор позволяет получить стандартное трабекулэктомическое отверстие нужного размера, использование регулируемых швов дает возможность контролировать размеры фильтрационной подушки (ФП); использование ирригации ПК в ходе операции препятствует развитию гипотонии, а активаторы воспаления постоянно удаляются из зоны вмешательства, снижая риск рубцевания.

Крупные клинические исследования показали, что стабилизация зрительных функций у значительного числа больных глаукомой наблюдается только при снижении ВГД до уровня ниже 14 мм рт. ст. [4].

В 2006 г. группа исследователей из Бельгии (I. Stalmans и соавт.) опубликовала результаты хирургического лечения 56 глаз больных глаукомой, которым была произведена сТЭ по P. Khaw [12]. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) была диагностирована в 60% глаз, в остальных случаях выявлена закрытоугольная глаукома, глаукома псевдонормального давления, вторичная глаукома, ранее не подвергавшиеся хирургическому лечению. Средний уровень ВГД до операции составил $21,2 \pm 6,7$ мм рт. ст. Интраоперационно митомицин С (ММС) применялся в 12,5% глаз, 5-фторурацил (5-ФУ) — в 3,6%. Через 12 мес после хирургического лечения ВГД меньше 18 мм рт. ст. было отмечено в 90,9% глаз, меньше 14 мм рт. ст. — в 61,4%.

Таблица 1. Послеоперационные осложнения у больных глаукомой после сТЭ по Р. Khaw [12] и кТЭ [3]

Послеоперационные осложнения, %	сТЭ	кТЭ
Мелкая ПК	1,8	*
Положительная проба Зайделя (1 мес)	0,0	17,8
Гипотония (1 мес)	1,5	24,9
ЦХО	8,9	14,1
Гифема	5,4	23,9
Эпителиопатия или эрозия роговицы	5,4	*
Злокачественная глаукома	1,5	*
Эндофтальмит	1,5	*

Примечание. * — нет данных.

Таблица 2. Мероприятия, направленные на лечение послеоперационных осложнений после сТЭ по Р. Khaw [12]

Послеоперационные мероприятия, %	I. Stalmans и соавт. [12] n=56	A. Lockwood и соавт. [10] n=98
Субэпителиальное вскрытие (нидлинг 5-ФУ)	12,5	22
Восстановление ПК	1,8	0,9
Повторная сТЭ	0	0,9
Медикаментозная гипотензивная терапия	7,1	2,1

Таблица 3. Осложнения раннего послеоперационного периода сТЭ и НГСЭ

Осложнения, %	сТЭ, n=43	НГСЭ, n=22
Без осложнений	40	23
Гифема	6,9	9,0
Наружная фильтрация	21,0	18,0
ЦХО	14,0	13,6
Избыточная пролиферация	19,0	36
Инъекции 5-ФУ	18,6	41

При этом уровень ВГД не отличался значительно у больных, которым производилась трабекулэктомия с применением антимаболитов и без них. Послеоперационные осложнения наблюдались нечасто (табл. 1). Для сравнения приведена частота некоторых осложнений по результатам исследования В. Edmunds и соавт., в котором проведен анализ 1240 операций кТЭ, где наиболее частые ранние осложнения наблюдались в 46,6% случаев, поздние — в 42,3% [3]. Полученные результаты близки к данным Международного исследования по определению эффективности терапии глаукомы (Collaborative Initial Treatment Glaucoma Study), в котором только 50% пациентов после кТЭ имели неосложненный послеоперационный период [4].

А. Lockwood и соавт. [10] в течение 2 лет наблюдали за группой пациентов с ПОУГ (98 глаз), которым была выполнена сТЭ с использованием антимаболитов (ММС и 5-ФУ). Через 24 мес после вмешательства ВГД меньше 18 мм рт. ст. без использования гипотензивных препаратов было отмечено в 93% глаз. Острота зрения не изменилась значимо в 97% глаз, прогрессирование катаракты усилилось в 9% глаз, случаев наружной фильтрации через конъюнктивальный разрез или стенку ФП и эндофтальмитов не выявлено [10]. В исследовании В. Edmunds и соавт. снижение остроты зрения наблюдалось в 18,8% глаз, прогрессирование катаракты — в 20,2% [3].

Лечение послеоперационных осложнений потребовало проведения мероприятий, представленных

в табл. 2 (для сравнения приведены аналогичные процедуры из исследования I. Stalmans и соавт. [12]). По данным А. King и соавт., в течение 1 года после кТЭ проведение каких-либо манипуляций с ФП потребовалось у 78,2% пациентов, из них нидлинг с 5-ФУ — у 25,2% [9].

Снижение количества осложнений и повышение безопасности фильтрующей хирургии остается основной проблемой глаукомных хирургов. Результаты многих исследований показали, что непроникающая глубокая склерэктомия (НГСЭ) ассоциируется с меньшим количеством послеоперационных осложнений при более низкой гипотензивной эффективности вмешательства в отдаленные сроки наблюдения.

Сравнительное ретроспективное нерандомизированное исследование профиля безопасности сТЭ и НГСЭ с использованием импланта SKGEL® в сопоставимых группах пациентов показало, что через 12 мес после сТЭ уровень ВГД меньше 15 мм рт. ст. отмечался в 70% глаз, после НГСЭ — только в 41%. При этом уровень ВГД не отличался значительно у больных, которым производилась трабекулэктомия с применением антимаболитов и без них. Количество ранних послеоперационных осложнений (до 1 мес) было сопоставимым в обеих группах, что подтвердило предположение о том, что техника сТЭ позволяет улучшить безопасность и результаты фильтрационной хирургии глаукомы (табл. 3) [2].

Оптимизация трабекулэктомии предполагает систематизацию всех этапов классической техники операции [2, 5, 7, 8, 12, 15, 16].

Предоперационная подготовка включает использование: а) пилокарпина 1%, который теоретически препятствует иридохрусталиковому контакту и снижает вероятность выполнения слишком большой иридэктомии; б) адреналина 0,01% (или иопидина), который вызывает констрикцию сосудов конъюнктивы и снижает количество попадающих в зону операции факторов рубцевания, содержащихся в крови; в) стероидов для подавления активности фибробластических и воспалительных клеток конъюнктивы; г) нестероидных противовоспалительных средств, которые назначаются в виде инстилляций за 24 ч до операции (особенно в глазах с темной радужкой); д) гипотензивных препаратов, из которых рекомендуется исключить бета-блокаторы, способные подавлять секрецию цилиарным телом внутриглазной жидкости в течение нескольких дней после отмены, усугубляя послеоперационную гипотензию.

Обычно используется местная пери- или ретробульбарная анестезия, при проведении которой возможно повышение ВГД (иногда с возникновением преходящей скотомы, вызывающей сильный испуг больного), что особенно нежелательно у больных с далеко зашедшей глаукомой, при буфтальме, высокой миопии, особенно осложненной, а также при наличии единственного зрячего глаза. Возможно проведение операции только с использованием субконъюнктивальной анестезии в сочетании с внутрикамерным введением анестетика в случае болезненности при



Рис. 1. Выкраивание склерального кармана по [7].



Рис. 2. Латеральные края склерального лоскута не достигают лимба на 1–2 мм [7].



Рис. 3. Т-образный пинцет-зажим для отодвигания конъюнктивы [7].



Рис. 4. Роговичная микрогубка на основе поливинилового спирта для LASIK [7].



Рис. 5. Поддержание глубины ПК через коническую канюлю [7].

проведении манипуляций на радужке. Однако субконъюнктивальная анестезия может стимулировать избыточную пролиферацию фибробластов вследствие повреждения тканей или геморрагии. Наиболее предпочтительно проведение субтеноновой анестезии. Общий наркоз при трабекулэктомии используется крайне редко — при риске развития экспульсивной геморрагии или исходно очень высоком ВГД.

Выбор зоны вмешательства ограничивается верхней половиной глазного яблока таким образом, чтобы ФП была защищена веками (особенно при использовании антиметаболитов). Если такая локализация невозможна, следует прибегнуть к выполнению другой хирургической процедуры.

Тракторный шов на роговицу предпочтительнее фиксации верхней прямой мышцы, но при глубоком вкалывании возможна перфорация роговицы, что может привести к опорожнению ПК.

Разрез конъюнктивы основанием к своду позволяет расширить зону воздействия антиметаболитов. При этом формируется более разлитая ФП, однако увеличивается вероятность формирования кистозных ФП.

Склеральный лоскут наиболее часто выполняется прямоугольной формы. Склеральный лоскут должен иметь достаточную толщину (на половину склеры) во избежание повреждений при наложении швов (особенно при использовании антиметаболитов) и быть по возможности больших размеров (рис. 1). Его начинают формировать лезвием или специальным ножом (scleral rocket knife, 30 град.) в виде кармана необходимой глубины (на 1 мм зоны прозрачной роговицы) и размеров (4×5–6 мм), чтобы полностью покрывать склеростомию. Далее вырезают латеральные края лоскута,

не доводя разрез на 1–2 мм до лимба (рис. 2). Такое формирование лоскута позволяет жидкости вытекать назад, создавая после операции разлитую ФП. Предварительные швы на лоскут склеры накладываются до выполнения склерэктомии.

Интраоперационное использование антиметаболитов возможно до или после формирования склерального лоскута. Предпочтительнее выкраивание лоскута склеры до аппликации антиметаболитов, так как в случае нечаянного

его повреждения можно отказаться от их использования. Обработка как можно большей поверхности антиметаболитом способствует формированию более диффузных ФП, а также снижает риск формирования кольца избыточной пролиферации в виде кистозных и аваскулярных ФП. Необходима особая аккуратность при выполнении аппликации. Чтобы отодвинуть конъюнктиву, используют специальный Т-образный пинцет-зажим (рис. 3). Аппликации проводят как можно шире, специальными микрогубками размером 3×5 мм, лучше всего подходят роговичные микрогубки на основе поливинилового спирта для LASIK (рис. 4), которые не крошатся как микрогубки из метилцеллюлозы, остатки их в ране могут способствовать формированию наружной фильтрации. Для нанесения препарата они складываются пополам (как ИОЛ). После аппликации антиметаболита (MMC в концентрации 0,2 и 0,5 мг/мл в течение 3 мин, 5-ФУ в концентрации 50 мг/мл в течение 5 мин) зону воздействия тщательно промывают 20 мл физиологического раствора.

Парацентез необходим для контроля за глубиной ПК во время операции. После наложения швов на склеру он позволяет проверить наличие оптимальной фильтрации путем введения жидкости в ПК. Парацентез выполняется в косом направлении параллельно лимбу. Если использовалась инфузионная канюля, то после ее удаления из ПК на парацентез накладывается дополнительный шов.

Поддержание глубины ПК позволяет контролировать офтальмотонус после ее вскрытия и удаляет из зоны операции агенты воспаления. Используется специальная коническая канюля Blumenthal (1,3 мм) (BD-Visitec, USA) или Lewicky (Visitec Company, USA).

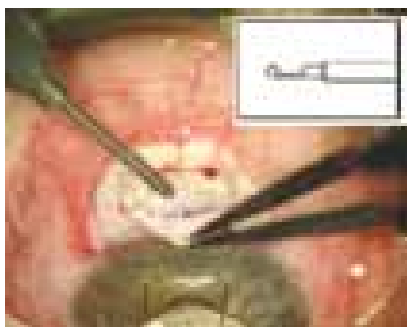


Рис. 6. Выполнение трабекулэтомии с использованием Khaw Small Descemet Membrane Punch [7].



Рис. 7. Изменение натяжения регулируемых швов. Роговично-конъюнктивальные швы с «бороздками» [7].

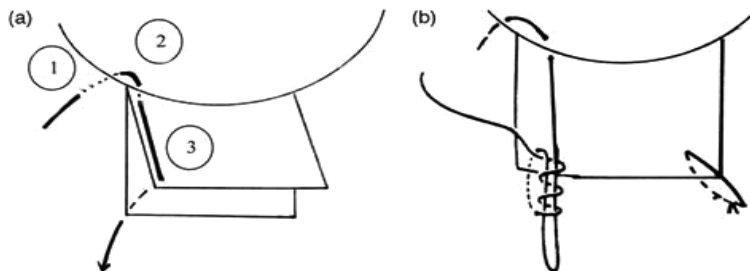


Рис. 8. Техника наложения регулируемых швов по Migdal [8].



Рис. 9. Формирование роговичных «бороздок» [7].

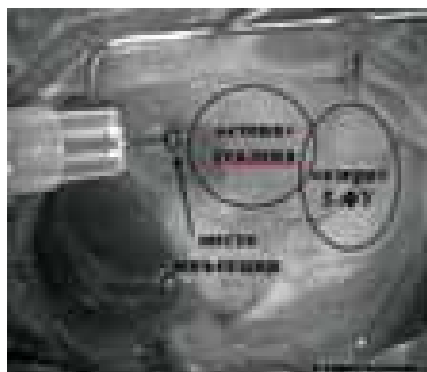


Рис. 10. Инъекция 5-фторурацила через «стену» вискоэластика [8].

Канюля соединяется с инфузионной бутылкой, находящейся на 30 см выше глаза пациента (рис. 5).

Склеральный блок можно иссечь лезвием и ножницами или специальным инструментом (перфоратор десцеметовой мембраны, рис. 6). Если для иссечения используется лезвие, то размер склеростомы будет не менее 1,5×3,0 мм. Перфоратор позволяет получить стандартное трабекулэтомическое отверстие меньших размеров (0,5 мм), что снижает риск развития послеоперационного астигматизма. Перфоратор необходимо держать перпендикулярно глазу для получения отверстия с четкими и ровными краями [1]. На практике полученное отверстие имеет немного больший размер. При необходимости использования перфораторов, позволяющих получить склеростому размером 0,75 или 1,2 мм, рекомендуется введение в ПК через парацентез вискоэластика для достижения достаточной глубины ПК.

Периферическая иридэктомия выполняется ножницами параллельно лимбу. Желательно иссекать радужку короче в длину и шире у основания. Размеры иридэктомии не должны быть очень большими во избежание развития монокулярной диплопии и глэр-эффекта.

Наложение швов на склеральный лоскут предполагает сочетание плотного ушивания склерального лоскута фиксируемыми швами в комбинации с регулируемыми швами (10-0, нейлон), что дает возможность безопасно контролировать уровень офтальмотонуса в послеоперационном периоде [13]. Степень затягивания швов определяют по восстановлению ПК. При высоте инфузионной бутылки 30 см в ПК поступает 1 капля сбалансированного солевого раствора (BSS) в 3–4 с, что соответствует ВГД 10–15 мм рт. ст. Натяжение регулируемых склеральных швов ослабляют специальным пинцетом (рис. 7) в течение первых 7–14 дней после операции под щелевой лампой после инстилляции анестетика. При необходимости возможно полное удаление регулируемых швов. Пинцет имеет на кончиках специальную гладкую площадку, исключающую повреждение конъюнктивы. Возможно несколько вариантов наложения регулируемых швов, один из которых приведен на рис. 8 [12].

Конъюнктивальные швы при разрезе основанием к своду могут быть различного типа, однако серия швов с роговичными «бороздками» обладает некоторыми преимуществами: препятствует ретракции конъюнктивы в центре, наружной фильтрации и дискомфорту пациентов (так как узлы швов погружаются в роговичные «бороздки»). Можно накладывать 3–5 швов (10-0, нейлон) (рис. 7, 9). При ушивании важно захватить тенонову оболочку. Если разрез был выполнен основанием к лимбу, то накладывается непрерывный шов из рассасывающегося материала (викрил).

После операции под конъюнктиву нижнего свода вводят стероиды и антибиотики. Плотное ушивание склеры и конъюнктивы позволяет не использовать мидриатики. Послеоперационное лечение не отличается от стандартного.

Субконъюнктивальные инъекции антиметаболитов (5-фторурацил 0,1 мл р-ра 50 мг/мл) проводят иглой 27G в 90° или 180° от ФП с предварительным введением вискоэластика (Healon GV). Таким образом, 5-фторурацил вводится через вискоэластик и остается заблокированным «стеной» вискоэластика, которая блокирует вытекание антиметаболита на поверхность роговицы

(рис. 10). Если используется обычная техника, то после введения препарата под конъюнктиву необходима задержка иглы в месте введения на несколько секунд, что также препятствует попаданию 5-фторурацила на слезную пленку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимуществами современной техники трабекулэктомии по Р. Khaw являются: 1) контролируемая фильтрация: перфоратор позволяет получить стандартное трабекулэктомическое отверстие заданного размера; ирригация ПК позволяет контролировать натяжение швов на склеральном лоскуте; послеоперационная фильтрация может титроваться ослаблением или удалением регулируемых швов или аргонлазерным сутурилизисом фиксированных склеральных швов; 2) поддержание глубины ПК препятствует резкому падению ВГД, которое нередко приводит к развитию ранних послеоперационных осложнений; 3) уменьшение послеоперационного воспаления и эписклерального /конъюнктивального фиброза: ирригация ПК быстро очищает зону операции от агентов воспаления. Основные принципы применения антиметаболитов предполагают оптимизацию и их разумное использование во время операции и в послеоперационном периоде: 1) увеличение поверхности интраоперационной аппликации антиметаболитов, формирование большого склерального лоскута и разрез основанием к лимбу уменьшают количество кистозных подушек и снижают количество эндофтальмитов в группе риска с 20 до 0%; 2) использование плотного ушивания склерального лоскута фиксируемыми швами в сочетании с регулируемыми дает возможность безопасно контролировать уровень офтальмотонуса в послеоперационном периоде; 3) послеоперационное применение 5-фторурацила с использованием «стены» вискоэластика и вискодиссекции исключает токсическое действие антиметаболита на поверхность глаза.

