

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

Индексы подписки в каталоге агентства «Роспечать» по России, СНГ и странам Балтии: 71618 — для индивидуальных подписчиков 71619 — для предприятий и организаций

Допечатная подготовка и полиграфическое сопровождение — Издательство «Реал Тайм» 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

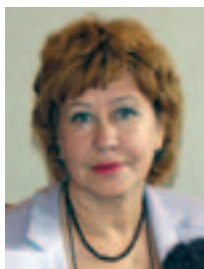
Научно-практический журнал
Выходит ежеквартально с сентября 2008 года
Центральное рецензируемое издание

Главный редактор

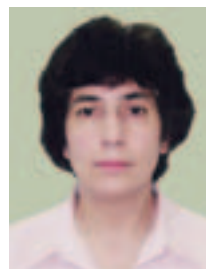


В.В. Нероев

Заместители главного редактора



Л.А. Катаргина



Е.Н. Иомдина

Ответственные секретари

Д.О. Арестов
М.К. Набиева

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>И.Б. Алексеев, Н.В. Мельникова. Изменения передней поверхности глаза при первичной открытоугольной глаукоме</i>	4
<i>Л.А. Катаргина, Я.Л. Рудницкая, Л.В. Коголева. Влияние коррекции аномалий рефракции в сенситивном периоде на морфофункциональное развитие макулы у детей с ретинопатией недоношенных</i>	8
<i>Д.О. Кенджаева, А.Р. Чакиева, В.А. Усенко. Патогенетические факторы прогрессирования миопии у больных с патологией шейного отдела позвоночника</i> ..	13
<i>М.Е. Коновалов, Е.М. Молокотин. Клинический анализ осложнений имплантации различных типов фактических интраокулярных линз</i>	15
<i>В.В. Нероев, А.А. Колчин, М.В. Зуева, Т.Н. Киселева, М.А. Лесенко, И.В. Цапенко, М.В. Рябина, Т.В. Кравцова. Ассоциации нарушений функциональной активности сетчатки, метаболических и гемодинамических изменений у больных сахарным диабетом без признаков ретинопатии</i>	20
<i>А.В. Семчишен, В.А. Семчишен. Контрастная острота зрения после фоторефрактивных операций по коррекции аметропий. Сравнение методов ЛАСИК и ФРК (клинико-математическая модель)</i>	26
<i>О.С. Слепова, М.А. Фролов, Н.С. Морозова, А.М. Фролов, Дж.Н. Ловпаче. Исследование антиапоптозного белка Bcl-2 в слезной жидкости и сыворотке крови и его значение для понимания патогенеза и обоснования нейропротекции при первичной открытоугольной глаукоме</i>	32
<i>В.В. Страхов, В.В. Алексеев, А.В. Ермакова, Б.Х. Вали. Изучение межулярной асимметрии сетчатки и зрительного нерва в норме и при первичной глаукоме при оптической когерентной томографии</i>	39
<i>Е.П. Тарутта, О.О. Аляева. Аберрации оптической системы глаза у детей с миопией, пользующихся ортокератологическими линзами ночного ношения</i>	44
<i>Л.П. Чередниченко, Л.И. Борисова. Исследование патогенетически обусловленных клинико-функциональных нарушений органа зрения при остеохондрозе шейного отдела позвоночника</i>	49
<i>А.Д. Чупров, К.С. Ивонин, А.А. Замыров, Ю.В. Кудрявцева. Оценка пространственно-контрастной чувствительности при артификации</i>	54
<i>С.Ю. Шукун. Взаимосвязь субъективной оценки врача и пациента результатов эксимерлазерной коррекции близорукости</i>	58
<i>Т.А. Ястребцева. Динамика концентрации гемоглобина и количества эритроцитов у школьников с приобретенной близорукостью</i>	61

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Р.А. Гундорова, П.В. Макаров, В.В. Терских, А.В. Васильев, Г.В. Ходжабекян, А.А. Иванов, Д.Н. Федоров, В.В. Шинин, А.Э. Кугушева. Разработка технологии лечения дефектов роговицы методом трансплантации культивированных аллогенных фибробластов в коллагеновом геле (экспериментальное исследование)</i>	64
<i>И.Г. Куликова, О.С. Слепова, С.Л. Илуридзе. Модификация тестов, направленных на выявление аутоиммунных реакций при заболеваниях глаз</i>	69
<i>А.В. Лапочкин, В.В. Нероев, В.Н. Смирский, В.И. Лапочкин. Экспериментальные доказательства деструктивного воздействия рекомбинантной проурокиназы (гемазы) на фибронектин дренажной зоны больных первичной глаукомой методом иммунофлюоресценции и SDS-электрофореза</i>	73
<i>И.П. Хорошилова-Маслова, Н.Л. Лепарская, М.К. Набиева, Л.Д. Андреева. Разработка патогенетически обоснованной стандартной экспериментальной модели пролиферативной витреоретинопатии, индуцированной цитокинами</i>	78
<i>Н.Б. Чеснокова, О.В. Безнос, Т.А. Павленко, О.Е. Серебрякова, А.В. Григорьев, А.А. Забозлаев, М.В. Павлова. Сравнительное экспериментальное исследование влияния глазных капель на основе производных 3-оксипиридина (мексидола и эмоксипина) на локальные метаболические процессы и заживление ожоговой раны глаза кролика различной локализации. Сообщение 1. Рана центральной области роговицы</i>	81

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, Ю.Ю. Калинин, Г.Т. Хачатрян, Р.Р. Тагиева. Эффективность препарата Вигамокс® (моксифлоксацин) для профилактики инфекционных воспалительных осложнений в офтальмохирургии</i>	87
<i>Д.Н. Ловпаче. Опыт применения фиксированной комбинации Дорзопт Плюс у пациентов с различными клиническими разновидностями первичной открытоугольной глаукомы</i>	92

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>С.Г. Бережнова. Основные направления лечения гемангиом орбитальной и параорбитальной локализации у детей</i>	96
<i>Р.А. Гундорова, Т.Н. Киселева, А.Н. Бедретдинов. Травматическая оптическая нейропатия</i>	103
<i>Т.Н. Киселева. Роль антоцианозидов в коррекции нарушений микроциркуляции и гемодинамики глаза при офтальмопатологии</i>	108

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>I.B. Alekseev, N.V. Melnikova. Changes of the anterior surface of the eye in primary open angle glaucoma</i>	4
<i>L.A. Katargina, Ya.L. Rudnitskaya, L.V. Kogoleva. The impact of correction of refraction anomalies in the sensitive period on morphologic and functional development of the macula in babies with retinopathy of prematurity</i>	8
<i>D.O. Kendzhaeva, A.R. Chakieva, V.A. Usenko. Pathogenetic Factors of Myopia Progression in Patients with Cervical Spine Pathology</i>	13
<i>M.E. Kononov, E.M. Molokotin. A clinical analysis of complications of implantations of various types of phakic intraocular lenses</i>	15
<i>V.V. Neroev, A.A. Kolchin, M.V. Zueva, T.N. Kiseleva, I.V. Tsapenko, M.V. Ryabina, T.V. Kravtsova. Associations of disorders of functional activity of the retina and metabolic and hemodynamic changes in diabetic patients with no signs of retinopathy</i>	20
<i>A.V. Semchishen, V.A. Semchishen. Contrast Sensitivity after Photorefractive Ametropia Corrections. A Comparison of PRK and LASIK Techniques (a Clinical and Mathematical Model)</i>	26
<i>O.S. Slepova, M.A. Frolov, N.S. Morozova, A.M. Frolov, J.N. Lovpache. The contribution of Bcl-2 Protein into the Development of the Apoptotic Process in Primary Open Angle Glaucoma and its Role in Justifying the Need for Neuroprotection</i>	32
<i>V.V. Strakhov, V.V. Alekseev, A.V. Ermakova, B.Kh. Wali. Studying the interocular asymmetry of the retina and the optic nerve in norm and primary glaucoma using optical coherence tomography</i>	39
<i>E.P. Tarutta, O.O. Alyaeva. Aberrations of the Optical System of the Eye in Myopic Children Using Night Orthokeratology</i>	44
<i>L.P. Cherednichenko, L.I. Borisova. A study of visual functional disorders and their manifestations in the eye fundus in osteochondrosis of the cervical spine considering the pathogenesis of the disease</i>	49
<i>A.D. Chuprov, K.S. Iyonin, A.A. Zamyrov, Yu.V. Kudryavtseva. An Evaluation of Spatial Contrast Sensitivity in Pseudophakia</i>	54
<i>S.Yu. Shchukin. The relationship of the subjective evaluation of the results of excimer laser correction of myopia by the doctor and the patient</i>	58
<i>T.A. Yastrebtseva. Changes of Hemoglobin and Erythrocyte Levels in Schoolchildren with Acquired Myopia</i>	61