Литература

1. Кумар В., Душин Н.В., Усольцева Е.А. и др. Результаты одно-моментной и разделенной хирургии катаракты и глаукомы // Глаукома. 2008. №3. С. 33–38.
2. Detry-Morel M., Pourjavan S., Detry M.B. Comparative safety profile between Modern trabeculectomy // Bull. Soc. Belge Ophthalmol. 2006. V. 300. P. 43–54.
3. Edmunds B., Thompson J.R., Salmon J.F. et al. The National Survey of Trabeculectomy. III. Early and late complications // Eye. 2002. V. 16, N 3. P. 297–303.
4. Feiner L., Piltz-Seymour J.R. Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: a summary of results to date // Curr. Opin. Ophthalmol. 2003. V. 14. P. 106–111.
5. Jones E., Clarke J., Khaw P. Recent advances in trabeculectomy technique // Curr. Opin. Ophthalmol. 2005. V. 16. P. 107–113.
6. Khaw P. Development Making Trabeculectomy Safer // AAO. 2007.
7. Khaw P., Dahlmann A., Mireskandari K. Trabeculectomy Technique. The Moorfields Safe Surgery System with new adjustable sutures // Glaucoma Today. 2005. March/April. P. 22.
8. Khaw P., Trope G. Advances in the Modulation of Wound Healing Including Large Treatment Areas and Adjustable Sutures: The Moorfields Safe Surgery System // Glaucoma Surgery / Ed. by Trope G. Taylor & Francis Group. 2005. P. 31–45.
9. King A.J., Rotchford A.P., Alwitary A., Moodie J. Frequency of bleb manipulations after trabeculectomy surgery // Br. J. Ophthalmol. 2007. V. 91, N 7. P. 873–877.
10. Lockwood A., Anderson L., Goverdahn S., Kirwan J. How Successful Is the Modern Trabeculectomy Using the Safe Surgery System in Primary Open Angle Glaucoma? // ARVO. 2009.
11. Mills K.B. Trabeculectomy: a retrospective long term follow up of 444 cases // Br. J. Ophthalmol. 1981. V. 65, N 11. P. 790–795.
12. Stalmans I., Gillis A., Lafaut A-S., Zeyen T. Safe trabeculectomy technique: long term outcome // Br. J. Ophthalmol. 2006. V. 90, N 1. P. 44–47.
13. Wells A.P., Bunce C., Khaw P.T. Flap and suture manipulation after trabeculectomy with adjustable sutures: titration of flow and intraocular pressure in guarded filtration surgery // Glaucoma. 2004. V. 13. P. 400–406.
14. Wilson P. Trabeculectomy: long-term follow-up // Br. J. Ophthalmol. 1977. V. 61, N 8. P. 535–538.
15. Zeyen T. Assessing a novel trabeculectomy technique. Have issues relating to the traditional method been addressed? // Ophthalmology Times Europe. 2006. 01. March.
16. Zeyen T. How to optimize trabeculectomy // Bull. Soc. Belge Ophthalmol. 2008. V. 309. P. 45–48.

The system of trabeculectomy optimisation (Moorfields Safe Surgery System)

O.A. Kiseleva, L.V. Yakubova, S.M. Kosakyan, O.V. Robustova, A.M. Bessmertny

Moscow Helmholtz Research Institute of eye Diseases, Russia
glaucoma@igb.ru

Trabeculectomy, introduced by J. Cairns in 1968, is the most widely used filtration surgery, because it is effective in achieving an acceptable intraocular pressure. In recent years, important changes have been introduced in order to make trabeculectomy safer and more efficient. The Moorfields safe surgery system was developed by P. Khaw in 2004 is aimed at reducing the risk of postoperative complications.

Key words: Trabeculectomy, safe surgery system, postoperative complications.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:85–89

Основные направления местного лечения роговично-конъюнктивального ксероза

В.В. Бржеский, Л.П. Прозорная, М.Р. Радхуан

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»
Минздравсоцразвития России

Представлен анализ основных направлений медикаментозной терапии (препараты «искусственной слезы» различного состава, противовоспалительные, антибактериальные, противоферментные, десенсибилизирующие, метаболические средства), а также хирургических методов лечения (различные способы обтурации слезоотводящих путей) больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», слезозаменители, фармакотерапия.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:90–94

Проблема диагностики и лечения синдрома «сухого глаза» (ССГ) в последние годы все больше привлекает внимание отечественных офтальмологов. В клиническую практику наряду с рутинными вошли новые методы диагностики ССГ — осмометрия слезной жидкости, исследование ее клиренса, биомикроскопия эпителия глазной поверхности с использованием витальных красителей, тиаскопия, оптическая когерентная томография слезного мениска и др. [2, 3, 8, 10, 11].

Столь же существенным оказался прогресс и в области лечения больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом, являющимся клиническим проявлением ССГ. Основу терапевтических мероприятий, проводимых таким больным, традиционно составляет медикаментозное лечение. Его дополняют физиотерапевтические методы. При отсутствии эффекта от перечисленных направлений лечения роговично-конъюнктивального ксероза прибегают к хирургическим методам (см. схему).

В настоящее время ведущим направлением медикаментозного лечения больных с ССГ служат инстилляции препаратов «искусственной слезы», называемых также слезозаменителями. Однако наряду с ними также изучены возможности назначения пациентам с ССГ репаративных, противоферментных, антиоксидантных препаратов, иммуномодуляторов, интерферонов, лекарственных средств, стимулирующих слезопродукцию, уменьшающих лимфоидную инфильтрацию конъюнктивы и слезных желез [2–4, 8, 10, 11, 22, 24]. Активно применяются методы стимуляции слезопродукции электромагнитным

полем, излучением гелий-неонового лазера и т.п., хирургические методы (закрытие слезоотводящих путей, пересадка слюнных желез в конъюнктивальную полость), имплантация в слезные каналы временных и постоянных пробочек [6, 12, 13, 18].

Однако, несмотря на весьма широкий спектр таких методов, практическое применение большинства из них остается крайне ограниченным, а назначением препаратов «искусственной слезы» зачастую и завершаются все лечебные мероприятия.

Кроме того, до настоящего времени отсутствуют четкие показания к применению различных методов лечения ССГ, как и к выбору конкретных препаратов из достаточно большого их перечня.

В целях определения показаний к назначению различных терапевтических и хирургических мероприятий больным с роговично-конъюнктивальным ксерозом нами проведено исследование, базирующееся на анализе литературы и собственных результатах обследования и лечения 933 больных с ССГ.

В ходе динамического наблюдения за этими больными оценена эффективность медикаментозной терапии (препараты «искусственной слезы» различного состава, противовоспалительные, антибактериальные, противоферментные, десенсибилизирующие, метаболические средства), а также хирургических методов лечения (различные способы обтурации слезоотводящих путей) больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом.

Как уже упоминалось выше, основой терапевтических мероприятий в отношении больных с ССГ служат инстилляции препаратов «искусственной слезы».

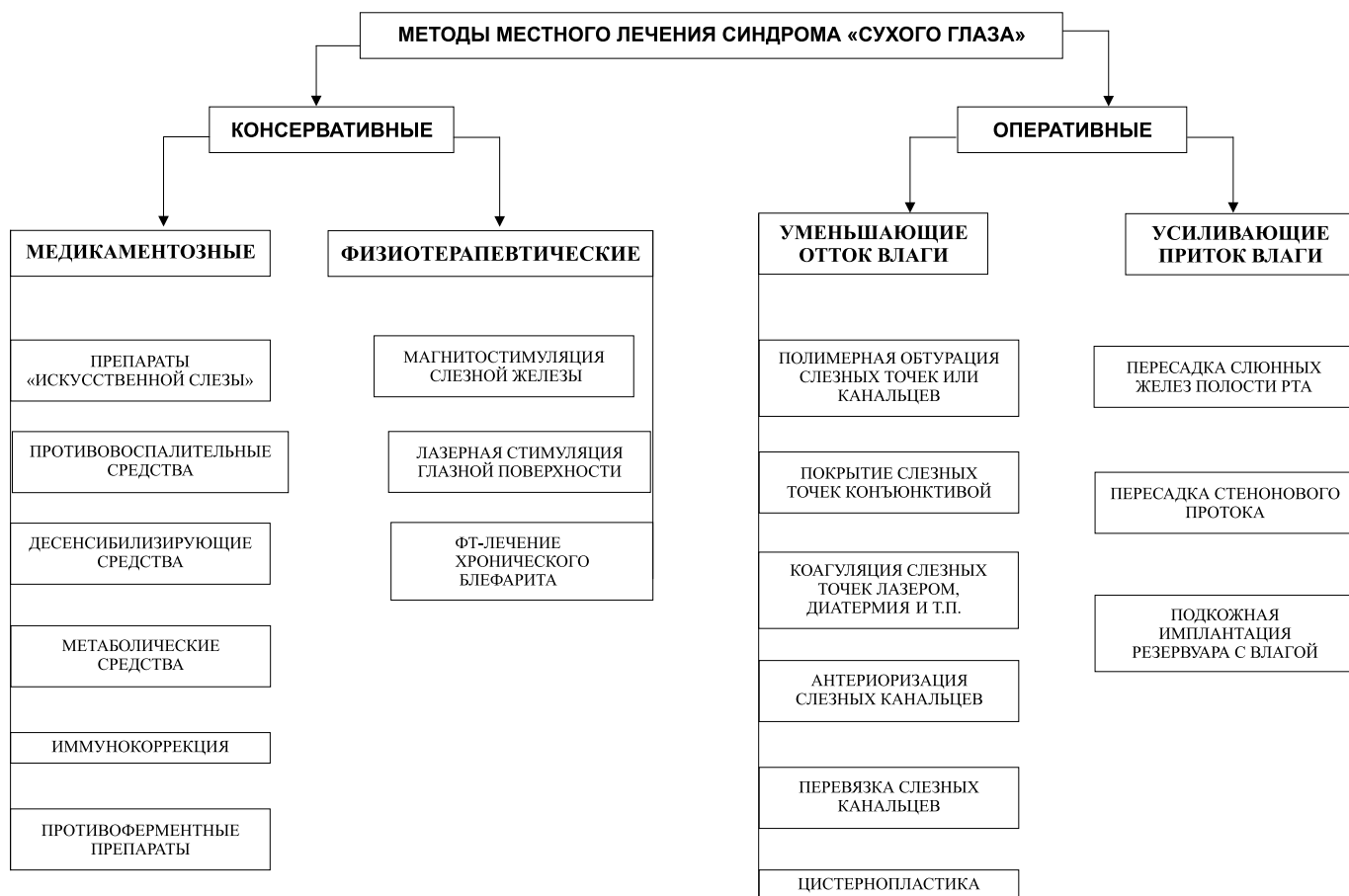


Схема. Методы местного лечения больных с синдромом «сухого глаза».

В таблице представлен перечень зарегистрированных в нашей стране препаратов рассматриваемой группы с их полимерными основами и консервантами.

Как видно из представленных в таблице сведений, основными различительными признаками современных препаратов «искусственной слезы» служат вязкость, наличие или отсутствие консерванта, а также характер полимерной основы (природные полисахариды или синтетические полимеры). Как показывает клиническая практика, наиболее существенным из них является вязкость препарата.

Проведенные нами ранее исследования (выбор больными с различными клиническими формами ССГ «лучшего» препарата «искусственной слезы» по результатам пробных закапываний в течение 3–5 дней) выявили следующие закономерности (см. рисунок). Больные с роговично-конъюнктивальным ксерозом легкой и особо тяжелой степени наиболее часто предпочитают препарат низкой вязкости. У пациентов же с ССГ средней степени тяжести, а также с тяжелым ксерозом наиболее эффективен гелевый препарат «искусственной слезы» [1].

Согласно данным литературы и собственным клиническим наблюдениям, наличие в составе препарата «искусственной слезы» токсичного консерванта не позволяет ему достичь переносимости бес-

консервантных «слез» соответствующей вязкости [15, 20, 25]. Вместе с тем это обстоятельство не должно служить причиной отказа от применения препаратов, содержащих консервант. К тому же по стоимости и доступности они, как правило, превосходят бесконсервантные «искусственные слезы».

В последние годы в патогенезе ССГ все большее внимание стали уделять патологии водно-муцинового слоя слезной пленки, особенно муцинового его компонента [19, 23, 29]. Это обстоятельство послужило стимулом к разработке препаратов «искусственной слезы», протезирующих муциновый слой прерогивичной слезной пленки [23, 29].

Как известно, максимальными мукомиметическими, а также стимулирующими регенерацию эпителия роговицы свойствами обладают препараты «искусственной слезы» на основе природных полимеров. Таким наиболее распространенным полимером явился природный мукополисахарид гиалуронат натрия [27]. Вместе с тем все большее внимание офтальмологов привлекает TS-полисахарид (полисахарид семян тамаринда), появившийся в распоряжении отечественных офтальмологов (офтальмологическое средство Визин® Чистая слеза). При этом в отличие от натрия гиалуроната, хондроитинсульфата и гидроксипропилметилцеллюлозы TS-полисахарид по молекулярной структуре максимально сходен с муцином

Таблица. Наиболее распространенные препараты «искусственной слезы», зарегистрированные в России

Название препарата	Полимерная основа	Консервант	Фирма-производитель
Гелевые препараты			
Офтагель	Карбомер 974Р, спирт поливиниловый	Бензалконий-хлорид	Santen
Видисик	Карбомер 980 NF	Цетримид	Bausch+Lomb
Систейн*, Систейн-Ультра*	Гидроксипропил-Guar	Поликвад	Alcon
Визмед гель	Натрия гиалуронат 0,30%	Отсутствует	TRB Chemedica
Препараты средней вязкости			
Лакрисин	Гидроксипропилметилцеллюлоза 0,60%	Бензалконий-хлорид	Spofa
Офтолик	Спирт поливиниловый 1,40%, поливинилпирролидон 0,60%	Бензалконий-хлорид	Promed Exports
Препараты низкой вязкости			
Визин Чистая слеза	TS-полисахарид 0,5%	Бензалконий-хлорид	Johnson & Johnson
Визин Чистая слеза (на 1 день)	TS-полисахарид 0,5%	Отсутствует	Johnson & Johnson
Оксиал	Натрия гиалуронат 0,15%	Оксид	Santen
Хилабак	Натрия гиалуронат 0,15%	Отсутствует	Thea
Хило-Комод	Натрия гиалуронат 0,10%	Отсутствует	Ursapharm
Хилозар-Комод	Натрия гиалуронат 0,10%	Отсутствует	Ursapharm
Визмед	Натрия гиалуронат 0,18%	Отсутствует	TRB Chemedica
Визмед лайт	Натрия гиалуронат 0,10%	Полигексанид	TRB Chemedica
Визмед мульти	Натрия гиалуронат 0,18%	Отсутствует	TRB Chemedica
Лакрисифи	Гидроксипропилметилцеллюлоза 0,50%	Бензалконий-хлорид	Sifi
Слеза натуральная	Гидроксипропилметилцеллюлоза 0,39%, декстран 0,10%	Бензалконий-хлорид	Alcon
Гипромелоза-П	Гидроксипропилметилцеллюлоза 0,50%	Бензалконий-хлорид	Unimedpharma
Дефислез	Гидроксипропилметилцеллюлоза 0,30%	Бензалконий-хлорид	Синтез, РФ
Искусственная слеза	Гидроксипропилметилцеллюлоза 0,50%	Борная кислота	Фирн-М, РФ

Примечание. * — препараты трансформируются из жидкой формы в гель после закапывания в конъюнктивальную полость.

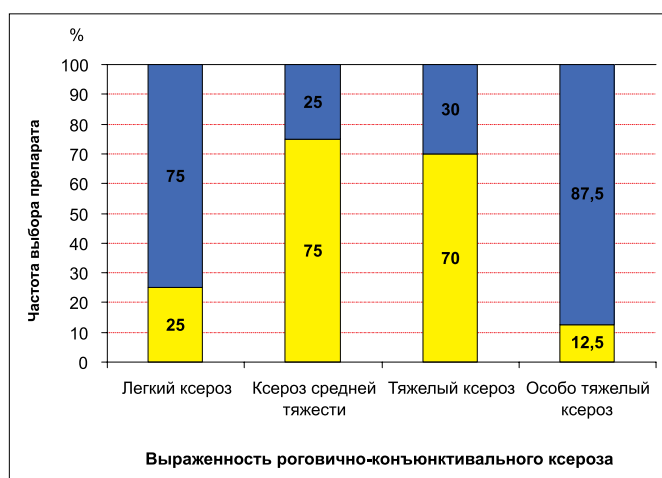


Рисунок. Выбор препарата «искусственной слезы» низкой вязкости (синяя часть диаграммы) и гелевого препарата (желтая часть) пациентами с различными клиническими формами ССГ.