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

<i>R.A. Gundorova, P.V. Makarov, V.V. Terskikh, A.V. Vasilyev, G.V. Khodjabekyan, A.A. Ivanov, D.N. Fedorov, V.V. Shinin, A.E. Kugusheva. Developing the technique of treatment of corneal defects by transplantation of allogeneic cultured fibroblasts in collagen gel (an experimental study)</i>	64
<i>I.G. Kulikova, O.S. Slepova, S.L. Iluridze. A Modification of Tests Identifying Autoimmune Reactions in Eye Diseases</i>	69
<i>A.V. Lapochkin, V.V. Neroev, V.N. Simirsky, V.I. Lapochkin. Experimental Evidences of the Destructive Effect of Recombinant Prourokinase (Gemase) on the Drainage Area Fibronectin in Patients with Primary Open Angle Glaucoma Obtained by Immunofluorescence Microscopy and SDS Electrophoresis</i>	73
<i>I.P. Khoroshilova-Maslova, N.L. Leparskaya, M.K. Nabieva, L.D. Andreeva. The Development of a Standard Pathogenetically Valid Experimental Model of Proliferative Vitreoretinopathy Induced by Cytokines</i>	78
<i>N.B. Chesnokova, O.V. Beznos, T.A. Pavlenko, O.E. Serebryakova, A.V. Grigoryev, A.A. Zabožlaev, M.V. Pavlova. A comparative experimental study of the effect of 3-oxypyridine derivatives (Mexidol and Emoxipin) in eyedrops on local metabolism and healing of alkali burn wounds of various localizations of rabbit eyes. Report 1: Central cornea wounds</i>	81

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

<i>I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, U.U. Kalinnikov, G.T. Khachatryan, R.R. Tagieva. The Efficiency of Vigamox® (Moxifloxacin) in the Prevention of Infectious Inflammatory Complications in Ophthalmic Surgery</i>	87
<i>J.N. Lovpache. An experience of using a fixed combination Dorsopt Plus in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma</i>	92

REVIEWS

<i>S.G. Berezhnova. The main patterns of treatment of orbitally and paraorbitally localized hemangiomas in children</i>	96
<i>R.A. Gundorova, T.N. Kiseleva, A.N. Bedretdinov. Traumatic Optic Neuropathy</i>	103
<i>T.N. Kiseleva. The Role of Anthocyanosides in the Correction of Eye Microcirculation and Hemodynamic Disorders in Ophthalmic Pathology</i>	108

Изменения передней поверхности глаза при первичной открытоугольной глаукоме

И.Б. Алексеев¹, Н.В. Мельникова²

¹Кафедра офтальмологии РМАПО, ¹Офтальмологическая клиническая больница г. Москвы

²БГЛПУ «Поликлиника № 2 Министерства экономического развития России»

Цель работы — сравнить состояние тканей передней поверхности глаза у больных с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и у здоровых пациентов. Под наблюдением находились 165 человек (313 глаз), из них 50 здоровых пациентов (100 глаз) и 115 пациентов (213 глаз) с впервые выявленной ПОУГ. Кроме стандартного обследования, пациентам проведена проба Ширмера, проба Норна, конфокальная микроскопия конъюнктивы и роговицы, оптическая когерентная томография роговицы и слезного мениска, рассчитан коэффициент поверхностного натяжения слезного мениска. У пациентов с впервые выявленной ПОУГ обнаружены достоверное снижение слезопродукции и сокращение времени разрыва слезной пленки, изменение структуры тканей передней поверхности глаза, функциональная несостоятельность слезной жидкости.

Ключевые слова: глаукома, слезная пленка, конфокальная микроскопия, оптическая когерентная томография.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:4–7

В последние годы все большее внимание отечественных и зарубежных офтальмологов направлено на заболевания, протекающие в виде роговично-конъюнктивального ксероза. Все их клинические разновидности входят в так называемый синдром «сухого глаза» [9–12]. Как показывает опыт, синдром высыхания (ксероза) поверхностных структур глазного яблока (роговицы, конъюнктивы) развивается в тех случаях, когда они либо недостаточно хорошо увлажняются слезной жидкостью, либо в силу изменений, вызванных некоторыми заболеваниями, утрачивают способность смачиваться ею [9–12].

Синдром «сухого глаза» (ССГ) можно определить как комплекс признаков выраженного или скрыто протекающего роговичного или роговично-конъюнктивального ксероза, обусловленного длительным нарушением стабильности прероговичной слезной пленки. Показано, что ССГ является следствием различных причин, в частности, местной или системной патологии, возрастного увядания организма, негативного влияния на поверхностные структуры глаза некоторых факторов внешней среды и т. д. [3, 5, 9, 12, 15].

Что касается распространенности ССГ, то данные на этот счет весьма вариабельны, однако все авторы единодушно отмечают довольно быстрый рост числа людей, страдающих этой формой патологии органа зрения. Если в 1998 г. ССГ был выявлен примерно у 2% населения мира, то в 2001 г. — уже у 10–15%, а к 2004 г. в некоторых регионах этот показатель достиг 63% [3, 9, 15, 16].

По данным многих авторов, при открытоугольной глаукоме (ОУГ) нарушение регионарного кровоснабжения приводит к развитию дистрофических процессов в тканях глаза [2, 5, 7, 13, 14, 17–20]. При сборе анамнеза у пациентов с диагнозом «впервые выявленная ОУГ» было замечено, что, помимо основных жалоб на снижение зрения, изменение периферических полей зрения, снижение темновой адаптации, пациенты жалуются на плохую переносимость ветра, кондиционированного воздуха, дыма, слезотечение, светобоязнь, ощущение жжения, рези, сухости в глазу, болевые ощущения при закапывании индифферентных капель. Данные жалобы характерны для ССГ.

Показано, что при применении глазных капель, содержащих консервант, проявления ССГ развива-

ются через 2 мес от начала их использования. В то же время в местном гипотензивном лечении пациентов, страдающих ОУГ, используют капли, содержащие консерванты, которые сами по себе являются токсичными для компонентов прекорнеальной слезной пленки [2, 6, 8]. Кроме того, они являются сильными аллергенами, что приводит к раздражению глаз при их применении. Наиболее распространенным консервантом является бензалконий хлорид, который входит практически во все капли [2, 4, 9]. С одной стороны, он способствует облегчению проникновения действующего вещества через поверхностные структуры глазного яблока [9], а с другой стороны, индуцирует оксидантный стресс, воспаление и апоптоз эпителиальных клеток [6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 165 пациентов в возрасте от 45 до 70 лет, которые были разделены на основную и контрольную группы. Основную группу составили 115 пациентов (76 женщин и 39 мужчин) в возрасте от 45 до 70 лет (средний возраст $67,2 \pm 2,5$ года) с диагнозом «впервые выявленная ОУГ». При этом 87 пациентов основной группы на момент обследования не применяли местную гипотензивную терапию, 28 пациентов — применяли ее не более 1 мес. Контрольную группу составили 50 пациентов, сопоставимых с пациентами основной группы по полу и возрасту, у которых были выявлены лишь возрастные изменения органа зрения.

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, в том числе определение остроты зрения с коррекцией и без коррекции, авторефрактометрия, пневмотонометрия, компьютерная периметрия. Исследование структурных изменений роговицы и конъюнктивы проводили при помощи конфокальной микроскопии на Гейдельбергском ретинальном томографе HRT III, дополненном корнеальной насадкой Rostok-модуль. Коэффициент поверхностного натяжения слезного мениска (α) оценивали по данным оптической когерентной томографии при помощи OCT RTVue-100 (Optovue, США) по следующей формуле:

$$\alpha = \frac{\rho g h^3}{8x},$$

где ρ — плотность слезной жидкости, равная 1000 кг/м^3 , g — ускорение свободного падения, равное $9,8 \text{ м/с}^2$, x — прогиб мениска, h — хорда мениска.

По величине коэффициента поверхностного натяжения слезной жидкости можно судить о состоянии слезной жидкости: тенденция к повышению этого показателя свидетельствует о нарастающей недостаточности ее функции, что приводит к развитию сухости глаза.

Исследование суммарной слезопродукции проводили с помощью пробы Ширмера, а стабильность прекорнеальной слезной пленки оценивали по результатам пробы Норна.

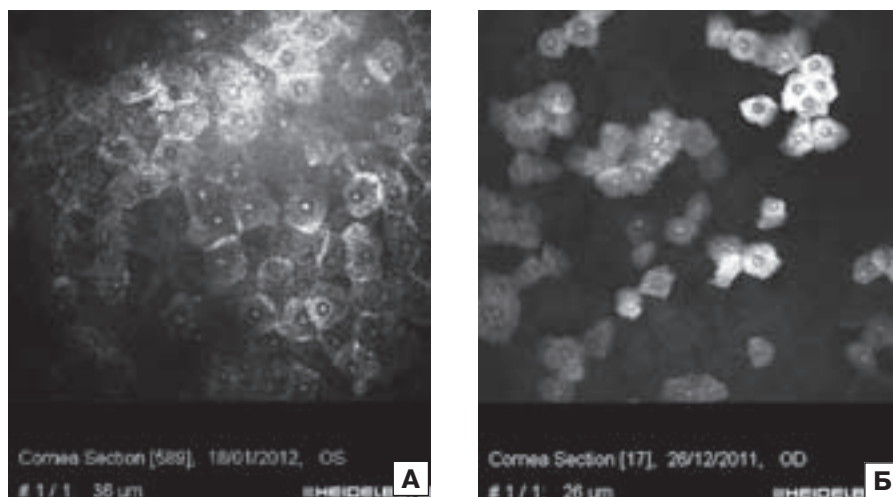


Рис. 1. Эпителий роговицы по данным конфокальной микроскопии: А — норма: поверхностные клетки имеют полигональную форму, четко визуализирующееся ядро, которое светлее окружающей цитоплазмы [1]; Б — впервые выявленная ПОУГ: повышенная десквамация поверхностного эпителия, характеризующаяся наличием увеличенного количества клеток с повышенной рефлексивностью, наличием в них светлых ядер, имеющих темный ободок, некоторая нечеткость границ между клетками.

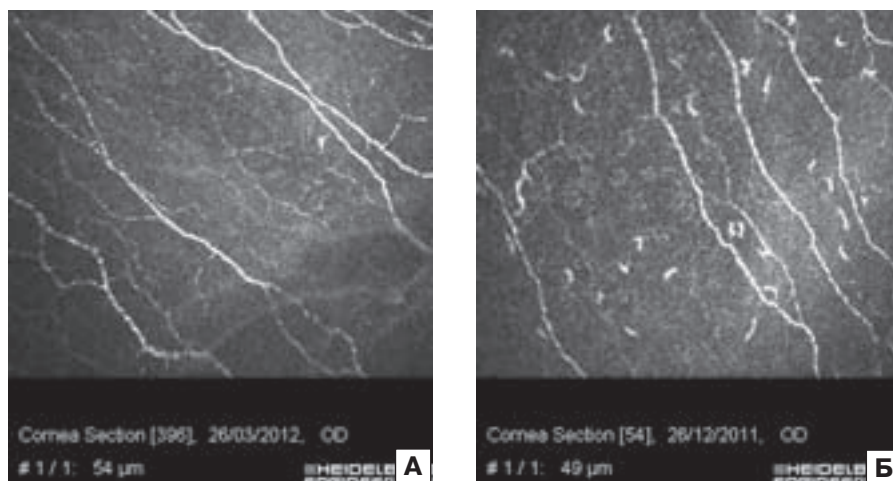


Рис. 2. Нервы суббазального нервного сплетения по данным конфокальной микроскопии: А — норма: нервные волокна суббазального нервного сплетения визуализируются в виде тонких, ярких рефлектирующих полос, ориентированных либо вертикально, либо по косой параллельно друг другу, часто видна бифуркация в виде буквы Y [1]; Б — впервые выявленная ОУГ: неравномерность толщины нервных волокон, наличие локальных утолщений, повышенная извитость и прерывистость их хода, сниженная плотность нервов.

Таблица 1. Результаты функциональных проб у пациентов основной и контрольной групп

Название пробы	Основная группа n=213	Контрольная группа n=100	p
Проба Ширмера, мм/5 мин	13,0±1,02	16,92±4,77	<0,05
Проба Норна, с	5,72±2,08	10,6±2,96	<0,05

Примечание. n — количество глаз.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов основной группы выявлено снижение остроты зрения, светочувствительности сетчатки, наличие в поле зрения абсолютных и относительных скотом, сужение периферических полей зрения при I–II стадии ОУГ. Наличие жалоб, характерных для ССГ, отмечено у 78 пациентов основной группы (табл. 1).

При проведении конфокальной микроскопии у пациентов с впервые выявленной ОУГ (основная группа) были обнаружены изменения, показанные на рис. 1–5.

На основании данных, полученных при ОСТ (см. рис. 5) и путем математических расчетов, был рассчитан коэффициент поверхностного натяжения слезного мениска. При впервые выявленной ОУГ этот показатель (0,049–0,051 н/м) увеличен по сравнению с нормой (0,043–0,046 н/м), что позволяет говорить о функциональной несостоятельности слезной жидкости у пациентов с впервые выявленной ОУГ.

ВЫВОДЫ

1. Проведение функциональных проб Ширмера и Норна выявило достоверное снижение выработки слезной жидкости и сокращение времени разрыва слезной пленки у пациентов с впервые выявленной ОУГ по сравнению с нормой.