MUC1 прероговичной слезной пленки, обладая оптимальными мукоадгезивными свойствами [17, 21, 23]. В результате TS-полисахарид удерживается в слезной пленке в течение длительного времени, притом концентрируется в областях, в которых присутствует муцин [17]. Эти свойства TS-полисахарида позволяют основанному на нем препарату «искусственной слезы» Визин® Чистая слеза длительное время удерживаться также на поверхности эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы [17, 21, 23].

Наконец, водные растворы TS-полисахарида характеризуются свойствами типичных псевдопластичных жидкостей — высокой вязкостью в покое и прогрессивным ее снижением при повышении скорости сдвига. К тому же вязкость рассматриваемого полисахарида зависит и от pH среды, закономерно возрастающая при его повышении (например, от 4,5 во флаконе до 7,4 в конъюнктивальной полости), что также способствует увеличению продолжительности пребывания препарата в структуре прероговичной слезной пленки [21]. Это закономерно способствует повышению ее стабильности и соответственно купированию клинических признаков роговично-конъюнктивного ксероза [19, 21].

В настоящее время Визин® Чистая слеза выпускается в двух формах: во флаконе емкостью 10 мл (с бензалконием-хлоридом) и в тубик-капельницах по 0,5 мл (без консерванта), рассчитанных на использование в течение дня. Уже получены первые позитивные результаты клинического применения этого препарата.

Таким образом, выбор препарата «искусственной слезы» из достаточно большого их перечня (см. таблицу) определяется тяжестью клинического течения ССГ, а также потребностью конкретного больного в мукомиметических и метаболических свойствах препарата.

Достаточно важным направлением лечения больных с ССГ служит противовоспалительная терапия.

Однако, несмотря на установленные факты важной роли воспаления в патогенезе ССГ [9, 10], этому направлению лечения ксероза в настоящее время уделяется сравнительно мало внимания, при этом арсенал противовоспалительных медикаментозных средств достаточно велик. Наиболее востребованным препаратом рассматриваемой направленности у больных с ССГ остается 0,1% дексаметазон, который не лишен серьезных побочных эффектов, особенно у больных с истончением роговицы.

Уже на протяжении многих лет возможности лечения тяжелого и особо тяжелого роговично-конъюнктивального ксероза существенно расширились после внедрения в клиническую практику иммуносупрессора 0,05% циклоспорина А. Его инстилляцией в конъюнктивальную полость способствуют снижению воспалительной активности в тканях поверхности глазного яблока и улучшению клинического течения ксероза. В основе эффекта 0,05% циклоспорина А лежит его свойство купировать лимфоидную инфильтрацию желез, продуцирующих компоненты слезной жидкости, и предупреждать выброс провоспалительных цитокинов [15, 16, 24, 25].

Метаболические препараты (на основе депротеинизированного гемодеривата крови телят или декспантенола) весьма эффективны у больных, у которых роговично-конъюнктивальный ксероз осложнен дегенеративными изменениями глазной поверхности [2, 3, 15, 25]. При этом нами не обнаружено различий в эффективности различных препаратов этой группы, а переносимость их определяется тяжестью клинических проявлений ССГ.

Достаточно редкое применение в лечении больных с ССГ получили противоферментные препараты. Вместе с тем их инстилляцией (гордокс) эффективно дополняют комплексное лечение язвы роговицы ксеротического генеза [2, 3, 5, 7]. Назначение противоферментной терапии в дальнейшем, возможно, будет ориентироваться на величину коллагенолитической активности слезной жидкости глаза с язвой роговицы. Работы в этом направлении активно ведутся [5, 26].

У некоторых больных, несмотря на активно проводимые терапевтические мероприятия, ксеротический процесс продолжает прогрессировать, вызывая интенсивные субъективные ощущения и угрожая серьезными осложнениями со стороны роговицы. Таким пациентам проводимую терапию целесообразно дополнить методами, направленными на закрытие слезоотводящих путей [2, 3, 12–14, 18, 24]. Они призваны прекратить естественный отток из конъюнктивальной полости влаги, включающей остатки нативной слезной жидкости больного и препараты «искусственной слезы».

В указанных целях по предложению R.S. Herrick (1994) первоначально выполняют закрытие слезных канальцев временными рассасывающимися окклюдорами и при достижении клинического эффекта выполняют уже постоянную их обтурацию [18].

Вместе с тем наш собственный клинический опыт обтурации слезоотводящих путей позволил убедиться в клинической эффективности и временной окклюзии слезоотводящих путей. Это в свою очередь позволило предложить методику временной их лечебной обтурации [2]. Так, в ряде случаев для купирования обострения клинических симптомов ССГ оказалось достаточным повторно выполнить 1–2 временные обтурации слезных канальцев с периодичностью в 2 нед. При этом у каждого четвертого из числа обследованных и запланированных на постоянную обтурацию слезоотводящих путей больных необходимость в этой процедуре миновала.

В случаях, когда постоянная обтурация слезоотводящих путей все же необходима, разные авторы прибегают к одному из известных способов ее выполнения: окклюзии слезной точки силиконовыми пробочками фирмы FCI (Франция), лазерной или диатермокоагуляции слезной точки, а также к операциям закрытия слезных точек конъюнктивой или перевязки слезных канальцев [2, 3, 14, 28].

Как видно из практики, показаниями к постоянной окклюзии слезоотводящих путей целесообразно считать случаи тяжелого и особо тяжелого роговично-конъюнктивального ксероза, а также ССГ средней тяжести, если комплексная медикаментозная терапия не эффективна. Не останавливаясь на хирургических методах пересадки слюнных желез полости рта в конъюнктивальную полость и подкожной имплантации резервуаров искусственной слезной жидкости [28], так и не получивших практического применения, следует подчеркнуть, что арсенал методов медикаментозного и хирургического лечения больных с ССГ достаточно велик. При этом выбор их определяется тяжестью клинического течения роговично-конъюнктивального ксероза и его динамикой на фоне проводимого лечения.

Безусловно, лечение больных с ССГ должно быть комплексным и включать инстилляцию препаратов «искусственных слез», противовоспалительные и метаболические препараты. При наличии рассмотренных выше показаний его необходимо дополнить противоферментными и иммунокорригирующими препаратами. И лишь при отсутствии эффекта комплексной медикаментозной терапии ССГ на первый план выходит временная лечебная, а при необходимости и постоянная обтурация слезоотводящих путей. При этом последовательное и вместе с тем решительное подключение к менее инвазивным методам хирургические вмешательства, безусловно, необходимо и должно составлять лечебную тактику в отношении больных с синдромом «сухого глаза».

Литература

1. Бржеский В.В. Особенности применения препаратов «искусственной слезы» в лечении больных с различными клиническими формами синдрома «сухого глаза» // Клиническая офтальмология. 2011. Т. 12. № 1. С. 38–40.

2. Бржеский В.В., Астахов Ю.С., Кузнецова Н.Ю. Заболевания слезного аппарата / Пособие для практикующих врачей: 2-е изд., испр. и доп. С.-Пб. «Изд-во Н-Л», 2009. 108 с.
3. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение) / Изд. 2-е, част. перераб. и доп. С.-Пб. «Левша. С.-Петербург», 2003. 120 с.
4. Волков В.В., Бржеский В.В., Гладких А.Ф., Сорокин А.А. Полимерные соединения в протезировании слезной пленки // Тез. докл. 5-го Всесоюз. совещания по полимерным оптическим материалам. Л., 1991. С. 56–57.
5. Журова С.Г., Бржеский В.В., Калинина И.В. Определение коллагенолитической активности слезной жидкости здоровых людей и больных с синдромом «сухого глаза» // Офтальмологические ведомости. 2011. Т.4. №1. С. 35–38.
6. Коган Б.М., Думброва Н.Е., Скринник А.В. Действие импульсного электромагнитного поля на слезную железу // Офтальмол. журн. 1995. № 3. С. 178–180.
7. Кудряшова Ю.И. Трансплантация криоконсервированной амниотической мембраны в лечении чистых язв роговицы при синдроме «сухого глаза» // Федоровские чтения-2004. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Новые технологии в лечении заболеваний роговицы». Сб. науч. тр. М., 2004. С. 694–697.
8. Луцевич Е.Э., Сафонова Т.Н., Лабиди А. и др. Возможности стимуляции слезопродукции // «Современные методы диагностики и лечения заболеваний слезных органов». Матер. науч. практ. конф. М., 2005. С. 201–204.
9. Майчук Д.Ю. Клинико-экспериментальное доказательство роли воспаления в патогенезе вторичного «сухого глаза» // «Современные методы диагностики и лечения заболеваний слезных органов». Матер. науч. практ. конф. М., 2005. С. 209–215.
10. Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С., Майчук Д.Ю. и др. Алгоритмы лечения острых инфекционных конъюнктивитов, направленные на предупреждение развития синдрома «сухого глаза». Пособие для врачей. М., 2004. 21 с.
11. Майчук Ю.Ф., Миронкова Е.А. Выбор терапии при синдроме «сухого глаза» с нарушением стабильности липидного слоя слезной пленки при дисфункции мейбомиевых желез // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2007. Т. 7, № 3. С. 57–60.
12. Синдром «сухого глаза» // Офтальмология: Национальное руководство / Под ред. Аветисова С.Э. и др. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008. С. 388–399.
13. Сомов Е.Е., Бржеский В.В. Обтурация слезоотводящих путей в лечении больных с ксеротическими изменениями роговицы // «Новые технологии в лечении заболеваний роговицы». Федоровские чтения-2004. М., 2004. С. 666–672.
14. Сомов Е.Е., Ободов В.А. Синдромы слезной дисфункции (анатомо-физиологические основы, диагностика, клиника и лечение). СПб. Человек, 2011. 160 с.
15. Brewitt H., Polzer H. Medikamentöse Therapie des Trockenen Auges // Brewitt H., Zierhut M. Trockenes Auge. Heidelberg. «Kaden», 2001. S. 169–182.
16. Brewitt H., Zierhut M. Trockenes Auge. Heidelberg. Kaden, 2001. 214 s.
17. Bursalassi S., Panichi L., Chetoni P. et al. Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes // Oph-thalmic Res. 1999. V. 31. P. 229–235.
18. Herrick R.S. A subjective approach to the treatment of dry eye syndrome // Lacrimal gland, tear film and dry eye syndromes / Ed. Sullivan D.A. NY. Plenum Press, 1994. P. 571–576.
19. Holly F.J. Physical chemistry of the normal and disordered tear film // Trans Ophthalmol. Soc. UK. 1985. V. 104. P. 374–380.
20. Kim K.H., Oh J., Kim J.H., Kim H.M. Bacteria-filtering effect of a filtering system used in eye drops // J. Korean Ophthalmol. Soc. 2007. V. 48, N 10. P. 1329–1334.
21. Mannucci L.L., Fregona I., Di Gennaro A. Use of a new lacrymal substitute (TS Polysaccharide) in Contactology // J. Med. Contactology and Low Vision. 2000. V. 1, N 1. P. 6–9.
22. Patel S. Plaskow J., Ferrier C. The influence of vitamins and trace element supplements on the stability of the pre-corneal tear film // Acta Ophthalmol. 1993. V. 71, N6. P. 825–829.
23. Paulsen F., Langer G., Hoffmann W., Beny M. Human lacrimal gland mucins // Cell Tissue Res. 2004. V. 316. P. 167–177.
24. Pflugfelder S.C., Solomon A., Stern M.E. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review // Cornea. 2000. V. 19. P. 644–649.
25. Pflugfelder S.C., Stern M.E. Therapy of lacrimal keratoconjunctivitis // Dry eye and ocular surface disorders / Ed. By S. Pflugfelder et al. New York, Basel: «Marcel Dekker», 2004. P. 309–324.
26. Sakimoto T., Shoji J., Kanno H. et al. Gelatinase expression in ocular surface disorders // Jap. J. Ophthalmol. 2004. V. 48, N1. P. 17–22.
27. Sand B.B., Marner K., Norn M.S. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. A double masked clinical trial // Acta Ophthalmol. 1989. V. 67, N2. P. 181–183.
28. Sanz M.C., Murube J. Surgical management of dry eye // Clinical diagnosis and management of dry eye and ocular surface disorders (Xero-Dacryology) / Ed. A.Garg et al. New Delhi, JBMP, 2006. P. 101–136.
29. Tseng S.C.G. Evaluation of the ocular surface in dry eye conditions // Intern. Ophthalmol. Clin. 1994. V. 34, N1. P. 57–69.

Local treatment of corneal conjunctival xerosis: the main directions

V.V. Brezhsky, L.P. Prozornaya, M.R. Radkhuan

St.Petersburg Pediatric Medical Academy
vvbrzh@yandex.ru

The paper is a literature review analyzing major trends of topical treatment of dry eye syndrome (DES), including medicinal products and lacrimal passage occlusion. The literature analysis is supplemented by the authors' own results obtained while observing 933 DES patients. DES therapy is primarily based on "artificial tears", whose indications are discussed. A new product, Visine® Pure tears (Chistaya sleza), based on natural polysaccharide derived from tamarind seeds, is presented which restores the mucin layer of the precorneal tear film. The strategy of DES therapy presented in the article is aimed at optimizing the use of the major therapeutic measures ("artificial tears", anti-inflammatory, metabolic and other preparations and lacrimal passage occlusion) in patients with various clinical manifestations of DES.

Key words: dry eye syndrome, artificial tears, Visine® Pure Tears (Chistaya sleza).

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:90–94

- 

НОВИНКА

© 2010 by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved. This publication is intended to provide accurate and authoritative information in regard to the subject matter covered. It is sold with the understanding that the publisher is not engaged in rendering professional service. If professional advice or other expert assistance is required, the services of a competent professional person should be sought.

Глазные проявления токсического воздействия гидроксихлорохина. Часть 1

А.А. Казарян, Е.Н. Пономарёва

КБ №83 Федерального медико-биологического агентства, Москва

Представлен анализ литературы, посвященной токсическому воздействию на орган зрения гидроксихлорохина, который относится к разряду «малых» иммунодепрессантов и используется в системном лечении многих ревматических и кожных заболеваний.

Ключевые слова: гидроксихлорохин, хлорохиновая ретинопатия, хлорохиновая макулопатия, плаквенил.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:96–100

Хлорохин и гидроксихлорохин (ГХ) — препараты, применяющиеся при лечении ревматологических и кожных заболеваний еще с начала 50-х годов XX века. Хлорохин с момента получения в 1934 г. [33] был широко известен как противомалярийный препарат. ГХ синтезирован в 1946 г. [2, 11, 32] и в настоящее время активно используется в виде нескольких химических производных, в основном в форме гидроксихлорохина сульфата. ГХ относится к разряду так называемых «малых» иммунодепрессантов и применяется в лечении многих ревматических заболеваний, входит в схемы лечения саркоидоза. Точный терапевтический механизм действия препарата до конца не ясен. Предполагается, что ГХ ингибирует эндосомальный толл-подобный рецептор, нарушая активацию В-клеток и клеток, отвечающих за фагоцитоз, в частности дендритных клеток [16].

Внимание офтальмологов данная группа препаратов привлекла еще 1957 г., когда A. Cambiaggy [5] впервые описал случай проявления токсичности препарата — хлорохиновой ретинопатии (ХР), а в 1967 г. R. Shearer и E. Dubois [29] впервые сообщили о ретинопатии, вызванной ГХ. Исследования на животных показали, что ГХ на 60% менее токсичен, чем хлорохин [21], что и обуславливает его доминирующее применение в медицине. Токсические эффекты препаратов на глаз очень разнообразны и включают ретинопатию, кератопатию, нарушение функции цилиарного тела, помутнение хрусталика.

Поражение глаз при приеме хлорохиновых производных, в частности ГХ, встречается достаточно редко, поэтому офтальмологи практически не знакомы с такой опасностью, что дополняется

трудностью диагностики данного поражения в связи с вариабельностью его глазных проявлений. Кроме того, в отечественной офтальмологической литературе отсутствуют такие наблюдения, за исключением официальной инструкции к препарату. Актуальность темы продиктована достаточно широким применением препарата в медицине, а также необратимостью и фатальным нарушением зрительных функций при некоторых формах токсического поражения глаз.

Фармакокинетика ГХ. Препарат хорошо распределяется в организме, накапливаясь в тканях с высоким уровнем обмена — печени, почках, легких, селезенке, где концентрация его может превышать плазменную в 200–700 раз, а также в центральной нервной системе, эритроцитах, лейкоцитах и в тканях, богатых меланином, таких как пигментный эпителий, хориоидея, радужная оболочка и цилиарное тело [11], а также в роговице, обуславливая возникновение побочных эффектов.

В печени ГХ частично превращается в активные этилированные метаболиты и выводится в основном почками, а также с желчью. Из организма препарат выводится крайне медленно: период полувыведения из цельной крови составляет около 50 дней, из плазмы — 32 дня. Из-за такого низкого клиренса симптомы токсичности могут наблюдаться спустя 3–6 мес после отмены препарата [9].

Глазные проявления токсичности ГХ. Проявления токсичности препарата зависят от ряда факторов: ежедневной и кумулятивной дозы, продолжительности лечения, состояния печени и почек, возраста пациента, от предшествующих заболеваний сетчатки, а также от некоторых наследственных факторов (например,

мутации в гене ABCA4) [30]. Рекомендованная ежедневная доза препарата должна быть не более 6,5 мг на 1 кг массы тела с учетом наличия у пациента ожирения. Поскольку препарат не накапливается в жировой ткани, расчет его дозы у полных людей может приводить к значительному превышению концентрации препарата.

Одним из самых ранних проявлений токсичности хлорохина и его производных является кератопатия, в основе которой лежит отложение солей препарата в эпителии роговицы [39], и/или соединение солей препарата с нуклеопротеинами клеток стромы роговицы [4], которые могут появляться спустя 2–3 нед после начала приема лекарства [39]. Как правило, наличие кератопатии не является причиной отмены препарата [15]. Отложения носят весьма разнообразный характер — от диффузных точечных помутнений до радиальных изогнутых линий, концентрирующихся вблизи центральной части роговицы — так называемая вортекс-кератопатия (воронкообразная или мутовчатая кератопатия) [39]. Частота кератопатии, по данным М. Easterbrook, не превышает 5% у пациентов, получающих ГХ в ежедневной дозе 400 мг/кг [9]. Как правило, изменения роговицы редко приводят к снижению зрения и полностью обратимы при отмене препарата. Однако у некоторых пациентов наблюдаются фотофобия и эффект *halo* при взгляде на источники света.

Нарушение функции цилиарной мышцы очень редко возникает при приеме ГХ и является полностью обратимым [32]. Более развернутых данных о дисфункции цилиарного тела в литературе нет.

Наиболее изученной и более актуальной является проблема поражения сетчатки при приеме ГХ, так называемая хлорохиновая ретинопатия (проявления идентичны при приеме хлорохина), которая, как правило, ограничена только макулярной зоной — хлорохиновая макулопатия (ХМ), или может приводить к поражению всей площади сетчатки — пигментная ХР. М. Easterbrook дал четкое определение понятия ХМ как двустороннего, стойкого, как минимум двукратно воспроизводимого дефекта полей зрения [9].

Пациенты могут предъявлять жалобы на снижение и искажение зрения, трудности при чтении, на нарушение цветового зрения, световые вспышки, фотофобию, появление дефектов в центральном поле зрения. Офтальмоскопически поражение макулы на ранних стадиях представляет собой исчезновение фовеального рефлекса, что, однако, по мнению многих авторов, является обратимым изменением. Впоследствии развивается нарушение пигментации по типу колец в зоне фовеа, часто с сохранением фовеолы, с классическим проявлением так называемой макулопатии по типу «бычий глаз» — кольца депигментации, окруженного в свою очередь кольцом гипер- и депигментации. При тяжелых формах макулопатии возникает выраженная атрофия пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) в макуле с «обнажением»

крупных хориоидальных сосудов. Для более поздних стадий поражения характерны отложение пигмента на периферии сетчатки и сужение ретинальных сосудов. При таких формах ретинопатии острота зрения, как правило, не превышает 0,1 [22].

Частота возникновения ретинопатии при соблюдении рекомендованной дозы препарата — 6,5 мг/кг в день — по данным многих авторов, составляет от 0–4% [10]. В большом исследовании, основанном на ретроспективном анализе, из 1207 пациентов, получавших ГХ, только у 1 пациента была зарегистрирована ретинопатия (0,08%) [19]. В целом при режиме дозирования не более 6,5 мг/кг (худощавый пациент) в течение первых 5 лет приема препарата и при отсутствии нарушения функции почек/печени частота возникновения ретинопатии очень низкая (<1/1000) [1, 38].

Механизм ретинотоксичности. Механизм ретинотоксичности ГХ интенсивно изучался, однако однозначного мнения до настоящего времени не сформировано. В исследованиях на животных выявлено, что патологические изменения в сетчатке возникают задолго до видимых офтальмоскопических признаков ретинотоксичности [26].

Одними из самых обсуждаемых гипотез ретинотоксичности препарата являются: а) его связывание с пигментом ПЭС, что приводит к повышению концентрации препарата в клетке [20]; б) влияние на фагоцитоз клеток ПЭС [39], вероятно, связанное с основным механизмом действия препарата на толл-подобный рецептор, а также влияние на ганглиозные клетки [25] и далее на фоторецепторы в периферической зоне, что подтверждается гистологически [13].

По-видимому, все эти факторы имеют место, концепция механизма токсичности препарата может выглядеть так [35]: 1) скопление солей ГХ в клетках ПЭС и их связывание с гранулами меланина; 2) нарушение функции фагоцитоза клеток ПЭС и «сбрасывание» наружных сегментов фоторецепторов вследствие лизосомотропного действия производных хлорохина [28]; 3) внутриклеточное образование миелиновых телец, которые нарушают метаболизм в клетках ПЭС; 4) деструкция палочек и колбочек как результат дефицита функции клеток ПЭС.

Однако в более поздних сообщениях не отмечено корреляции между токсичностью и связыванием препарата с меланином [14, 17, 18]. Основной современной гипотезой ретинотоксичности является представление о том, что пусковым механизмом ретинопатии является критический уровень накопления липидных комплексов в ганглиозных и биполярных клетках, а также в глиальных клетках сетчатки — клетках Мюллера [6, 7, 12, 31]. Впоследствии эти процессы могут приводить к повреждению ДНК клетки и ее гибели путем некроза [31]. В качестве дополнительных механизмов токсичности препарата выступают повышение уровня внутриклеточного pH, что приводит к нарушениям процесса рецепции на

клеточной поверхности [10], снижение активности ферментных систем [37, 40] и снижение продукции простагландинов [30].

Методы диагностики. Основными и значимыми методами диагностики лекарственного поражения глаз являются рутинные исследования — определение остроты зрения, биомикроскопия переднего отдела глаза и офтальмоскопия. Среди дополнительных методов диагностики в случае хлорохиновой токсичности выступают тест Амслера, исследование поля зрения, темновой адаптации, цветовой и контрастной чувствительности, электроретинография, электроокулография, фоторегистрация глазного дна, оптическая когерентная томография (ОКТ), ангиография сетчатки, аутофлюоресценция сетчатки, чувствительность и специфичность которых, по мнению разных авторов, варьируема.

Тест Амслера является наиболее доступным, воспроизводимым, простым для самостоятельного использования пациентом, достаточно чувствительным и дешевым методом скрининга пациентов с предполагаемым диагнозом хлорохиновой ретинотоксичности [39]. С целью повышения чувствительности предпочтительнее использовать цветную — красную сетку Амслера [3].

Исследование поля зрения является основным из дополнительных методов диагностики поражения глаза при приеме ГХ, результат проведенного дважды и воспроизводимого исследования лежит в основе определения ХМ. При исследовании выявляются относительные или абсолютные парацентральные скотомы. Предпочтительно использовать программу 10-2 на анализаторе поля зрения Хамфри [39], для повышения чувствительности исследования можно использовать сине-желтый паттерн [24].

Исследование цветовой чувствительности общепринятыми методами, разработанными для определения врожденной патологии (методы упорядочивания цветовых оттенков, изохроматические таблицы), по-видимому, нецелесообразно в связи с небольшими размерами приобретенных дефектов. Крупные оптоотипы в тестах на исследование врожденных цветоаномалий проецируются на диагностическую зону макулярной области, что вызывает пространственную суммацию и ответ, который не отражает истинного цветоощущения и топографического распределения нарушений. Очевидно, такие методы малочувствительны для обнаружения как локального нарушения цветовосприятия сетчатки, так и начальных стадий приобретенной патологии цветового зрения. С помощью этих методов можно выявить нарушение цветовосприятия только при довольно грубой патологии, которую можно выявить и при офтальмоскопии. Тем не менее некоторые авторы прибегают к исследованию цветового зрения при ХР общепринятыми способами и получают результаты в виде снижения красно-зеленого паттерна [36]. Использование компьютерных методов исследования

цветового зрения, как, например, программы «Offon» (МБН, Москва), может наряду с тестом Амслера и анализатором Хамфри стать скрининговым методом для определения нарушений цветового зрения у пациентов с данной патологией.

Окулография как метод выявления ранних изменений при ХР, по данным М. Moschos и соавт., менее чувствителен, чем мфЭРГ [22], к тому же специфичность метода, по данным других авторов, является неоднозначной [35].

Исследования темновой адаптации и макулярного времени восстановления в современных исследованиях ретинотоксичности практически не применяются, в том числе в связи с их низкой специфичностью при данной патологии.

Изменения на ганцфельд ЭРГ зафиксированы от супернормальных значений до субнормальной, негативной и даже отсутствующей ЭРГ [23] и в основном встречались при диффузной патологии сетчатки [4]. Частота патологической ЭРГ линейно коррелирует с продолжительностью лечения препаратом — от 9% (1–2 года лечения) до 22% (3–8 лет) [37].

Чаще всего среди электроретинографических методов авторы используют мфЭРГ, которая, по прогнозам некоторых авторов, может претендовать на альтернативу исследованию поля зрения. Так, типичное снижение амплитуд кривой ЭРГ в парацентральной области зафиксировано у пациентов, принимающих ГХ, с нормальным полем зрения и при отсутствии изменений на глазном дне [22, 34].

ФАГ как метод диагностики хлорохиновой премакулопатии практически не используется в связи с низкой чувствительностью на этой стадии, а также инвазивностью метода. Для диагностики ранних структурных изменений при ХМ наибольшей перспективой обладают неинвазивные методы — ОКТ и аутофлюоресценция сетчатки, результаты использования которых при данной патологии в литературе практически отсутствуют.

Скрининг. Вопрос об офтальмологическом скрининге пациентов, получающих ГХ, и целесообразности его проведения до сих пор остается очень дискуссионным. Так, в 1993 г. офтальмологи Royal College (Лондон) признали нецелесообразным проведение скрининга таких пациентов [27], тем не менее под давлением дерматологов и ревматологов в 1999 г. все же были опубликованы рекомендации по ведению таких пациентов [15].

Вопрос дискуссии, безусловно, ясен — стоимость скрининговых исследований несравнима с частотой поражения глаз при хлорохиновой токсичности, которая крайне мала. Тем не менее поражение сетчатки — серьезное и необратимое последствие приема препарата, что обуславливает целесообразность проведения хотя бы минимального скринингового исследования.

Наиболее известным является протокол-рекомендация Американской академии офтальмологии

2002 г. по ведению пациентов, получающих производные хлорохина [20] (приложение 1).

Прогноз для зрения при своевременно зафиксированных осложнениях терапии ГХ достаточно благоприятный, особенно в отношении роговицы и цилиарного тела. Изменения роговицы полностью обратимы спустя 6–8 нед после отмены препарата [8]. Изменения сетчатки на ранних стадиях ее поражения также могут быть обратимыми. Тем не менее в некоторых случаях, особенно на развитых стадиях патологического процесса, поражения сетчатки могут прогрессировать и после отмены препарата в течение 3–6 мес [20].

Приложение 1. Протокол-рекомендация Американской академии офтальмологии [20] по скринингу пациентов, получающих производные хлорохина.

1. Отсутствие скрининга в первые 5 лет терапии при соблюдении следующих условий:

а) нормальные офтальмологические показатели перед началом терапии;

б) доза препарата менее чем 6,5 мг/кг в день.

2. Ежегодный скрининг в первые 5 лет после начала лечения рекомендуется для пациентов с высоким или неизвестным риском из-за высоких или неизвестных доз препарата или других осложняющих факторов:

а) факторами риска могут являться почечная и печеночная недостаточность;

б) пациенты старше 60 лет, пациенты с макулодистрофией и с дистрофией сетчатки могут иметь высокий риск развития токсичности;

в) ожирение также может быть фактором риска, являясь причиной неправильного дозирования препарата;

г) предшествующий прием хлорохина или ГХ может увеличивать кумулятивную дозу препарата.

Первое исследование должно проводиться в течение 1-го года от начала терапии и включать следующие методы:

а) полное офтальмологическое обследование, в том числе определение максимально скорректированной остроты зрения, исследование сетчатки и роговицы;

б) исследование с использованием теста Амслера или поля зрения на анализаторе Хамфри с программой 10-2;

в) необязательны исследование цветового зрения и фоторегистрация глазного дна; проведение ФАГ и МФ ЭРГ обосновано у пациентов с уже имеющейся макулопатией или при наличии необычных факторов риска.

При отсутствии факторов риска частота исследований в течение первых 5 лет терапии в возрасте 20–29 лет составляет как минимум 1 раз за этот период, в 30–39 лет — как минимум 2 раза за период, в 40–64 года — каждые 2–4 года, в 65 лет и старше — каждые 1–2 года.

У пациентов с изначально низким риском исследование должно быть проведено ранее заплани-

рованного при условии повышения дозы препарата, увеличении массы тела, развитии нарушения функции печени или почек. Пациенты с высоким риском в течение первых 5 лет лечения и все пациенты, получающие препарат более 5 лет, должны ежегодно обследоваться с включением дополнительных методов исследования.

У пациентов с высоким риском исследование на анализаторе Хамфри 10-2 может быть дополнено использованием сетки Амслера. Периодическое фотографирование глазного дна может использоваться, особенно у пациентов с возрастными изменениями сетчатки или другой патологией, с целью дифференциальной диагностики между гидроксихлорохиновой токсичностью и другой патологией.

Литература

1. Инструкция по применению гидроксихлорохина <http://www.regmed.ru/InstrShow2.asp?InstrLinkNx=a21ba25ba94ba23b>
2. Кански Дж. Клиническая офтальмология. Систематизированный подход. 2009. 944 с.
3. Almony A., Garg S., Peters R. et al. Threshold Amsler grid as a screening tool for asymptomatic patients on hydroxychloroquine therapy // Br J Ophthalmol. 2005. V. 89, N 5. P. 569–574.
4. Bernstein H.N. Chloroquine ocular toxicity // Surv Ophthalmol. 1967. V. 12. P. 415–447.
5. Cambiaggi A. Unusual ocular lesions in a case of systemic lupus erythematosus // AMA Arch Ophthalmol. 1957. V. 57. P. 451–453.
6. Duncker G., Bredehorn T. Chloroquine-induced lipidosis in the rat retina: functional and morphological changes after withdrawal of the drug // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1996. V. 234. P. 378–381.
7. Duncker G., Schmiederer M., Bredehorn T. Chloroquine-induced lipidosis in the rat retina: a functional and morphological study // Ophthalmologica. 1995. V. 209. P. 79–83.
8. Easterbrook M. Is corneal deposition of antimalarial any indication of retinal toxicity? // Can J Ophthalmol. 1990. V. 25. P. 249–251.
9. Easterbrook M. The ocular safety of hydroxychloroquine // Seminars in Arthritis & Rheumatism. 1993. V. 23, N 2, Suppl 1. P. 62–67.
10. Gonzalez-Noriega A., Grubb J.H., Talkad V., Sly W.S. Chloroquine inhibits lysosomal enzyme pinocytosis and enhances lysosomal enzyme secretion by impairing receptor recycling // J Cell Biol. 1980. V. 85. P. 839–852.
11. Goodman L.S., Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Macmillan, 1975. P. 1049–1064.
12. Gregory M.H., Rutty D.A., Wood R.D. Differences in the retinotoxic action of chloroquine and phenothiazine derivatives // J Pathol. 1970. V. 102. P. 139–150.
13. Hodgkinson B.J., Kolb H. A preliminary study of the effect of chloroquine on the rat retina // Arch Ophthalmol. 1970. V. 84. P. 509–515.
14. Ivanina T.A., Zueva M.V., Lebedeva M.N. et al. Ultrastructural alterations in rat and cat retina and pigment epithelium induced by chloroquine // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1983. V. 220. P. 32–38.
15. Jones S.K. Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening // Br. Journal of Dermatology. 1999. V. 140. P. 3–7.
16. Kalia S., Dutz J.P. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology // Dermatologic Therapy. 2007. V. 20, N 4. P. 160–174.
17. Kuhn H., Keller P., Kovacs E., Steiger A. Lack of correlation between melanin affinity and retinopathy in mice and cats treated with chloroquine or flunitrazepam // Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 1981. V. 216. P. 177–190.
18. Leblanc B., Jezequel S., Davies T. et al. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity // Regul Toxicol Pharmacol. 1998. V. 28. P. 124–132.