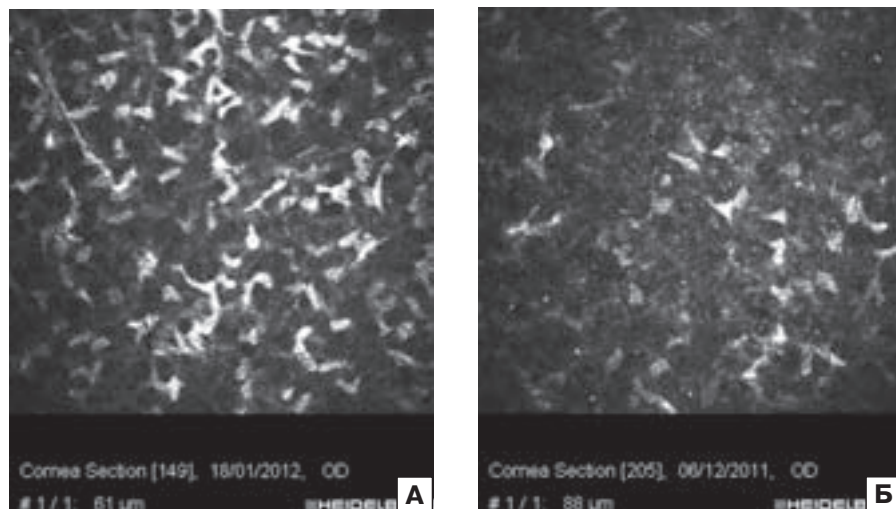


Рис. 3. Передняя строма роговицы по данным конфокальной микроскопии: А – норма: ядра кератоцитов имеют форму боба, в данном слое повышенная концентрация кератоцитов, экстрацеллюлярный матрикс прозрачный [1]; Б – впервые выявленная ОУГ: строма имеет повышенную рефлективность, в ней плохо визуализируются кератоциты, имеются гиперрефлективные включения.

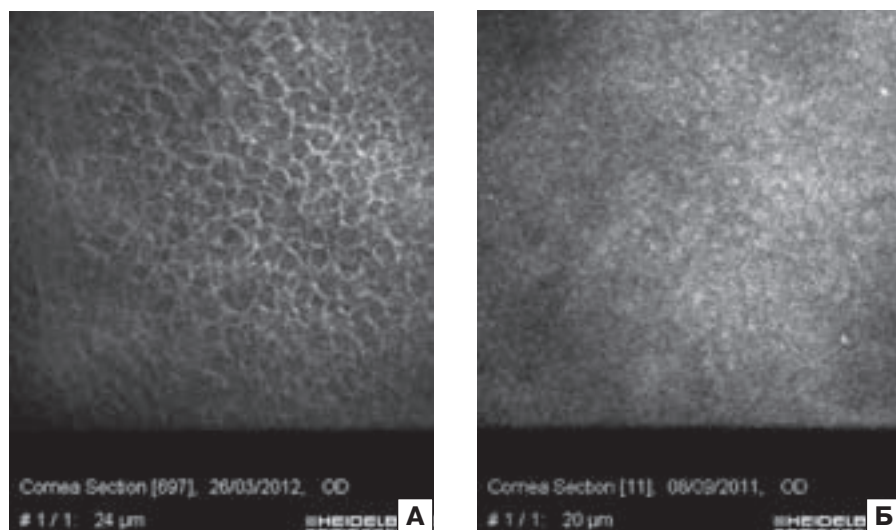


Рис. 4. Конфокальная микроскопия конъюнктивы: А – норма: структура эпителия не так хорошо организована, как в роговице; границы клеток светлее, чем цитоплазма, в некоторых клетках видно светлое ядро [1]; Б – впервые выявленная ОУГ: повышенная дегенерация клеток конъюнктивы, что выражается в наличии плохо различимых границ клеток, увеличенного десквамированного ядра.

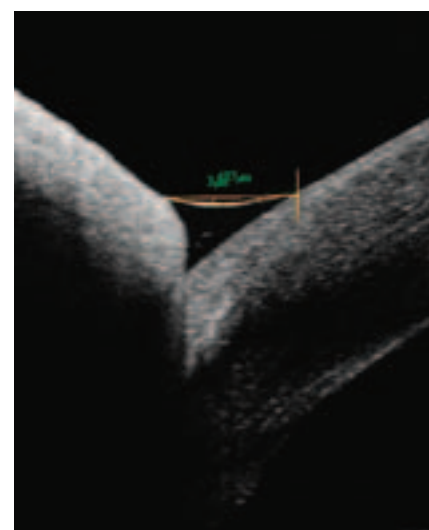


Рис. 5. Когерентная томография слезного мениска (по данным ОСТ RTVue-100).

2. По данным конфокальной микроскопии тканей передней поверхности глаза (конъюнктивы и роговицы) у пациентов с впервые выявленной ОУГ обнаружены достоверные признаки дистрофических процессов, характерные для проявлений ССГ: повышенная десквамация поверхностного эпителия; неравномерность толщины нервов суббазального нервного сплетения, наличие локальных утолщений, повышенная извитость и прерывистость их хода, сниженная плотность нервов; повышенная рефлективность стромы, наличие в ней плохо визуализирующихся кератоцитов, наличие гиперрефлективных включений; повышенная дегенерация клеток конъюнктивы, что выражается в наличии плохо различимых границ клеток, увеличенного десквамированного ядра.

3. Функциональная несостоятельность слезы у пациентов с впервые выявленной ОУГ подтверждена данными оптической когерентной томографии слезного мениска и расчетом коэффициента поверхностного натяжения.

4. Результаты проведенных исследований показали, что у пациентов с впервые выявленной ОУГ еще до установления диагноза и назначения местной гипотензивной терапии имеются дистрофические процессы в переднем отрезке глаза, приводящие к нарушению формирования полноценной слезной пленки и развитию проявлений ССГ.

Литература

1. Азнабаев Б.М., Алимбекова З.Ф., Мухаммадеев Т.Р., Габбасов А.Р. Лазерная сканирующая томография глаза: передний и задний сегмент. М.: Август Борг. 2008. С. 49–120.
2. Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Ткаченко Н.В. Изменения конъюнктивы и роговицы у пациентов с глаукомой на фоне местной гипотензивной терапии // Новости глаукомы. 2010. № 1. С. 16–18.
3. Бржеский В.В. Диагностика и лечение синдрома «сухого глаза». Автореф. дис. ... докт. мед. наук. С.-Пб., 1998. 40 с.
4. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). Изд. 2-е, част. перераб. и доп. СПб. Изд-во «Левша». 2003. 119 с.

5. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М., МИА. 2008. С. 131–132.
6. Егоров Е.Е., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. и др. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М.: «Литтерра». 2006. С. 270–276.
7. Майчук Ю.Ф. Синдром сухого глаза: диагностика, фармакотерапия. III Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство». Избранные лекции. М., 2002. С. 284–290.
8. Нестеров А.П. Глаукома. М., МИА. 2008. С. 257–260.
9. Сомов Е.Е., Ободов В.А. Синдромы слезной дисфункции (анатомо-физиологические основы, диагностика, клиника и лечение). Изд-во «Человек». С.-Пб., 2011. 116 с.
10. Al-Omar F.A., Nagi M.N., Abdulgadir M.M. et al. Immediate and delayed treatments with curcumin prevents fore-brain ischemia-induced neuronal damage and oxidative insult in the rat hippocampus // Neurochem Res. 2006. V. 31. P. 611–618.
11. Drance S.M. Glaucomatous visual field // Br. J. Ophthalmol. 1972. V. 56. P. 229–242.
12. Fox R.I. Systemic diseases associated with dry eye // Intern. Ophthalmol. Clin. 1994. V. 34. N 1. P. 71–87.
13. Janz N.K., Wren P.A., Lichter P.R. et al. Quality of life in newly diagnosed glaucoma patients: The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study // Ophthalmology. 2001. V. 108. N 5. P. 887–897.
14. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally // Bull World Health Organ. 2004. V. 82. N 11. P. 887–888.
15. Moss S.E., Klein B.E. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome // Arch. Ophthalmol. 2000. V. 118. N 9. P. 1264–1268.
16. Moss S.E., Klein R., Klein B.E. Incidence of dry eye in an older population // Arch. Ophthalmol. 2004. V. 122. N 3. P. 369–373.
17. Nah Y.S., Seong G.J., Kim C.Y. Visual function and quality of life in Korean patients with glaucoma // Korean J. Ophthalmol. 2002. V. 16. N 2. P. 70–74.
18. Naskar R., Dreyer E.B. New horizons in neuroprotection // Surv Ophthalmol. 2001. V. 45. P. 250–256.
19. Schwartz B., Jakamoto T., Martin J. Increased rate of visual field loss associated with larger initial visual field threshold values of follow-up of open-angle glaucoma // Glaucoma. 2004. V. 13. P. 120–127.
20. Vorwerk C.K., Gorla M.S., Dreyer E.B. An experimental basis for implicating excitotoxicity in glaucomatous optic neuropathy // Surv. Ophthalmol. 1999. V. 43. Suppl 1. P. 142–150.