19. Levy G.D., Munz S.J., Paschal J. et al. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice // *Arthritis Rheum.* 1997. V. 40. P. 1482–1486.
20. Marmor M.F., Carr R.E., Easterbrook M. et al. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: A report by the American academy of ophthalmology // *Ophthalmology.* 2002. V. 109, N 7. P. 1377–1382.
21. McChesney E.W. Animal toxicity and pharmacokinetics of hydroxychloroquine sulfate // *Am J Med.* 1983. V. 75. P. 11–18.
22. Moschos M.N., Moschos M.M., Apostolopoulos M. et al. Assessing hydroxychloroquine toxicity by the multifocal ERG // *Doc Ophthalmol.* 2004. V. 108. P. 47–53.
23. Nylander U. Ocular damage in chloroquine therapy // *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1967. Suppl 92. P. 1–71.
24. Razeghinejad M.R., Torkaman F., Amini H. Blue-yellow perimetry can be an early detector of hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy // *Med Hypotheses.* 2005. V. 65, N 3. P. 629–630.
25. Rodriguez-Padilla J.A., Hedges T.R., 3rd, Monson B. et al. High-speed ultra-high-resolution optical coherence tomography findings in hydroxychloroquine retinopathy // *Arch Ophthalmol.* 2007. V. 125, N 6. P. 775–780.
26. Rosenthal A.R., Kolb H., Bergsma D. et al. Chloroquine retinopathy in the rhesus monkey // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978. V. 17. P. 1158–1175.
27. Royal College of Ophthalmologists. Chloroquine, Hydroxychloroquine and the Eye // London. RCO, 1993.
28. Rynes R.I. Antimalarial drugs // *Textbook of Rheumatology.* Kelley W., Harris E., Ruddy S. eds. Textbook of Rheumatology, Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1997. P. 747–758.
29. Shearer R.V., Dubois E.L. Ocular changes induced by long term hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy // *Am J Ophthalmol.* 1967. V. 64. P. 245–252.
30. Shroyer N.F., Lewis R.A., Lupski J.R. Analysis of the ABCR(ABCA4) gene in 4-aminoquinoline retinopathy // *Am. Journ of Ophthalmol.* 2001. V. 131. P. 761–766.
31. Tanenbaum L., Tuffanelli D.L. Antimalarial agents. Chloroquine, hydroxychloroquine, and quinacrine // *Arch Dermatol.* 1980. V. 116. P. 587–591.
32. Tehrani R., Rochella A.O., Richard H., Walter M.J. Ocular Toxicity of Hydroxychloroquine // *Seminars in Ophthalmology.* 2008. V. 23. P. 201–209.
33. The History of Malaria, an Ancient Disease. Atlanta, GA. Centers for Disease Control and Prevention. 2004.
34. Tzekov R.T., Serrato A., Marmor M.F. ERG findings in patients using hydroxychloroquine // *Doc Ophthalmol.* 2004. V. 108. P. 87–97.
35. Tzekov R.T. Ocular toxicity due to chloroquine and hydroxychloroquine: electrophysiological and visual function correlates // *Doc. Ophthalmol.* 2005. V. 110. P. 111–120.
36. Vu B.L., Easterbrook M., Hovis J.K. Detection of color vision defects in chloroquine retinopathy // *Ophthalmology.* 1999. V. 106. P. 1799–1803.
37. Wada A., Sakurai S., Kobayashi H. et al. Suppression by phospholipase A2 inhibitors of secretion of catecholamines from isolated adrenal medullary cells by suppression of cellular calcium uptake // *Biochem Pharmacol.* 1983. V. 32. P. 1175–1178.
38. Weisinger H.S., Pesudovs K., Collin H.B. Management of patients undergoing hydroxychloroquine (Plaquenil) therapy // *Clin Exp Optom.* 2000. V. 83. P. 32–36.
39. Yam J.C., Kwok A.K. Ocular toxicity of hydroxychloroquine // *Hong Kong Medical Journal.* 2006. V. 12, N 4. P. 294–304.
40. Yanoff M., Tsou K.C. A tetrazolium study of the whole eye: effect of chloroquine in the incubation medium // *Am J Ophthalmol.* 1965. V. 59. P. 808–810.

Ocular manifestations of toxic effects of hydroxychloroquine. Part 1.

A.A. Kazaryan, E.N. Ponomareva

Clinical Hospital No 83 Moscow
arminekaz@rambler.ru

A literary review of papers is presented on the toxic action of hydroxychloroquine on the eye. Hydroxychloroquine is a minor immunosuppressant used in systematic treatment of many rheumatic and skin diseases.

Key words: hydroxychloroquine, hydroxychloroquine retinopathy, hydroxychloroquine maculopathy, plaquenil.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:96–100

Роль матричных металлопротеиназ и фактора, выделенного из пигментного эпителия (PEDF), в патогенезе прогрессирующей миопии и других заболеваний глаз

И.М. Курылева¹, И.А. Костанян², Е.Н. Иомдина¹, А.П. Богачук², В.М. Липкин²

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздравсоцразвития России

² УРАН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН»

Представлены результаты новейших исследований молекулярных механизмов развития прогрессирующей близорукости и других заболеваний глаз, связанных с нарушением активности металлопротеиназ и фактора, выделенного из пигментного эпителия (PEDF).

Ключевые слова: миопия, склера, сетчатка, металлопротеиназы, PEDF.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:101–107

Прогрессирующая миопия остается одной из самых актуальных проблем современной офтальмологии, поскольку это заболевание служит наиболее частой причиной снижения зрения и одной из ведущих причин инвалидности по зрению как у детей, так и у взрослых [1]. В связи с этим углубленное изучение патогенеза прогрессирующей миопии и механизма развития ее осложнений — весьма актуальная научная задача, решение которой даст возможность разработать новые, более эффективные методы ранней диагностики, прогнозирования осложненного течения и патогенетически ориентированного лечения.

В настоящее время установлено, что одним из ведущих факторов возникновения и прогрессирования миопии, сопровождающегося удлинением глазного яблока в переднезаднем направлении, являются растяжение и ослабление склеральной оболочки глаза [1, 3, 4, 14, 51]. Нарушение при миопии биомеханических свойств склеры взаимосвязано с патологическим изменением ее соединительнотканых структур. Комплексные морфологические исследования показали, что в склере по мере прогрессирования миопии происходит деструкция фибриллярных элементов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) преимущественно в экваториальном отделе

и в области заднего полюса глаза, а также снижается содержание общего коллагена и одновременно повышается уровень его растворимых фракций, что свидетельствует об относительной незрелости миопической склеры. При высокой миопии также снижается количество и нарушается структура эластиновых волокон [3, 4].

Следует отметить, что компоненты ЭЦМ (коллагены, протеогликаны, эластин, фибронектин, ламинин и другие белки) имеются как в склере, так и в других структурах глаза. Их качественные и количественные изменения происходят не только при прогрессирующей миопии [4, 51], но и в процессе развития таких патологий, как кератоконус [17] и других заболеваний роговицы [2], первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) [60], задняя отслойка стекловидного тела [38] и регматогенная отслойка сетчатки [12, 42], возрастная макулярная дегенерация [64]. Процессы биосинтеза и катаболизма в ЭЦМ регулируются сложными ферментативными системами, изменение активности которых вследствие внутренних или внешних причин может привести к дисбалансу протеазно-ингибиторного комплекса, следовательно, к нарушению структуры и функции соединительнотканых образований ЭЦМ. В процессах

динамической перестройки, синтеза и деградации ЭЦМ значительную роль играют матриксные металлопротеиназы (MMPs).

Краткая характеристика MMPs. MMPs относятся к семейству цинковых металлопротеиназ, они обеспечивают своевременную перестройку ЭЦМ и играют решающую роль при развитии таких физиологических процессов, как морфогенез, резорбция и ремоделирование тканей, миграция, адгезия, дифференцировка и пролиферация клеток. Процесс деградации ЭЦМ в нормальных физиологических условиях строго регулируется, нарушение такой регуляции становится причиной развития многих заболеваний. При стабильном состоянии тканей активность большинства MMPs очень низкая. Синтез и секреция MMPs могут контролироваться путем регуляции экспрессии, проферментов, а также действием тканевых ингибиторов MMPs (TIMPs). Баланс между MMPs и TIMPs имеет решающее значение для окончательного ремоделирования ЭЦМ [43, 44].

Все MMPs синтезируются как препробелки и секретируются как проферменты. Латентная форма MMPs отличается от активной формы наличием пропептида. В семействе MMPs выделяют коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, MMPs мембранного типа (MT-MMPs) и др. Коллагеназы (MMP-1, MMP-8, MMP-13 и MMP-18) расщепляют интерстициальные коллагены типов I, II и III. Желатиназы (MMP-2 и MMP-9) легко расщепляют желатин/коллаген, а также многие молекулы ЭЦМ, включая коллагены типов IV, V и XI, ламинин, агрекан и т.д. ПроMMP-2 находится на поверхности клетки и активируется мембраносвязанными MT-MMPs, поэтому MMP-2 может проявлять коллагенолитическую активность на поверхности клетки или около нее [13].

Активность ферментов в тканях зависит от уровня экспрессии их генов, а также от наличия активаторов и ингибиторов ферментов в окружающей среде. Другим фактором, влияющим на активность MMPs, является локализация их на поверхности клетки, где они могут связываться с рецепторами адгезии или протеогликанами. Так, в дополнение к комплексу MMP-14/TIMP-2, MMP-2 также связывается с $\alpha\beta_3$ -интегрином [20].

MMP-2 отличается уникальным механизмом активации: процесс происходит на поверхности клетки с помощью MT1-MMP и TIMP-2 через образование тройного комплекса — проMMP/MT1-MMP/TIMP-2, в котором MT1-MMP инициирует отщепление пропептида. В результате происходит локальный протеолиз около клеточной поверхности без вовлечения окружающих тканей [43]. Необходимо отметить, что наряду с тем, что MT1-MMP активирует proMMP-2 на поверхности клетки, этот фермент также разрушает интерстициальные коллагены и другие молекулы ЭЦМ [34].

Активность MMPs регулируется двумя главными типами эндогенных ингибиторов: α_2 -макрогло-

булином и TIMPs. До 95% ингибированной коллагеназы в плазме крови находится в комплексе с α_2 -макроглобулином. TIMPs в основном ингибируют все известные MMPs. TIMP-2 участвует как в активации, так и в ингибировании MMP-2 [43]. Для разработки и применения клинически эффективных ингибиторов требуется более подробное изучение роли металлопротеиназ в патогенезе различных заболеваний.

Роль MMPs в развитии офтальмопатологии. В настоящее время известно, что MMPs присутствуют практически во всех структурах глазного яблока, как в норме, так и при патологии. Хотя их функции *in vivo* еще недостаточно изучены, очевидно, что они играют важную роль в физиологии глаза, участвуя в процессах репарации, ангиогенеза, воспаления, межклеточного взаимодействия и неоваскуляризации [21, 57].

В роговице MMPs синтезируются клетками эпителия, фибробластами стромы и нейтрофилами. Экспрессия MMPs в процессе регенерации роговицы происходит в виде быстрого и медленного ответа. В течение медленного ответа коллагеназа секретируется фибробластами стромы, и строма постепенно ремоделируется в области повреждения. Этот процесс регулируется аутокринно IL-2. Быстрый ответ представляет собой интенсивное повышение активности MMP-9, которая секретируется базальными эпителиоцитами, мигрирующими к участку повреждения для реэпителизации. Гиперэкспрессия MMP-9 приводит к нарушению эпителизации и формированию хронических язвенных дефектов. Ингибирование же активности MMPs приводит к восстановлению базальной мембраны. MMP-9 и MT1-MMP участвуют в процессе неоваскуляризации роговицы [57].

При развитии птеригиума, характерной особенностью которого является деструкция боуеновой мембраны, повышенная экспрессия MMPs-1,2,9,13 наблюдается преимущественно в области разрушения или отсутствия этой богатой коллагеном структуры, при этом концентрация MMP-9 в слезе повышается по сравнению с нормой почти в 2 раза [26].

Концентрация в слезе MMP-9, а также провоспалительных цитокинов IL-1b и TNF- α повышается при развитии сухого кератоконъюнктивита. При этом в эпителиоцитах роговицы и конъюнктивы обнаруживается гиперэкспрессия mPNC IL-1b, TNF- α и MMP-9 [39]. Рецидивирующие язвы роговицы у пациентов с первичным синдромом Сьегрена связывают с повышенной активностью MMP-1, MMP-2 и MMP-9. Неактивные формы MMP-3 и MMP-7 обнаруживались в роговицах с язвенными дефектами также чаще, чем в контроле [19].

Важно отметить, что при некоторых заболеваниях в тканях отмечена не повышенная концентрация MMPs, а пониженный уровень TIMPs. Так, у пациентов с кератоконусом в роговице выявлено такое же содержание MMP-2 и MMP-9, как в контроле,

но сниженная концентрация TIMP-1 [36]. Однако в другом исследовании S. Collier и соавт. обнаружили повышенный уровень MT1-MMP в роговице при этом заболевании [24], что может быть связано с участием MT1-MMP в механизме активации MMP-2 или в непосредственной деградации коллагена типов I, II, III, фибронектина, тенасцина, витронектина.

Установлено, что в стекловидном теле (СТ) и интерфоторецепторном матриксе присутствуют MMPs-1,2,3,9 и TIMPs-1-3 [20, 48]. MT1-MMP обнаружена в сетчатке, СТ и хориоиде, где она может участвовать в активации проMMP-2, TIMP-3 находится в мембране Бруха [58]. MMPs участвуют в патогенезе многих заболеваний заднего отдела, наиболее важными из которых являются возрастная макулярная дегенерация (ВМД) [52], пролиферативная диабетическая ретинопатия [25], ретинопатия недоношенных [46], пролиферативная витреоретинопатия [63], глаукомная оптическая нейропатия [7], ликвидация СТ [61], меланома хориоидеи [52].

При исследовании пролиферативной витреоретинопатии MMPs и TIMPs обнаружены в субретинальной жидкости и СТ [32, 49]. Важно отметить, что все основные источники образования мембран при этой патологии (клетки пигментного эпителия, глии, фибробласты и лейкоциты) продуцируют MMPs и TIMPs при стимуляции различными цитокинами и факторами роста [52]. В проспективном исследовании С. Кон и соавт. [37] обнаружили значительную связь между уровнем MMP-9 в СТ и интенсивностью развития послеоперационной пролиферативной витреоретинопатии. Предполагается, что MMP-9 обеспечивает механизм диссоциации клеток пигментного эпителия и базальной мембраны и возможность их миграции в другие слои сетчатки.

В патогенезе ретинальной неоваскуляризации также участвуют MMPs. Так, при пролиферативной диабетической ретинопатии повышается активность MMP-2 и MMP-9. Увеличение экспрессии MMP-2, MMP-9 и MT1-MMP и снижение TIMP-2 обнаружены также при ретинопатии недоношенных у мышей [41].

Есть данные о возможном участии MMP-9 в патогенезе ВМД. В сыворотке крови пациентов как с экссудативной, так и с неэкссудативной формой ВМД повышено содержание MMP-9, а концентрация MMP-2 остается такой же, как в контрольных образцах [23].

В последние годы появились сообщения о MMPs-содержащих комплексах в составе мембраны Бруха, согласно которым они включают MMP-2 и MMP-9 в виде димеров, а также высокомолекулярные комплексы в виде тетрамеров HMW1 и мономеров HMW2. Эти комплексы по составу представляют собой гетерополимеры MMP-2 и MMP-9, образующие единый огромный макромолекулярный MMP-комплекс LMMC (single large macromolecular MMP complex) [31]; при этом предположительно активность MMPs уменьшается.

Исследуется также роль MMPs в патогенезе глаукомы. При экспериментальной глаукоме у крыс повышается активность MMP-9 при увеличении интенсивности апоптоза ганглиозных клеток сетчатки и повышении внутриглазного давления (ВГД). Исследователи предполагают, что рост ВГД приводит к повышенному содержанию глутамата, который вызывает гиперэкспрессию MMP-9. MMP-9 изменяет состав ЭЦМ, в частности, разрушает ламинин, который участвует в межклеточном взаимодействии. Потеря ламинина приводит к нарушению передачи «сигналов о выживании» и к гибели клеток [30].

М. Määttä и соавт. [40] обнаружили повышенную концентрацию TIMP-2 и пониженное содержание MMP-2 во внутриглазной жидкости пациентов с ПОУГ и псевдоэкссудативной глаукомой. Дисбаланс протеазно-ингибиторного комплекса может приводить к избыточному накоплению ЭЦМ в дренажной зоне и нарушению оттока внутриглазной жидкости.

Роль MMPs в патогенезе миопии. Фибробласты склеры человека экспрессируют MMP-1 (интерстициальная коллагеназа), MMP-2 (желатиназа А), MMP-3 (стромелизин) и MMP-9 (желатиназа В), а также их ингибиторы, например TIMP-1 [27].

В последние годы в эксперименте на животных разработана модель так называемой ленси-индуцированной эметропизации и предложена теория ретинального дефокуса как механизма регуляции роста глаза. Согласно этой теории, дефокусировка изображения, несовпадение оптического фокуса с плоскостью сетчатки изменяют скорость высвобождения нейротрансмиттеров, оказывающих прямое влияние на синтез протеогликанов, биологию склерального матрикса и, таким образом, регулируют рост глаза [62]. При помещении диффузора или отрицательной линзы перед одним или двумя глазами происходит «гиперметропическая» дефокусировка (ослабление рефракции, при котором изображение фокусируется за сетчаткой), что стимулирует удлинение глаза для совмещения плоскости сетчатки с фокусной плоскостью [59]. При этом после удаления диффузора или отрицательных линз глаза молодых животных с индуцированной миопией возвращаются к нормальной рефракции [55, 56].

Биохимические изменения склеры начинаются раньше, чем биомеханические изменения (увеличение растяжимости склеры), или по крайней мере одновременно с ними. В управлении этими изменениями важную роль, возможно, играет увеличение содержания в ткани обеих форм (активной и латентной) MMP-2 [29]. При индукции экспериментальной миопии у тупайи изменяется содержание MMPs, в частности, MMP-2, TIMPs и их мРНК, которое возвращается к исходному уровню в процессе восстановления рефракции [54]. Эти изменения в течение некоторого времени протекают синхронно с биомеханическими изменениями. Показано, что при развитии

экспериментальной миопии у землероек происходит 3-кратное повышение активности основной матриксной металлопротеиназы склеры — MMP-2 [29]. Изменения затрагивают и других членов семейства MMPs, например, содержание мРНК MT1-MMP (мембранносвязанной MMP) возрастает и снижается одновременно с уровнями мРНК MMP-2. Напротив, уровень мРНК MMP-3 (стромелизина) существенно не изменяется в процессе развития миопии и восстановления исходной рефракции. Из трех исследованных TIMPs (TIMP-1, 2, 3) изменения затрагивают только TIMP-3: его количество снижается при развитии миопии и повышается при восстановлении. Эти данные представляются особенно интересными, так как MT1-MMP и TIMP-2 взаимодействуют при активации MMP-2, причем этот процесс ингибируется TIMP-3. Будучи рассмотрены вместе, данные о повышении уровня мРНК MT1-MMP и одновременном снижении мРНК TIMP-3 согласуются с гипотезой о том, что совместно эти процессы приводят к уже отмеченному возрастанию уровня мРНК MMP-2 при развитии миопии. Кроме того, MT1-MMP может принимать участие в расщеплении коллагена I типа, внося свой вклад в снижение его содержания в миопической склере.

У животных, имеющих двухслойную склеру, состоящую из внутреннего хрящевого и внешнего фиброзного слоев (в частности, у цыплят), фиброзный слой также подвергается перестройке при развитии индуцированной миопии. Увеличивается экспрессия MMP-2, а экспрессия ее эндогенного ингибитора TIMP-2, напротив, падает [50]. При этом отмечены истончение склеры, снижение скорости синтеза протеогликанов и накопления коллагена в заднем полюсе фиброзной склеры, рост активности MMP-2 [45]. Изменения в склере, связанные с процессом восстановления исходной рефракции, являются зеркальным отражением тех, что протекают при развитии экспериментальной миопии [28].

Нарушение метаболизма склеры взаимосвязано с патологическими изменениями сосудистой и сетчатой оболочек, в частности, с изменениями в пигментном эпителии сетчатки, одним из индикаторов этих процессов является уровень PEDF (Pigment Epithelium-Derived Factor — фактор, выделенный из пигментного эпителия).

Краткая характеристика PEDF. Известно, что PEDF экспрессируется почти во всех тканях глаза и выполняет множество функций, в частности, оказывает: 1) дифференцирующее действие на эмбриональные и опухолевые клетки; 2) протекторное действие на зрелые нейроны и другие клетки, входящие в состав нервной ткани; 3) антиангиогенное действие. PEDF является основным фактором, обеспечивающим нормальный морфогенез и метаболизм фоторецепторных и глиальных клеток при эмбриональном развитии сетчатки [35]. Экспрессия гена PEDF происходит во многих структурах глаза.

В эксперименте *in vivo* с использованием метода не-прямой иммунофлюоресценции показано, что максимально активный синтез PEDF происходит в эпителии роговицы в области лимба, в беспигментном цилиарном эпителии, ганглиозных клетках сетчатки, ретинальном пигментном эпителии (РПЭ) с последующим депонированием белка в пространстве между наружными сегментами фоторецепторов [11]. PEDF содержится также во влаге передней камеры, в СТ и субретинальной жидкости. Показана способность PEDF предотвращать апоптотическую гибель клеток культуры нейронов сетчатки под действием H_2O_2 [22] и глутамата [48].

Роль PEDF в развитии офтальмопатологии. N. Ogata и соавт. [47] обнаружили снижение уровня PEDF в тканях глаза у пациентов с глаукомой и миопией высокой степени, особенно с хорио-ретинальной дистрофией. Авторы предполагают, что это может быть связано с гибелью ганглиозных клеток и клеток пигментного эпителия сетчатки, которые синтезируют PEDF. В то же время на модели глаукомы у мышей показано, что интравитреальное введение PEDF предотвращает гибель ганглиозных клеток сетчатки [65].

Как было упомянуто выше, PEDF обладает мощной антиангиогенной активностью, ингибируя миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, которые играют основную роль в развитии патологической васкуляризации. Выявлено, что PEDF поддерживает антиангиогенные свойства СТ и роговицы [16].

Согласно современной теории ангиогенного гомеостаза, баланс между проангиогенными факторами и ингибиторами ангиогенеза играет ключевую роль в поддержании нормальной структуры и функционирования сосудов сетчатки [11]. Несмотря на различие этиологических факторов, в основе развития целого ряда патологий сетчатки, таких как ВМД, диабетическая и посттромботическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных и т.д., лежат процессы патологического ангиогенеза, которые развиваются в результате дисбаланса между проангиогенными и антиангиогенными факторами, в частности VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста) и PEDF [9, 15].

Необходимо отметить фундаментальные исследования роли PEDF в развитии диабетической ретинопатии и пролиферативной витреоретинопатии, связанной с регматогенной отслойкой сетчатки, в которых выявлено снижение концентрации фактора в СТ, влаге передней камеры, слезной и субретинальной жидкости при этих патологиях [8, 12].

I. Bhutto и соавт. [18], обнаружившие низкий уровень PEDF у больных с ВМД по сравнению со здоровыми людьми того же возраста, отметили, что уровень VEGF у них не различался. В эксперименте после внутриглазной инъекции аденовирусных векторов, экспрессирующих PEDF, отмечалось значительное

уменьшение проявлений хориоидальной неоваскуляризации. В настоящее время ведутся исследования, направленные на создание препаратов, в которых PEDF используется для подавления неоваскуляризации. *In vitro* PEDF проявляет мощную антиангиогенную активность, сопоставимую с анти-VEGF препаратами (Авастин), но также оказывает нейротрофическое и нейротрофическое действие [15].

Роль PEDF в патогенезе прогрессирующей миопии. Нарушение метаболизма склеры, ее деформация в процессе прогрессирования близорукости и изменение формы глазного яблока взаимосвязаны с растяжением и нарушением трофики внутренних оболочек глаза — сетчатки и хориоидеи, что находит отражение в наблюдаемых при миопии патологических изменениях глазного дна [1, 14].

Косвенным свидетельством возможного участия PEDF в патогенезе прогрессирующей миопии является снижение его уровня во влаге передней камеры глаз взрослых пациентов с высокой миопией и с миопической неоваскуляризацией [47]. Хотя основным источником PEDF в глазных тканях является пигментный эпителий сетчатки, определенные его количества вырабатываются также фибробластоподобными клетками, в частности фибробластами склеры и теноновой капсулы глаза. Иммуногистохимическое исследование показало, что PEDF склеры и теноновой капсулы практически идентичны [5].

Для выявления роли PEDF и других биохимических регуляторных факторов в миопическом процессе необходимо изучение склеральной ткани в период прогрессирования миопии, т.е. наиболее информативной для исследования фазе ее патогенеза. Но прижизненные образцы склеры получить весьма сложно. В связи с этим было предложено исследовать тенонову капсулу глаза — соединительнотканную оболочку, прилежащую к склере, образцы которой можно без вреда для пациента получить во время различных хирургических вмешательств [6, 33]. Поскольку, по данным Y. Shauly и соавт. [53], фибробласты теноновой капсулы и склеры практически идентичны, было высказано предположение, что они и синтезируемые ими внеклеточные структуры претерпевают при прогрессирующей миопии аналогичные изменения. Для подтверждения этой гипотезы проведено комплексное исследование термомеханических, ультраструктурных и биохимических особенностей склеры и теноновой капсулы глаз с прогрессирующей и осложненной миопией [6], которое позволило обнаружить сходные патологические изменения этих оболочек глаза, что подтвердило правомерность использования образцов теноновой оболочки в качестве ценного объекта для дальнейшего изучения патогенеза миопии.

На основании полученных результатов было предложено сравнить особенности метаболизма PEDF в глазах с прогрессирующей миопией и эмметропией (или гиперметропией), используя в качестве

субстрата для исследования образцы теноновой капсулы глаз с различной клинической рефракцией. Оказалось, что PEDF присутствует в образцах теноновых капсул как в растворимой (с молекулярной массой 45 кДа), так и в нерастворимой (50 кДа) формах. При этом в теноновых капсулах контрольной группы обе формы находятся практически в равном соотношении, в то время как в теноновых капсулах глаз с прогрессирующей миопией преобладает нерастворимая форма, а суммарное содержание растворимого PEDF снижено в 2–3 раза по сравнению с контролем. Исследование клеточной локализации PEDF с использованием поликлональных антител к полноразмерному фактору и к пептиду С-концевой области (K³⁴⁵-E³⁶⁶) показало, что иммуногистохимическое окрашивание склеры эмметропических и гиперметропических глаз антителами к С-концевому фрагменту выявляет фактор только внутри фибробластов, в то время как фибробласты близоруких глаз имеют также значительный внеклеточный ореол фактора. При этом обработка антителами к полноразмерному PEDF обнаруживает внеклеточный ореол у фибробластов обеих групп. Очевидно, при миопии секретируемый фактор устойчив (в то время как в норме он подвергается протеолизу), что приводит к накоплению нерастворимой формы PEDF в экстраклеточном пространстве, где он, вероятно, участвует в образовании амилоидоподобных фибриллярных структур, нарушающих биомеханическую стабильность ткани [6].

Дополнительное окрашивание образцов теноновых капсул конго красным, специфическим красителем амилоидных структур, показало, что образование патологических фибрилл вокруг фибробластов наблюдается только при миопии. Важно отметить, что локализация таких фибрилл и внеклеточного PEDF совпадает. На основании сходных структурных и биохимических изменений, выявленных в теноновой оболочке и склере миопических глаз, исследователи предположили, что формирование амилоидных структур может происходить и в миопической склере, что в свою очередь может быть причиной ее биомеханической нестабильности [6]. По-видимому, формирование таких структур является генетически обусловленным, так как при определении последовательности мРНК PEDF, выделенной из трех образцов склеры глаз с высокой миопией и двух контрольных образцов склеры глаз без миопии, полученных при хирургическом лечении травматического повреждения, обнаружено, что при миопии в С-концевом фрагменте последовательности фактора имеется точечная аминокислотная замена (остатков фенилаланина и глутаминовой кислоты на лейцин, изолейцин и глицин). В последовательности PEDF из контрольной склеры замен не было [10].

Таким образом, изучение молекулярных механизмов ремоделирования соединительнотканного

матрикса склеры и других тканей глаза, а также сосудистых и нейрональных структур внутренних оболочек глаза свидетельствует о значительной роли активности металлопротеиназ и PEDF в развитии целого ряда офтальмопатологий, в том числе прогрессирующей миопии, и о безусловной перспективности создания новых лекарственных средств регуляции этой активности.

Литература

1. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: Медицина, 1999. 285 с.
2. Зянзирова Г.Г., Олинич В.Б., Ганцовский П.И. Экстрацеллюлярный матрикс роговицы // Вестник офтальмологии. 2009. Т. 125. № 4. С. 59–63.
3. Иомдина Е.Н. Биомеханика склеральной оболочки глаза при миопии: диагностика нарушений и их экспериментальная коррекция. Дис. ... докт. биол. наук. М., 2000.
4. Иомдина Е.Н. Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции // Зрительные функции и их коррекция у детей: руководство для врачей / Под ред. Аветисова С.Э., Кашенко Т.П., Шамшиновой А.М. М.: Медицина, 2005. С. 163–183.
5. Иомдина Е.Н., Костанян И.А., Лазук А.В. и др. Исследование фактора дифференцировки пигментного эпителия (PEDF) при прогрессирующей близорукости // Рефракционные и глазодвигательные нарушения. Сб. статей научно-практ. конф. с междунар. участием, посв. памяти проф. Э.С. Аветисова. М., 2007. С. 120–123.
6. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П., Игнатъева Н.Ю. и др. Фундаментальные исследования биохимических и ультраструктурных механизмов патогенеза прогрессирующей миопии // Российский офтальмол. журн. 2008. Т. 1. № 3. С. 7–12.
7. Курешева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 136 с.
8. Левкина О.А. Трансклеральная диодная лазеркоагуляция сетчатки как первый этап хирургического лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
9. Марковец А.М., Колосова Н.Г. Возрастная макулярная дегенерация и участие фактора роста сосудистого эндотелия в ее патогенезе // Российский офтальмологический журнал. 2009. Т. 2. № 3. С. 51–58.
10. Минкевич Н.И., Ковалева Е.В., Ракитина Т.В. и др. Патологическое фибриллообразование при прогрессирующей миопии // Современные проблемы науки и образования. 2008. № 6 (приложение «Биологические науки»). С. 17.
11. Нероев В.В., Сарыгина О.И., Левкина О.А. Факторы, влияющие на глазной ангиогенез // Вестник офтальмологии. 2009. Т. 125. №3. С. 52–55.
12. Нероев В.В., Слепова О.С., Зайцева О.В., Кузнецова И.С. Роль PEDF в прогрессировании пролиферативной витреоретинопатии после операции по поводу первичной регматогенной отслойки сетчатки // Актуальные вопросы офтальмологии. Сб.-к матер. Всерос. юбилейной научно-практ. конф., посв. 120-летию кафедры офтальмологии Сибирского гос. мед. университета. Томск, 2011. С. 74–78.
13. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // Биоорганическая химия. 1998. Т. 24. № 4. С. 245–255.
14. Тарутта Е.П. Склероукрепляющее лечение и профилактика осложнений прогрессирующей близорукости у детей и подростков. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1993.
15. Тахчиди Х.П., Гаврилова Н.А., Ланевская Н.И. и др. Сравнительная характеристика влияния фактора пигментного эпителия (PEDF) и Авастина на органотипические культуры сетчатки // Офтальмохирургия. 2009. № 4. С. 45–49.
16. Тищенко О.Е. Патологическая неоваскуляризация сетчатки: современные методы лечения, перспективы // Офтальмохирургия. 2010. №4. С. 34–39.
17. Balasubramanian S., Pye D., Willcox M. Are proteinases the reason for keratoconus? // Curr. Eye Res. 2010. V. 35, N 3. P. 185–191.
18. Bhutto I., McLeod D., Hasegawa T. et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in aged human choroid and eyes with age-related macular degeneration // Exp. Eye Res. 2006. V. 82, N 1. P. 99–110.
19. Brejchova K., Liskova P., Hrdlickova E. et al. Matrix metalloproteinases in recurrent corneal melting associated with primary Sjögren's syndrome // Mol. Vis. 2009. V. 15. P. 2364–2372.
20. Brooks P., Stromblad S., Sanders L. et al. Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin $\alpha v \beta_3$ // Cell. 1996. V. 85. P. 683–693.
21. Brown D., Hamdi H., Bahri S. et al. Characterization of an endogenous metalloproteinase in human vitreous // Curr. Eye Res. 1994. V. 13, N 9. P. 639–647.
22. Cao W., Tombran-Tink J., Chen W. et al. Pigment epithelium-derived factor protects cultured retinal neurons against hydrogen peroxide-induced cell death // J. Neurosci. Res. 1999. V. 15, N 57 (6). P. 789–800.
23. Chau K., Sivaprasad S., Patel N. et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 (MMP-2 and MMP-9) in age-related macular degeneration // Eye (Lond). 2007. V. 21, N12. P. 1511–1515.
24. Collier S., Madigan M., Penfold P. Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and MMP-2 in normal and keratoconus corneas // Curr. Eye Res. 2000 V. 21, N2. P. 662–668.
25. Das A., McGuire P., Eriqat C. et al. Human diabetic neovascular membranes contain high levels of urokinase and metalloproteinase enzymes // IOVS. 1999. V. 40, N3. P. 809–813.
26. Di Girolamo N., Wakefield D., Coroneo M.T. Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors at the advancing pterygium head // IOVS. 2000. V. 41, N13. P. 4142–4149.
27. Di Girolamo N., Lloyd A., McCluskey P. et al. Increased expression of matrix metalloproteinases in vivo in scleritis tissue and in vitro in cultured human scleral fibroblasts // Am. J. Pathol. 1997. V. 150. P. 653–666.
28. Gentle A., Liu Y., Martin J. et al. Collagen gene expression and the altered accumulation of sclera collagen during the development of high myopia // J. Biol. Chem. 2003 V. 278. P. 16587–16594.
29. Guggenheim J., McBrien N. Form-deprivation myopia induces activation of scleral matrix metalloproteinase-2 in tree shrew // IOVS. 1996. V. 37. P. 1380–1395.
30. Guo L., Moss S., Alexander R. et al. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix // IOVS. 2005. V. 46, N1. P. 175–182.
31. Hussain A.A., Lee Y., Kumar A., Marshall J. Identification and characterization of a large macromolecular matrix metalloproteinase complex (LMCC) in human Bruch's membrane // Abstracts of ARVO 2010. Fort Lauderdale, 2010.
32. Immonen I., Kontinen Y.T., Sorsa T. et al. Proteinases in subretinal fluid // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1996. V. 234. P. 105–109.
33. Iomdina E.N., Lazuk A.V., Kostanyan I.A., Zhokhov S.S. Failure of limited proteolysis of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in Tenon capsule of patients with progressive myopia // Ophthalmic Res., abstracts of EVER. 2005. P. 32.
34. Itoh Y., Seiki M. MT1-MMP: a potent modifier of pericellular microenvironment // J. Cell Physiol. 2006. V. 206, N1. P. 1–8.
35. Jablonski M.M., Tombran-Tink J., Mrazek D.A., Iannaccone A. Pigment epithelium-derived factor supports normal development of photoreceptor neurons and opsin expression after retinal pigment epithelium removal // J. Neurosci. 2000. V. 20, N19. P. 7149–7157.
36. Kenney M.C., Chwa M., Opbroek A.J., Brown D.J. Increased gelatinolytic activity in keratoconus keratocyte cultures. A correlation to an altered matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase ratio // Cornea. 1994. V. 13, N2. P. 114–124.
37. Kon C.H., Ocleston N.L., Charteris D. et al. A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy // IOVS. 1998. V. 39. P. 1524–1529.
38. Le Goff M., Bishop P. Adult vitreous structure and postnatal changes // Eye (Lond). 2008. V. 22, N10. P. 1214–1222.