Changes of the anterior surface of the eye in primary open angle glaucoma

I.B. Alekseev¹, N.V. Melnikova²

¹ Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, ¹ Ophthalmological Clinical Hospital of Moscow,

² Polyclinic No 2 of the Ministry of Economic Development of Russia

89263568762@mail.ru

The paper compares the states of tissues of the anterior surface of the eye in patients with newly diagnosed primary open angle glaucoma (POAG) and healthy subjects. 165 subjects (313 eyes) were followed from 2009 to 2011, of which 50 subjects (100 eyes) were healthy and 115 (213 eyes) were newly diagnosed with POAG. All patients had the following tests: visometry, perimetry, pachymetry, tonography, biomicroscopy of the anterior segment, ophthalmoscopy (direct and indirect), Schirmer's test, Norn's test, confocal microscopy of the conjunctiva and the cornea, optical coherent tomography of the cornea and the lacrimal meniscus, surface tension coefficient of the lacrimal meniscus was calculated. The results obtained showed statistically significant decrease of tear secretion and reduced time of tear film rupture, a change in the tissue structure of the anterior surface of the eye, functional deficiency of lacrimal fluid in POAG patients.

Key words: glaucoma, tear film, confocal microscopy, optical coherent tomography.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:4–7

Влияние коррекции аномалий рефракции в сенситивном периоде на морфофункциональное развитие макулы у детей с ретинопатией недоношенных

Л.А. Катаргина, Я.Л. Рудницкая, Л.В. Коголева

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

Изучена в сравнительном аспекте динамика морфофункционального развития макулы у детей с благоприятными исходами ретинопатии недоношенных (РН) I–III степени в сочетании с аномалиями рефракции: группа А (48 детей, 64 глаза) на фоне коррекции мягкими контактными линзами и группа В (30 детей, 60 глаз) — без коррекции в сенситивный период (от 4 до 48 мес). Установлено, что ранняя контактная коррекция аномалий рефракции у детей с РН оказывает положительное влияние на формирование центрального зрения и морфологической структуры макулы по сравнению с контрольной группой по данным остроты зрения, электрофизиологии (ритм ЭРГ, макулярной ЭРГ на красный стимул) и спектральной оптической когерентной томографии.

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

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:8–12

Ретинопатия недоношенных (РН) в настоящее время является одной из актуальных проблем детской офтальмологии [4, 5, 12]. Функциональные исходы этого заболевания зависят не только от сроков гестации при рождении, своевременного выявления и адекватного хирургического лечения как ранних, так и поздних стадий РН, но и от компенсации других сопутствующих факторов, снижающих зрительные функции [1–3]. Проведенные ранее исследования [2, 3, 5, 13, 14] показали, что одним из факторов, влияющих на зрительные функции у детей с РН, являются аномалии рефракции. Особенностью рефрактогенеза у детей с РН является не только преобладание миопии (от 73,9% в 6 мес до 60,5% в 24 мес), но и выраженная нестабильность рефракции в первые годы жизни, в том числе миопии, которая чаще наблюдается после коагуляции сетчатки в активной фазе РН [5, 14].

По имеющимся данным, аномалии рефракции влияют на функциональное развитие зрительного анализатора при РН, что существенно отягощает зрительный прогноз [3, 5, 11]. Следовательно, для

профилактики развития тяжелой рефракционной амблиопии и необратимого снижения зрительных функций требуется своевременная и адекватная коррекция аметропий [1].

Вариабельность и нестабильность рефракции у детей с РН в первые годы жизни предполагают дифференцированный подход к определению показаний, срокам и выбору метода коррекции аметропий. Ношение мягких контактных линз (МКЛ) в раннем возрасте часто является единственным адекватным способом коррекции [1], так как постоянное ношение очков младенцами возможно не ранее 12–18 мес. Современные МКЛ благодаря новым усовершенствованным материалам с высокой кислородопроницаемостью (Dk/t), ультратонким дизайном, защитой от ультрафиолета [8] дают возможность использовать их у детей любого возраста. Как нами было показано ранее [6], силикон-гидрогелевые МКЛ хорошо зарекомендовали себя при использовании у детей, в том числе с РН.

Исследования по изучению структуры сетчатки и ее центральной зоны с помощью оптической коге-

рентной томографии (ОКТ) у недоношенных детей в раннем сенситивном периоде единичны [9, 10]. В связи с этим остается неясным вопрос об особенностях формирования макулы у детей с РН в сочетании с аномалиями рефракции на фоне коррекции.

ЦЕЛЬ работы — оценить и сравнить динамику морфофункционального развития макулы у детей с РН и аномалиями рефракции на фоне коррекции МКЛ и без коррекции в сенситивный период.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами с интервалами 6 мес (число осмотров от 2 до 6) были обследованы 48 детей (64 глаза) с 1–3-й степенью РН в возрасте от 4 до 48 мес, с различными нарушениями рефракции, которым были подобраны и использовались МКЛ (группа А).

Группу контроля (группа В) составили 30 детей (60 глаз) с РН 1–3-й степени в возрасте от 5 до 48 мес с различными аномалиями рефракции, которым также были подобраны МКЛ, но по различным причинам они не пользовались коррекцией. Все обследованные дети родились от преждевременных родов при сроке гестации 22–33 нед (в среднем $28,9 \pm 0,09$ нед), с массой тела от 510 до 2150 г (в среднем $1290 \pm 13,1$ г). Коагуляция сетчатки в активной фазе РН была проведена на 44 глазах (69%) в группе А и на 35 глазах (41%) в группе В.

Группы были сравнимы по срокам гестации, степени РН и характеру рефракционных нарушений (табл. 1).

Для сравнительного анализа полученных результатов мы распределили детей по возрасту на подгруппы, сравнимые по возрастным и клиническим признакам (табл. 2).

Методы исследования включали визометрию (преобладала визометрия методом предпочтительного взора, учитывая возраст пациентов), биомикроскопию, бинокулярную обратную офтальмоскопию.

Таблица 1. Распределение глаз по степени РН в исследуемых группах

Группы	Степень РН			Всего глаз
	РН I ст.	РН II ст.	РН III ст.	
А	6	20	38	64
В	11	18	31	60

Таблица 2. Возрастная структура пациентов при начале коррекции аметропий

Вид коррекции	Возрастные подгруппы (мес)					Всего детей
	I (≤6)	II (7–12)	III (13–24)	IV (25–36)	V (37–48)	
Группа А (с МКЛ)	5	8	10	12	13	48 (64 глаза)
Группа В (без корр.)	3	5	6	6	10	30 (60 глаз)
Всего	8	13	16	18	23	78 (124 глаза)

Рефракцию у детей с РН исследовали в естественных условиях и при циклоплегии (для достижения которой в некоторых случаях требовалось длительное закапывание атропина в возрастной дозировке) методом скиаскопии и авторефрактометрии с помощью ручного Retinomax Righton K-plus 2.

Структуру макулы определяли с помощью ОКТ на Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Германия).

Электрофизиологические исследования (ЭФИ) — ритмическая электроретинограмма (рЭРГ), макулярная ЭРГ на красный стимул (МЭРГ) — проводились на электроретинографе МБН-6 (Россия). Ритмическая ЭРГ отражает функцию колбочковой системы сетчатки, т.е. функциональные возможности в основном макулярной области, а красный стимул является наиболее адекватным раздражителем для фоторецепторов макулярной области и отражает ее функциональные способности [13].