39. Luo L., Li D., Doshi A. et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface // IOVS. 2004. V. 45, N12. P. 4293–4301.
40. Määtä M., Tervahartiala T., Harju M. et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma, exfoliation syndrome, and exfoliation glaucoma // J. Glaucoma. 2005. V. 14, N1. P. 64–69.
41. Majka S., McGuire P., Colombo S., Das A. The balance between proteinases and inhibitors in a murine model of proliferative retinopathy // IOVS. 2001. V. 42, N1. P. 210–215.
42. Mitry D., Fleck B., Wright A. et al. Pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment: predisposing anatomy and cell biology // Retina. 2010. V. 30, N10. P. 1561–1572.
43. Murphy G., Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research // Mol. Aspects Med. 2008. V. 29, N5. P. 290–308.
44. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs // Cardiovascular Research. 2006. V. 69. P. 562–573.
45. Norton T.T., Rada J.A. Reduced extracellular matrix accumulation in mammalian sclera with induced myopia // Vis. Res. 1995. V. 35. P. 1271–1281.
46. Notari L., Miller A., Martínez A. et al. Pigment epithelium-derived factor is a substrate for matrix metalloproteinase type 2 and type 9: implications for downregulation in hypoxia // IOVS. 2005. V. 46, N8. P. 2736–2747.
47. Ogata N., Imaizumi M. et al. Low levels of pigment epithelium-derived factor in highly myopic eyes with chorioretinal atrophy // Am. J. Ophthalmol. 2005. V. 140, N5. P. 937–939.
48. Pang I.H., Zeng H., Fleenor D., Clark A. Pigment epithelium-derived factor protects retinal ganglion cells // BMC Neurosci. 2007. V. 8. P. 11.
49. Plantner J., Smine A., Quinn T. Matrix metalloproteinases and metalloproteinase inhibitors in human interphotoreceptor matrix and vitreous // Curr. Eye Res. 1998. V. 17, N2. P. 132–140.
50. Rada J., Perry C., Slover M., Achen V. Gelatinase A and TIMP-2 expression in the fibrous sclera of myopic and recovering chick eyes // IOVS. 1999. V. 40. P. 3091–3099.
51. Rada J., Shelton S., Norton T. The sclera and myopia // Exp. Eye Res. 2006. V. 82, N2. P. 185–200.
52. Sethi C., Bailey T., Luthert P., Chong N. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders // Br. J. Ophthalmol. 2000. V. 84. P. 654–666.
53. Shaully Y., Miller B., Lichtig C. et al. Tenon's capsule: ultrastructure of collagen fibrils in normals and infantile esotropia // IOVS. 1992. V. 33. P. 651–656.
54. Siegwart J., Norton T. Selective Regulation of MMP and TIMP mRNA Levels in Tree Shrew Sclera during Minus Lens Compensation and Recovery // IOVS. 2005. V. 46. P. 3484–3492.
55. Siegwart J., Norton T. The susceptible period for deprivation-induced myopia in tree shrew // Vis. Res. 1998. V. 38. P. 3505–3515.
56. Siegwart J., Norton T. The time course of changes in mRNA levels in tree shrew sclera during induced myopia and recovery // IOVS. 2002. V. 43. P. 2067–2075.
57. Sivak J., Fini M. MMPs in the eye: emerging roles for matrix metalloproteinases in ocular physiology // Prog. Retin. Eye Res. 2002. V. 21, N1. P. 1–14.
58. Smine A., Plantner J. Membrane type-1 matrix metalloproteinase in human ocular tissues // Curr. Eye Res. 1997. V. 16. P. 925–929.
59. Smith E. Environmentally induced refractive errors in animals // Myopia and Nearwork / Rosenfield M., Gilmartin B. (Eds.), Oxford: Butterworth – Heinemann, 1998. P. 79–87.
60. Tektas O., Lütjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma // Exp. Eye Res. 2009. V. 88, N 4. P. 769–775.
61. Vaughan-Thomas A., Gilbert S., Duance V. Elevated levels of proteolytic enzymes in the aging human vitreous // IOVS. 2000. V. 41, N 11. P. 3299–3304.
62. Wallman J., Wildsoet C. et al. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state // Vis. Res. 1995. V. 35. P. 37–50.
63. Webster L., Chignell A., Limb G. Predominance of MMP-1 and MMP-2 in epiretinal and subretinal membranes of proliferative vitreoretinopathy // Exp. Eye Res. 1999. V. 68, N1. P. 91–98.
64. Zarbin M. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration // Arch. Ophthalmol. 2004. V. 122, N4. P. 598–614.
65. Zhou X., Li F., Kong L. et al. Anti-inflammatory effect of pigment epithelium-derived factor in DBA/2J mice // Mol. Vis. 2009. V. 15. P. 438–450.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № 16.512.11.2044 «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 гг.» (шифр «2011-1.2-512-014»).

The role of matrix metalloproteinases and pigment epithelium derived factor (PEDF) in the pathogenesis of progressive myopia and other eye diseases

I.M. Kuryleva¹, I.A. Kostanyan², E.N. Iomdina¹, A.P. Bogachuk², V.M. Lipkin²

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia,

² M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Bioorganic chemistry Institute of Russian Academy of Sciences
kurylyova@yandex.ru

The paper presents the results of recent studies of the molecular mechanisms of development of progressive myopia and other eye diseases related to deranged action of metalloproteinase activity and pigment epithelium derived factor (PEDF).

Key words: myopia, sclera, retina, metalloproteinases, PEDF.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:101–107

Цитиколин: перспективы применения при первичной открытоугольной глаукоме

М.А. Фролов, Н.С. Морозова, А.М. Фролов, К.А. Казакова

Российский университет дружбы народов, Москва

В обзоре рассмотрены механизмы действия и клинические эффекты цитиколина как мембраностабилизатора, мембранопротектора и антиоксиданта. Обсуждаются экспериментальные и клинические результаты применения данного препарата при лечении острой и хронической ишемии мозга. Поскольку цитиколин влияет на уровни фосфолипидов и глутатиона, снижает экспрессию прокаспазы и расщепленной каспазы-3, участвующей в терминальных стадиях апоптоза, а также ослабляет активацию фактора фрагментации ДНК, он может быть эффективным при лечении первичной открытоугольной глаукомы.

Ключевые слова: нейропротекция, цитиколин, глаукома, эффективность, апоптоз.

Российский офтальмологический журнал 2011; 4:108–112

В последние годы в связи с активным развитием молекулярной биологии и биохимии открываются новые возможности лечения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) с учетом патофизиологических механизмов, протекающих на уровне клеточных и субклеточных структур [1, 3–7].

В основе метаболических процессов при ПОУГ лежат окислительно-восстановительные реакции [6]. Среди них особую роль играют реакции свободно-радикального окисления, ведущие к образованию перекисных соединений [14, 22, 25, 27–31, 34, 39, 41–43, 46]. Выраженная активация этих процессов и вызванная ими реакция тканей и систем организма называются оксидантным стрессом, повреждающим нуклеиновые кислоты, белки, липиды, полиненасыщенные жирные кислоты [28, 39, 41–43, 47, 53].

Изучая нейропротекторы, исследователи в 90-е годы прошлого столетия выделили экзогенный холин (цитидин — 5'-дифосфохолин — цитиколин), который, являясь нормальным клеточным метаболитом и промежуточной субстанцией синтеза фосфатидилхолина, обладает антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами, нормализует энергетику митохондрий и восстанавливает функционирование Na^+/K^+ -АТФазы. Цитиколин (CDP-choline) является также источником холина, который участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, стимулирует активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина [2, 15–21].

Цитиколин, разработанный компанией Ferrer Internacional, S.A. (Испания), зарегистрирован более чем в 40 странах мира [8–10]. Натриевая соль этого препарата применяется как лекарственное средство на фармацевтическом рынке ряда стран Европы и Латинской Америки. С 2007 г. цитиколин зарегистрирован на фармацевтическом рынке России под торговым названием CERAXON® (Nycomed, Австрия) [2, 8].

Биологическая роль цитиколина. Мембранопротекторные и антиоксидантные свойства цитиколина обусловлены его химической структурой, биологической ролью и локализацией в клетках, что показано как в экспериментах *in vitro*, так и *in vivo* [9, 10, 17–33].

Основные механизмы действия цитиколина [2].

- Восстановление нейронной мембраны за счет усиления синтеза фосфатидилхолина, что способствует повышению функциональной активности нейронов.
- Ослабление накопления свободных жирных кислот на участках повреждения нервов, вызванного ишемией.
- Восстановление поврежденных холинергических нейронов за счет интенсификации синтеза ацетилхолина.

Cytidine-5'-diphosphocholine — высокоэнергетичная молекула, сходная с аденозинтрифосфатом (АТФ) (рис. 1), но ее роль в организме более специ-

фична [2]. Она используется как источник энергии и как кофермент в метаболических реакциях, таких как синтез глицерофосфолипидов и гликозилирование белков (рис. 2). Cytidine-5'-diphosphocholine участвует в синтезе практически всех фосфолипидов и является источником цитидина в процессе синтеза РНК так же, как дезоксицитидинтрифосфат является источником дезоксицитидина в синтезе ДНК [44]. Cytidine-5'-diphosphocholine участвует в процессе образования АТФ в качестве донора фосфатных остатков для АДФ [2].

Цитиколлин (комплекс цитидина и холина) — лекарственное средство, биодоступность (99%) которого как при пероральном, так и при парентеральном пути введения практически одинакова [2]. После проникновения через гематоэнцефалический барьер компоненты цитиколлина достигают нейронов центральной нервной системы, где включаются в фосфолипидную фракцию мембран и микросом [24, 32]. Действуя синергично, цитидин и холин проявляют

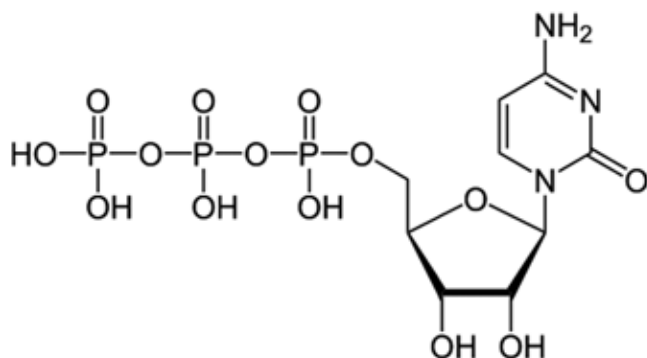


Рис. 1. Cytidine-5'-diphosphocholine.



Рис. 2. Механизмы действия цитиколлина по С.Г. Бурчинскому [2].

нейропротекторный эффект, связанный с активацией биосинтеза структурных фосфолипидов в мембранах нейронов, увеличением мозгового метаболизма и воздействием на уровнях различных нейромедиаторов, в первую очередь ацетилхолина. Показана эффективность препарата при лечении пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в острой фазе и в период реабилитации, с черепно-мозговыми травмами и их последствиями, а также когнитивными, сенситивными, моторными и психоневрологическими расстройствами, связанными с церебральной патологией дегенеративного и сосудистого происхождения [8, 18, 19].

Экспериментальные исследования. Влияние цитиколлина на уровни фосфолипидов при преходящей ишемии мозга. Исследования, проведенные R. Adibhatla и соавт. [10], показали влияние цитиколлина на концентрации фосфолипидов в 1-й день после восстановления кровотока у самцов монгольских тушканчиков, у которых вызывали 10-минутную преходящую ишемию переднего мозга путем двусторонней перевязки сонных артерий. У животных, получавших цитиколлин, уровень фосфадилхолина, сфингомиелина и кардиолипина восстановился через 1 сут. Ишемия привела к значительному снижению концентрации глутатиона и активности глутатион-редуктазы в течение 3 дней после восстановления кровотока. Применение цитиколлина сопровождалось значительным повышением концентрации этих ферментов, причем оказалось, что цитиколлин влияет на концентрации фосфолипидов главным образом в 1-й день после восстановления кровотока, а влияние препарата на уровень глутатиона сохраняется в течение 3 дней.

В другом исследовании [12, 38] изучали, может ли цитиколлин предотвращать вызываемую глутаматом гибель клеток, которую регистрировали по выбросу трипанового голубого и по активности лактатдегидрогеназы. Предварительная обработка гранулярных клеток мозжечка (ГМК) крыс цитиколлином приводила к зависящему от дозы и срока инкубации ослаблению вызываемого глутаматом токсического возбуждения. При добавлении цитиколлина в концентрации 100 мкМ за 6 дней до воздействия глутамата предотвращалась гибель более 50% клеток. Предварительная обработка ГМК цитиколлином на 80% устраняла апоптоз клеток, выявляемый путем проточной цитометрии. Это позволило предположить, что цитиколлин оказывает нейропротекцию путем торможения вызываемого глутаматом апоптоза клеток.

Цитиколлин ослабляет экспрессию прокаспазы и расщепленной каспазы-3, фрагментацию ядерной ДНК и снижает концентрации продуктов активации каспазы. Цитиколлин оказывает благоприятное действие в нескольких моделях ишемии мозга. Исследования [48] показали, что цитиколлин влияет на путь развития апоптоза после локальной ишемии мозга.

Локальную ишемию мозга у крыс вызывали путем постоянной перевязки дистального участка средней мозговой артерии (СМА). Животных распределили на 4 группы: получавшие цитиколин в дозе 500 мг/кг внутрибрюшинно за 30 мин до перевязки СМА и через 24 ч после этого, получавшие цитиколин в дозе 500 мг/кг за 24 ч и через 1 ч до перевязки СМА, получавшие плацебо и ложнооперированные. Через 12 или 24 ч после перевязки СМА с помощью поликлональных антител иммуногистохимически измеряли экспрессию каспазы-1, 2, 3, 6 и 8, а также экспрессию расщепленной каспазы-3. Перевязка СМА усиливала экспрессию всех про-каспаз и привела к появлению клеток с фрагментацией ДНК в зоне ишемии и прилежащих тканях. Применение цитиколина ослабляло экспрессию всех про-каспаз, а также экспрессию расщепленной каспазы-3 в зоне ишемии, что сопровождалось уменьшением количества клеток с фрагментацией ДНК. Эти результаты показали, что цитиколин подавлял экспрессию белков, участвующих в развитии апоптоза после перевязки СМА.

Цитиколин: влияние на транспорт глутамата. В исследовании [26] было предпринято изучение механизма нейропротекторного действия цитиколина с помощью моделей ишемии мозга *in vitro* и *in vivo*. Локальную ишемию мозга у взрослых самцов крыс Фишер вызывали путем перевязки общих сонных артерий и СМА. В определенные сроки после перевязки измеряли концентрацию глутамата и АТФ в мозге и объем очага ишемии. Модель ишемии *in vitro* представляла собой культуру кортикальных нейронов или астроцитов крысы, подвергнутую депривации кислородом и глюкозой. Клетки инкубировали с цитиколином или без него, после чего измеряли секрецию и захват глутамата, а также концентрацию АТФ. Инкубация культуры кортикальных нейронов крысы с цитиколином предотвращала секрецию глутамата и нормализовывала уровень АТФ после депривации. Кроме этого, цитиколин усиливал захват глутамата и экспрессию мембранного переносчика глутамата EAAT2 в культуре астроцитов крысы.