Пациентам группы А (64 глаза) по показаниям был произведен подбор МКЛ с учетом анатомо-возрастных особенностей размеров органа зрения. В табл. 3 представлена структура аномалий рефракций у детей с РН в исследуемых группах, которые явились показаниями к назначению контактной коррекции зрения.

Учитывая младенческий и детский возраст наших пациентов, им назначались МКЛ из силикон-гидрогелевых материалов («Pure vision», «Acuvue oasys», «Biofiniti», «Acuvue oasys toric» и др.) или из высокогидрофильных гидрогелей с высоким Dk/t («Lunelle», «Omniflex», «Procleare», «Precision UV») [3, 17, 23].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено динамическое наблюдение за развитием зрительных функций у детей в исследуемых группах. Острота зрения и показатели ЭФИ у недоношенных детей на момент обследования широко варьировали и зависели от анатомического состояния макулярной зоны, органических изменений зрительного анализатора и сопутствующей патологии центральной нервной системы (ЦНС).

Учитывая, что с возрастом происходят развитие зрительного анализатора и улучшение зрительных функций, мы сравнили возрастную динамику остроты зрения у детей с РН и аметропиями в условиях коррекции МКЛ и без нее.

Острота зрения у детей с РН в разном возрасте до начала коррекции представлена на диаграмме 1. Сравнительная динамика остроты зрения у детей в разных возрастных группах на фоне ношения МКЛ и без коррекции в конце срока наблюдения представлена на диаграмме 2.

Наиболее значительное увеличение средней остроты зрения ($p < 0,05$) выявлено у детей на фоне ношения МКЛ в первых 3 возрастных группах

Таблица 3. Структура рефракционных нарушений у детей с РН, скорригированных МКЛ

Аномалии рефракции	Миопия ср. ст.	Миопия высокой ст.	Астигматизм более 2,0 D	Анизометропия	Гиперметропия выс. ст.
I (≤ 6)	3	2	3	5	—
II (7–12)	4	7	5	3	—
III (13–24)	1	9	4	5	1
IV (25–36)	5	8	7	5	4
V (37–48)	6	10	9	3	4

Примечание. Аномалии рефракции могут сочетаться у одного и того же пациента на разных глазах.

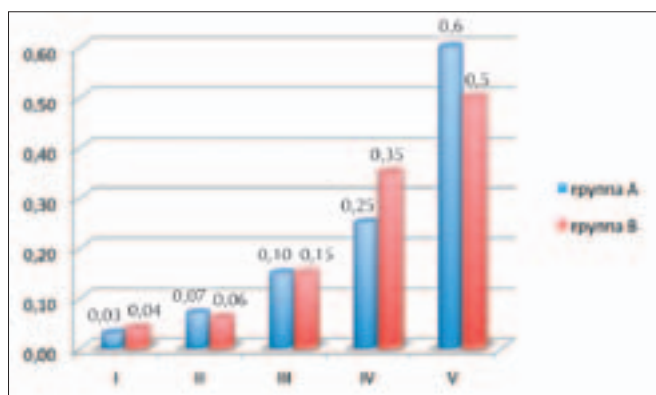


Диаграмма 1. Средние показатели остроты зрения у детей с РН в исследуемых возрастных группах в начале наблюдения.

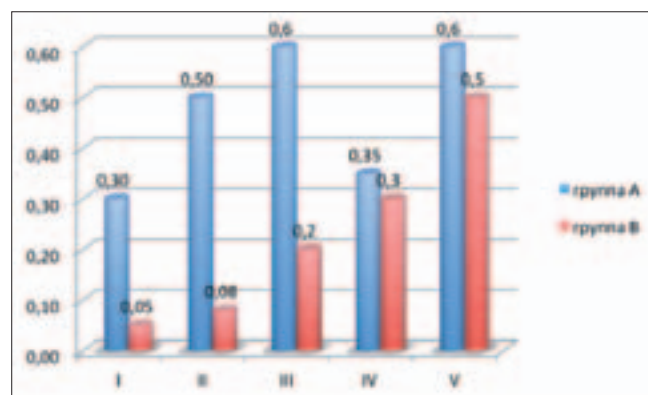


Диаграмма 2. Средние показатели остроты зрения у детей с РН в исследуемых возрастных группах в конце срока наблюдения.

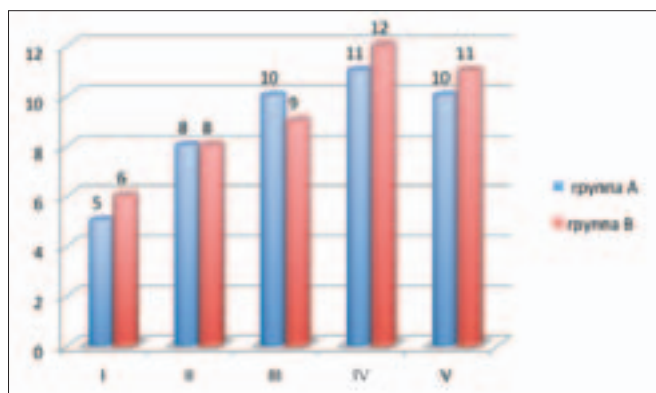


Диаграмма 3. Средние показатели рЭРГ (в мкВ) у детей с РН в исследуемых возрастных группах в начале наблюдения.

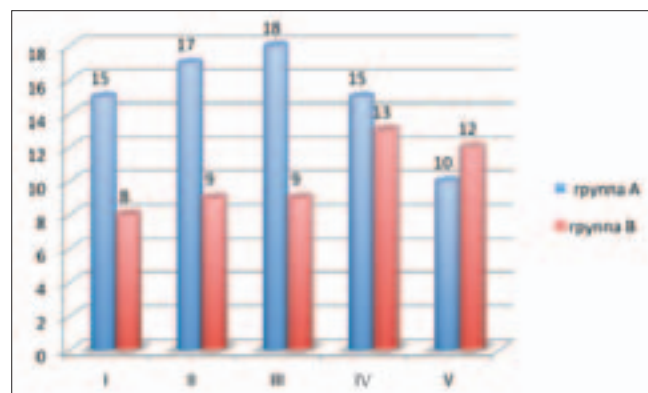


Диаграмма 4. Средние показатели рЭРГ (в мкВ) у детей с РН в исследуемых возрастных группах в конце срока наблюдения.

(возраст от 4 до 18 мес). При этом острота зрения в группе без коррекции практически не изменилась (см. диаграмму 2).

Учитывая, что показатели остроты зрения у детей раннего возраста могут иметь большие погрешности, мы провели анализ электрофизиологических исследований: рЭРГ и МЭРГ.

Средние показатели рЭРГ у детей с рубцовой РН в разном возрасте до начала коррекции представлены на диаграмме 3.

Как видно на диаграмме 3, средние показатели рЭРГ существенно не отличались в исследуемой группе детей по сравнению с контрольной группой и увеличивались с возрастом, что свидетельствует об одинаковых потенциальных функциональных возможностях в обеих группах.

На фоне использования МКЛ в течение 36 мес выявлены значительное повышение средних показателей рЭРГ у детей в группе А при начале коррекции в возрасте до 18 мес и умеренное повышение у более старших детей ($p < 0,05$) (см. диаграмму 4).

Кроме рЭРГ, для оценки функционального состояния макулярной области мы регистрировали МЭРГ. Средние показатели амплитуды в-волны МЭРГ у детей с РН в начале наблюдения представлены на диаграмме 5.

На диаграмме 6 видно значительное ($p < 0,001$) увеличение средней амплитуды в-волны на глазах детей с РН в конце срока наблюдения при использовании контактной коррекции аномалий рефракции. При этом в контрольной группе В выявлено снижение этого показателя на глазах детей старше 18 мес,

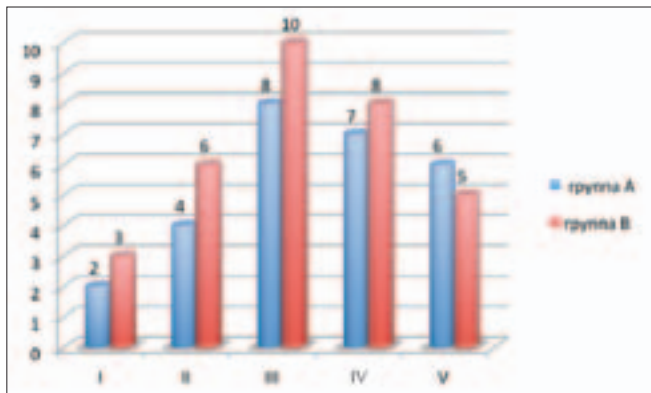


Диаграмма 5. Средние показатели амплитуды в-волны МЭРГ (в мкВ) у детей с РН в исследуемых возрастных группах до начала коррекции.

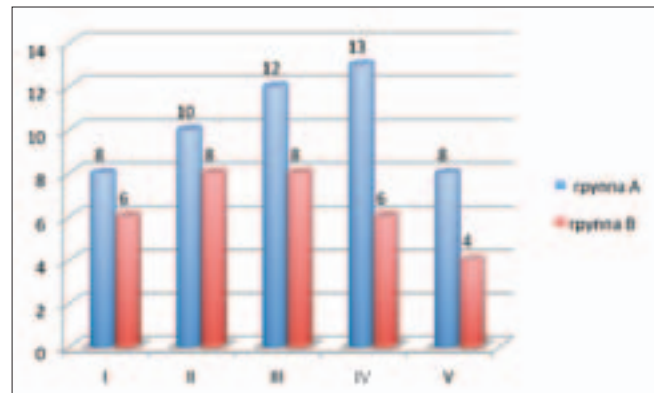


Диаграмма 6. Средние показатели амплитуды в-волны МЭРГ (в мкВ) у детей с РН в исследуемых возрастных группах в конце срока наблюдения.

Таблица 4. Динамика состояния макулярной зоны по результатам ОКТ

ОКТ признаки	Группа А (64 глаза)	Группа В (60 глаз)
Структуризация слоев макулы	23 глаза (36%)	8 глаз (13%)
Формирование нормального анатомического контура макулы	20 глаз (31%)	11 глаз (18%)

что, вероятно, связано с отрицательным влиянием рефракционного фактора на развитие центрального зрения в условиях отсутствия коррекции.

Таким образом, умеренное возрастное повышение остроты зрения (ОЗ) и показателей ЭФИ в контрольной группе (без коррекции), очевидно, связано с развитием зрительного анализатора в целом и отражает компенсаторные возмоз-

ности детского организма. Существенно лучшие ($p < 0,05$) показатели ЭФИ и ОЗ в группе детей с коррекцией МКЛ в раннем сенситивном периоде убедительно свидетельствуют о положительном влиянии компенсации рефракционного фактора на продолжающийся процесс функционального формирования макулы и развитие зрительного анализатора в целом.

При динамическом наблюдении детей выявлено не только улучшение функционального состояния макулы, но и ее морфологической структуры по данным ОКТ (табл. 4).

В группе А (МКЛ) структуризация слоев макулы в конце срока наблюдения выявлена на 23 глазах (36%), в контрольной группе — только на 8 глазах (13%). Формирование нормального анатомического контура макулы на фоне ношения МКЛ мы наблюдали на 20 глазах (31%), в группе контроля — на 11 (18%).

Динамика структурно-морфологических изменений макулярной зоны у детей с РН в зависимости от использования коррекции представлена в клинических примерах 1, 2 (рис. 1, 2).

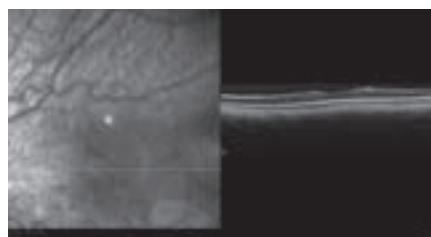


Рис. 1. Клинический пример 1. Спектральная ОКТ макулярной зоны левого глаза ребенка с РН 2 ст., индуцированный регресс, миопия -6,0 дптр. А — в возрасте 7 мес; Б — через 2 года на фоне использования МКЛ.

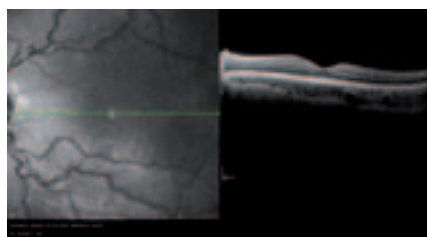


Рис. 2. Клинический пример 2. Спектральная ОКТ макулярной зоны левого глаза ребенка с РН 2 ст., самопроизвольный регресс, миопия -5,5D. А — в возрасте 6 мес; Б — через 2,5 года без использования коррекции.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования свидетельствуют о положительном влиянии ранней контактной коррекции на формирование центрального зрения по данным ЭФИ и ОЗ.

2. Ранняя контактная коррекция аномалий рефракции у детей с РН способствует дальнейшей дифференцировке макулярной зоны, оказывает положительное влияние на формирование ее морфологической структуры.

Литература

1. 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., 2005. Часть III. Глава 2. С. 459–472.
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. Особенности рефракции у детей с ретинопатией недоношенных в первые годы жизни // Российская педиатрическая офтальмология. 2011. №1. С. 15–18.
4. Катаргина Л.А. Ретинопатия недоношенных, современное состояние проблемы и задачи организации офтальмологической помощи недоношенным детям в РФ // Российская педиатрическая офтальмология. 2012. №1. С. 5–7.
5. Мамакаева И.Р. Особенности рефрактогенеза у детей с ретинопатией недоношенных. Дис... канд. мед. наук. М., 2011.
6. Рудницкая Я.Л. Опыт применения силикон-гидрогелевых контактных линз в офтальмопедиатрии // Актуальные вопросы контактной коррекции зрения. Тез. докл. М., 2005. С. 9–10.
7. Шамшинова А.М. Электроретинография в офтальмологии. М.: «ГЭОТАР – Медиа». 2009. С. 137–145.
8. Шнайдер К.М. Ультрафиолетовое излучение и защита // 5-я междунар. конф. по контактной коррекции зрения. Тез. докл. М., 2011. С. 5–11.
9. 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.
10. Bacer 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.
11. Fulton A.B., Hansen R.M., Petersen R.A., Vanderveen D.K. The rod photoreceptors in retinopathy of prematurity: an electroretinographic study // Arch. Ophthalmol. 2001. V. 119. P. 499–505.
12. 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.
13. Holmstrom G. Development of spherical equivalent refraction in prematurely born children during the first 10 years of life // Arch Ophthalmol. 2005. №3. P. 1404–1411.
14. Quinn G.E., Dobson V., Davitt B.V. et al. Progression of myopia and high myopia in the early treatment for retinopathy of prematurity study: findings to 3 years of age // Ophthalmology. 2008. V. 115. N 6. P. 1058–1064.

The impact of correction of refraction anomalies in the sensitive period on morphologic and functional development of the macula in babies with retinopathy of prematurity

L.A. Katargina, Ya.L. Rudnitskaya, L.V. Kogoleva

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

A comparative study focuses on the changes in the morphologic and functional development of the macula in babies with favorable outcomes of retinopathy of prematurity (ROP) (I–III stages) combined with refraction anomalies. The study, which included two groups of babies, one (48 babies, 64 eyes) corrected with contact lenses and the other (30 babies, 60 eyes) without correction in the sensitive period, showed that early contact lens correction of refraction anomalies has a positive impact on the formation of central vision and the morphologic structure of the macula in babies with ROP, as evidenced by the comparison with the control group on vision acuity data, electrophysiology (flicker ERG, macular ERG in response to the red stimulus) and spectral optical coherent tomography.