Важнейшие клинические исследования цитиколина (CDP-choline) в неврологии. В Западной Европе, США и Японии цитиколин изучается уже более 30 лет. На данный момент в клинических исследованиях цитиколина приняло участие более 11 тыс. здоровых добровольцев и пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультами, черепно-мозговой травмой, когнитивными нарушениями различной природы и болезнью Паркинсона [9, 21]. Продemonстрирован благоприятный профиль безопасности препарата: так, у 4191 пациента с ишемическим инсультом при приеме внутрь побочные эффекты цитиколина были зарегистрированы в 0,73% случаев и включали симптомы со стороны нервной системы (22%) и нарушения функции желудочно-кишечного тракта (14%) [8]. Ранее безопасность цитиколина была показана у 2817 пациентов в возрасте 60–80 лет,

страдающих сенильной деменцией и церебральной сосудистой недостаточностью. Побочные эффекты отмечались только у 5% пациентов [11, 21].

Эффективность цитиколина отмечалась уже в первых контролируемых исследованиях, проведенных в 80-е годы прошлого столетия в небольших группах пациентов с острым ишемическим инсультом в дозах 750–1000 мг/сут внутривенно на протяжении 10–14 дней [35–40, 49–52]. Для подтверждения эффективности и безопасности цитиколина при остром ишемическом инсульте в США в конце 90-х годов были проведены три многоцентровых крупных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, в которых приняли участие в общей сложности 1652 пациента [44, 45, 48]. Цитиколин применялся внутрь в дозах 500, 1000 и 2000 мг/сут на протяжении 6 нед, начиная с 1-х суток заболевания, анализ исхода заболевания проводился через 12 нед после развития инсульта. Значимые различия между группами цитиколина и плацебо по изучаемым параметрам эффективности выявлены только в первом исследовании [9, 10], в то время как при анализе результатов двух других исследований доказательств преимущества цитиколина не обнаружено. Однако при анализе по подгруппам у пациентов с умеренным и тяжелым инсультом, получавших цитиколин, было выявлено улучшение исхода инсульта [9, 18]. Кроме того, при анализе нейровизуализационных данных (МРТ) выявлено уменьшение размера инфаркта в группе цитиколина [18].

Большие надежды ученых связаны с международным исследованием ICTUS (International Citicoline Trial on Acute Stroke), завершение которого планируется в 2011 г [8, 48]. В исследовании изучается эффективность цитиколина у пациентов с острым инсультом. Первичной конечной точкой исследования являются общая оценка функционального состояния пациентов через 3 мес и оценка переносимости и безопасности.

Цитиколин: возможности применения при ПОУГ. Первое исследование, посвященное применению цитиколина у пациентов с ПОУГ, опубликовано итальянскими офтальмологами V. Parisi и соавт. в 1999 г., в котором 15 пациентов получали плацебо и 25 — внутримышечно препарат цитиколин [44]. У пациентов, принимавших цитиколин, отмечены повышение зрительных функций, а также достоверное ($p < 0,01$) повышение амплитуды вызванных корковых потенциалов и ЭРГ. Дальнейшие исследования, проведенные у данной категории пациентов на фоне приема цитиколина, показали только положительные результаты, что позволяет рекомендовать препарат цитиколин при ПОУГ [44].

Побочные эффекты, показания к применению. Цитиколин практически лишен побочных эффектов [2]. Некоторые авторы указывают на возможное развитие тошноты на его фоне, которая не влияет на эффективность лечения и проходит самостоятельно.

Не описано ни одного тяжелого побочного действия или смерти, связанных с применением цитиколина. Каких-либо противопоказаний к назначению данного препарата не имеется [23–26]. Цитиколлин обладает высокой биологической доступностью как при парентеральном, так и при пероральном введении. В редких случаях отмечаются повышенная чувствительность к препарату, бессонница, головная боль, возбуждение, судороги, кратковременное двоение в глазах. Препарат показан для реабилитации больных, находящихся в коматозном состоянии [18], связанном с травмой головы, ишемическим инсультом [8], хирургическим вмешательством на головном мозге, при болезни Паркинсона, при других видах постгипоксической энцефалопатии. Цитиколлин действует на уровне вставочных нейронов ретикулярной формации, активируя их [35–38]. Поэтому особо эффективно применение препарата при диффузном аксональном повреждении нервной ткани.

Безопасность применения цитиколина подкреплена многочисленными клиническими данными, которые были получены в течение трех десятилетий [15–21, 23, 24, 26, 32, 33, 35–40]. Цитиколлин так же безопасен, как плацебо [33], что позволяет применять его при недифференцированном инсульте.

За 30 лет клинического применения препарата в зарубежных странах произошла эволюция доз, способов введения, показаний к лечению цитиколлином. Клинические исследования, включавшие различную длительность наблюдения, тяжесть нарушений и методы оценки эффекта, показали однонаправленные положительные результаты применения препарата [15–21, 23–24, 26, 32–33, 35–40]. В европейских странах препарат часто назначают для лечения когнитивных и зрительных нарушений, особенно если клиническая картина указывает на их связь с нарушением мозгового кровообращения [13, 15].

Литература

- Бунин А.Я. Метаболические факторы патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (аналитический обзор) // Глаукома: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Глаукома на рубеже тысячелетий: итоги и перспективы». М., 1999. С. 9–12.
- Бурчинский С.Г. Современные подходы к нейропротекции // Новости медицины и фармации. 2004. № 10–11. С. 6–7.
- Волков В.В. Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы на основе представлений о ее патогенезе // Глаукома. 2004. № 1. С. 57–67.
- Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Харьковский А.О. Патогенетические аспекты лечения первичной открытоугольной глаукомы. М. 2001. 119 с.
- Егоров В.В., Бачалдин И.Л., Сорокин Е.Л. Значение реологических нарушений крови в прогрессировании глаукоматозного процесса у больных со стойко нормализованным внутриглазным давлением // Вестн. офтальмол. 1999. Т. 115. № 1. С. 5–7.
- Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М. МЕД пресс-информ. 2006. 136 с.
- Нестеров А.П. Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы // Клиническая офтальмология. 2003. Т. 4. № 2. С. 47–48.
- Скворцова В.И., Бойцова А. Нейропротективная терапия цитиколлином в остром периоде церебрального инсульта // Врач. 2007. № 12. С. 25–28.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem. Res. 2005. V. 30. P. 15–23.
- Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. 2002. V. 80. P. 12–23.
- Agnoli A., Bruno G., Fioravanti M. et al. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP-choline // Alzheimer's Disease: Proc. 5th Meeting Int. Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging. Boston: Birkhauser. 1989. P. 649–654.
- Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model // Stroke. 1999. V. 30. P. 1464–1471.
- Campos E.C. Future directions in the treatment of amblyopia // Lancet. 1997. V. 349. P. 1190.
- Chan P.H. Role of oxidants in ischemic brain damage // Stroke. 1996. V. 27. P. 1124–1129.
- Chandra B. Treatment of multi-infarct dementia with citicoline // J. Stroke & Cerebrovasc. Dis. 1992. V. 2. P. 232–233.
- Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients // Neurology. 1997. V. 49. P. 671–678.
- Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // Stroke. 1999. V. 30. P. 2592–2597.
- Cohadon F., Richer E. CDP-choline in severe traumatic coma: a double blind study // Novel Biochemical, Pharmacological and Clinical Aspects of Cytidinediphosphocholine. Amsterdam: Elsevier. 1985. P. 299–303.
- Conant R., Schauss A.G. Therapeutic applications of citicoline for stroke and cognitive dysfunctions in the elderly: a review of the literature // Alternative Med. Rev. 2004. V. 9. P. 17–31.
- Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002. V. 33. P. 2850–2857.
- Eberhardt R., Birbamer G., Gerstenbrand F. et al. Citicoline in the treatment of Parkinson's disease // Clin. Ther. 1990. V. 12. P. 489–495.
- Lipton Fulton A.B., Akula J.D., Mocko J.A. et al. Retinal degenerative and hypoxic ischemic disease // Doc. Ophthalmol. 2009. V. 118. N 1. P. 55–61.
- Gammans R.E., Sherman D.G. ECCO 2000 study of citicoline for treatment of acute ischemic stroke: final results // Proc. 25th Int. Stroke Conf., USA. 2000. P. 235.
- Guillen F., Buendia C., Herrera J.A. CDP-choline in the treatment of acute ischemic stroke // Proc. 5th Meet. Eur. Neurol. Soc. Germany. 1995. P. 198.
- Hernandez M.R. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling // Prog. Retin. Eye Res. 2000. V. 19. P. 297–321.
- Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol. Dis. 2005. V. 18. P. 336–345.
- Ischiropoulos H., Beckman J.S. Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: cause, effect, or association? // J. Clin. Invest. 2000. V. 111. P. 163–169.
- Joo C.K., Choi J.S., Ko H.W. et al. Necrosis and apoptosis after retinal ischemia: involvement of NMDA-mediated excitotoxicity and p53 // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999. V. 40. P. 713–720.
- Katai N., Yoshimura N. Apoptotic retinal neuronal death by ischemia-reperfusion is executed by two distinct caspase family proteases // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999. V. 40. P. 2697–2705.
- Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids // J. Neural Transm. 2000. V. 107. P. 1027–1063.
- Louzada J., Santos W., Lachar J. Glutamate release in experimental ischemia of the retina: an approach using microdialysis // J. Neurochem. 1992. V. 59. P. 358–363.
- Lozano R. CDP-choline in the treatment of cranio-encephalic traumat // J. Neurol. Sci. 1991. V. 103. P. 43–47.

33. *Lozano R.* Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases // *Arzneimittelforschung.* 1983. V. 33 (II). P. 1073–1080.
34. *Maguire G., Simko H., Weinreb R.N., Ayoub G.* Transport-mediated release of endogenous glutamate in the vertebrate retina // *Pflügers Arch.* 1998. V. 436. P. 481–484.
35. *Maldonado C.V., Perez C.J.B., Escario A.J.* Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury // *J. Neurol. Sci.* 1991. V. 103 (Suppl.). P. S15–S18.
36. *Martinet M., Fonlupt P., Pacheco H.* Activation of soluble striatal tyrosine hydroxylase in the rat brain after CDP-choline administration // *Biochem. Pharmacol.* 1981. V. 30. P. 539–541.
37. *Masi I., Giani E., Galli C.* Effects of CDP-choline on platelet aggregation and the antiaggregatory activity of arterial wall in the rat // *Pharm. Res. Commun.* 1986. V. 18. P. 273–281.
38. *Mir C., Clotet J., Aledo R.* CDP-choline prevents glutamate-mediated cell death in cerebellar granule neurons // *J. Mol. Neurosci.* 2003. V. 20. P. 53–60.
39. *Morgan J.E.* Optic nerve head structure in glaucoma: astrocytes as mediators of axonal damage // *Eye.* 2000. V. 14. P. 437–444.
40. *Murphy E.J., Horrocks L.A.* CDP-choline, CDP-ethanolamine, lipid metabolism and disorders of the central nervous system // *Phospholipids and Signal Transmission.* Berlin: Springer-Verlag, 1993. P. 353–372.
41. *Neal M.J., Cunningham J.R., Hutson P.H., Hogg J.* Effects of ischaemia on neurotransmitter release from the isolated retina // *J. Neurochem.* 1994. V. 62. P. 1025–1033.
42. *Osborn N., Wood J., Chidlow G. et al.* Ganglion cell death in glaucoma: what we really know? // *British J. Ophthalmol.* 1999. V. 83, N 8. P. 980–986.
43. *Osborne N.N., Casson R.J., Wood J.P. et al.* Retinal ischemia: Mechanisms of damage and potential therapeutic strategies // *Prog. Retin. Eye Res.* 2004. V. 23. P. 91–147.
44. *Parisi V., Manni G., Colacino G. et al.* Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma // *Ophthalmology.* 1999. V. 106. P. 1126–1134.
45. *Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J.* CDP-choline: neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils // *J. Neurosci. Res.* 1999. V. 58. P. 697–705.
46. *Read R., Spaeth G.* The practical clinical appraisal of the optic disk in glaucoma // *Symposium: Glaucoma.* 1974. V. 78. P. 255–273.
47. *Rosenbaum D.M., Rosenbaum P.S., Gupta A. et al.* Retinal ischemia leads to apoptosis which is ameliorated by aurointricarboxylic acid // *Vis. Res.* 1997. V. 37. P. 3445–3451.
48. *Secades J.J.* CDP-choline: update and review of its pharmacology and clinical use // *Methods & Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002. V. 24, suppl. B. P. 1–53.
49. *Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al.* Citicoline improves verbal memory in aging // *Arch. Neurol.* 1996. V. 53. P. 441–448.
50. *Suryani L.K., Adnjana T.A.K., Jensen G.D.* Citicoline treatment of memory deficits in elderly people // *Int. J. Geriatr. Psychiat.* 1988. V. 3. P. 235–236.
51. *Tanovic A., Alfaro V., Secades J.J.* Citicoline in the treatment of traumatic brain injury // *Drugs Today.* 2004. V. 40, suppl. B. P. 1–18.
52. *Warach S.J., Pettigrew L.C., Dashe J.F. et al.* Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *Ann. Neurol.* 2000. V. 48. P. 713–722.
53. *Young C., Tenkova T., Dikranian K., Olney J.W.* Excitotoxic versus apoptotic mechanisms of neuronal cell death in perinatal hypoxia / ischemia // *Curr. Mol. Med.* 2004. V. 4. P. 77–85.

Citicoline: potentials for primary open angle glaucoma treatment

M.A. Frolov, N.S. Morozova, A.M. Frolov, K.A. Kazakova

Peoples' Friendship University of Russia
01081994@mail.ru

The review considers the mechanisms and clinical effect of citicoline, which stabilizes and protects the membrane and acts as an antioxidant. Experimental and clinical results of using the drug in the treatment of acute and chronic cerebral ischemia are discussed. Since citicoline affects the level of phospholipids and glutathione, reduces the expression of procaspase and split caspase-3, which is involved in the terminal stages of apoptosis, and weakens the activation of DNA fragmentation factor, it may be effective in the treatment of POAG.

Key words: neuroprotection, citicoline, glaucoma, apoptosis.

Russian Ophthalmological Journal, 2011; 4:108–112

ТАУФОНTM Вита

ТАБЛЕТКИ И КАПСУЛЫ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

1 таблетка — 250 мг таурина
1 капсула — 250 мг таурина

ЭНЕРГИЯ ВАШЕГО ЗРЕНИЯ

- Регулирует процесс метаболизма^(1,2)
- Улучшает обменные процессы в тканях глаза^(1,2)
- Стимулирует репаративные процессы^(1,2)



Свидетельство о государственной регистрации №77.99.23.3.У.6085.6.09 от 18.06.2009



ФГУП "Московский эндокринный завод"

¹ Chandani Udawatte, Haohua Qian et al Taurine suppresses the spread of cell death in electrically coupled RPE cells// Mol Vis. 2008; 14: 1940–1950.

² Xin Deng, Jian Liang et al. Natural taurine promotes apoptosis of human hepatic stellate cells in proteomics analysis//World J Gastroenterol. 2010 April 21; 16(15): 1916–1923.

ISSN 2072-0076

РОЖ Том 4, № 4, 2011

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Клинические исследования
Экспериментально-лабораторные исследования
В помощь практическому врачу
Обзоры литературы
Информация о конференциях, выставках, курсах,
конкурсах, книжных новинках
История офтальмологии

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ Том 4, № 4, 2011



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 экстракариальной рефракционной хирургии
- профилактика герпетической инфекции при кератопластике

ИСКУССТВЕННАЯ СЛЕЗА®

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

- восстановление эндотелиальной слезоотделения
- лечение воспаленного глаза, вызванного длительной работой за компьютером, вождением автомобиля
- устранение раздражения глаз, вызванного пылью, пылью, холодом, ветром, аллергией
- протекторное действие или устранение раздражающего действия других офтальмологических препаратов
- облегчение состояния после хирургических операций на глазах

www.firmm.ru



ДИКЛОФЕНАК ЛОНГ®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

- лечение воспалительных конъюнктивитов
- входящая в состав препарата гидрометилсоды оказывает увлажняющее и смягчающее действие на эпителий, увеличивает местнораздражающее действие диклофенака

СИГНИЦЕФ®

(Левифлоксацин 0,5 %)

Глазные капли

ИНФЕКЦИЯ ОТСТУПАЕТ



Современный
подход

Надежный
результат

- Широкий спектр действия
- Низкая резистентность патогенной микрофлоры
- Хорошее проникновение в инфекционный очаг
- Комфорт для пациента

111033, Москва,
Золоторожский Вал, д. 11 стр. 21
тел.: +7(495) 229-76-63 факс: +7(495) 229-76-64
promed@promed.ru www.promed.ru