Key words: retinopathy of prematurity, soft contact lenses, optical coherent tomography, macula formation.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:8–12

Патогенетические факторы прогрессирования миопии у больных с патологией шейного отдела позвоночника

Д.О. Кенджаева, А.Р. Чакиева, В.А. Усенко

Киргизский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации, цикл глазных болезней факультета усовершенствования врачей, г. Бишкек

Проведены исследования гемодинамических показателей с помощью УЗ-системы DOPSCAN и зрачковых реакций — времени вызванного зрачкового цикла (ВВЗЦ) и скорости зрачковых реакций методом S. Miller и H. Thomson у 96 больных (192 глаза) с миопией различной степени и с сопутствующей патологией шейного отдела позвоночника (ШОП) различных стадий. Выявлен рост нарушений гемодинамических показателей и иннервационных расстройств в виде пареза зрачковых рефлексов, сопровождающихся увеличением ВВЗЦ и снижением скорости зрачковых реакций, у пациентов с выраженной патологией ШОП (IV ст.) и высокой близорукостью.

Ключевые слова: миопия, шейный отдел позвоночника, гемодинамические расстройства, скорость зрачковых реакций.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:13–14

Одним из патогенетических факторов, приводящих к прогрессированию миопии, является патология шейного отдела позвоночника [1]. Различные виды патологии шейного отдела позвоночника (ШОП) сопровождаются сдавлением или спазмом позвоночных артерий (ПА) и раздражением симпатических волокон, оплетающих их. Возбуждение симпатической системы передается внутренней сонной артерии (ВСА) и регионарным сосудам глаза через глазничную артерию [2]. При хронической вертебро-базиллярной недостаточности выявлены нарушения зрачковых реакций [3]. В соответствии с этим, представляется интересным оценить роль гемодинамических и иннервационных нарушений в прогрессировании миопии у пациентов с патологией ШОП.

ЦЕЛЬ работы — изучить состояние гемодинамики в ПА, ВСА и ГА, а также зрачковых рефлексов при близорукости в сочетании с патологией ШОП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 96 больных (192 глаза), из них с миопией слабой степени — 36 больных (72 глаза), средней степени — 29 больных (58 глаз), высокой степени — 31 больной (62 глаза). 14 детей (28 глаз) были возрасте

до 10 лет, 45 детей (90 глаз) — от 11 до 15 лет, 18 человек (36 глаз) — от 16 до 20 лет, 13 человек (26 глаз) — от 21 до 30 лет, 6 больных (12 глаз) — старше 30 лет.

У 22 больных отмечена I степень поражения ШОП — симптом «струны», у 10 больных со II ст. — спондиллолистез; у 33 больных с III ст. — сколиозы; у 13 больных с IV ст. — остеохондроз. Контрольную группу (КГ) составили 18 больных с миопией без патологии ШОП.

Наряду с общепринятыми методами исследования органа зрения, определяли показатели гемодинамики в позвоночных артериях (ПА), внутренней сонной артерии (ВСА) и глазничной артерии (ГА) с помощью УЗ-системы «DOPSCAN», а также оценивали зрачковые рефлексы — скорость зрачковой реакции (V, мм/с) и время вызванного зрачкового цикла (ВВЗЦ, Мс), которые определялись по методу S. Miller и H. Thomson [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные проведенных нами исследований демонстрируют роль нарушения микроциркуляции в сосудах ПА, ВСА и ГА при выраженных стадиях патологии ШОП в прогрессировании миопии.

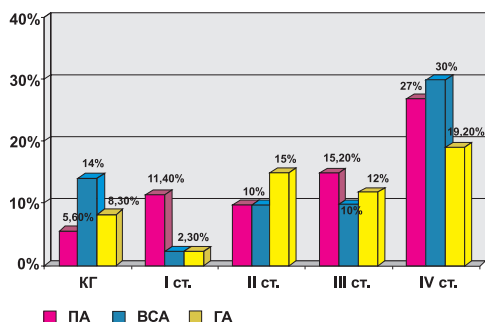


Рис. 1. Частота нарушений гемодинамики (V_p) в ПА, ВСА и ГА при патологии ШОП у лиц с миопией высокой степени.

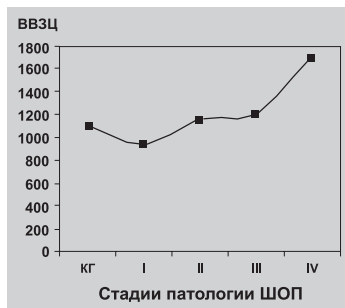


Рис. 2. ВВЗЦ у больных с миопией высокой степени и различной патологией ШОП.

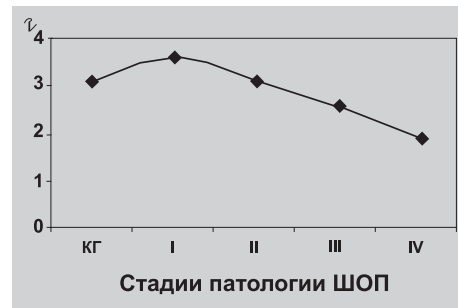


Рис. 3. Скорость зрачковых реакций у больных с миопией высокой степени и различной патологией ШОП.

Так, если при патологии ШОП I ст. отклонения гемодинамических показателей V_p и V_d в ПА выявлены у 11,36% (3 больных, 5 глаз) и 2,3% (1 больной, 1 глаз) пациентов с высокой миопией, то при IV ст. патологии ШОП соответственно у 26,9% (4 больных, 7 глаз) и 30,76% (4 больных, 8 глаз). Аналогично в ВСА: соответственно у 2,3% (1 больной, 1 глаз) и 4,5% (1 больной, 2 глаза) против 30,76% (4 больных, 8 глаз) и 23,1% (3 больных, 6 глаз); в ГА: у 2,3% (1 больной, 1 глаз) против 19,23% (3 больных, 5 глаз) и 9,1% (2 больных, 4 глаза) против 30,7% (4 больных, 8 глаз) (рис. 1).

По мере роста тяжести патологии ШОП констатируется рост больных с высокой прогрессирующей близорукостью. Так, если при I ст. патологии ШОП миопия высокой степени составляла 27,2% (6 больных, 12 глаз), при II ст. — 30% (3 больных, 6 глаз), при III ст. — 27% (9 больных, 18 глаз), то при IV ст. — 61,5% (8 больных, 16 глаз), при этом в КГ — 27,8% (5 больных, 10 глаз).

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что выраженная патология ШОП является одним из факторов, приводящих к расстройству гемодинамики в ПА, ВСА и ГА и прогрессированию близорукости высокой степени.

Наряду с этим у пациентов с высокой миопией при IV ст. патологии ШОП констатируются более выраженные нарушения зрачковых рефлексов —

увеличение времени вызванного зрачкового цикла (ВВЗЦ) и уменьшение скорости зрачковых реакций. Так, если при I ст. патологии ШОП (6 больных, 12 глаз) ВВЗЦ составляло 936 ± 17 мс, а скорость зрачковых реакций — $3,6 \pm 0,09$ мм/с, то при IV ст. (8 больных, 16 глаз) соответственно 1702 ± 19 мс ($p < 0,01$) и $1,88 \pm 0,1$ мм/с ($p < 0,01$) (рис. 2, 3).

Выявленные зрачковые нарушения свидетельствуют о преобладании симпатикотонии и роли патологии ШОП в прогрессировании миопии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования свидетельствуют об определенной роли гемодинамических и иннервационных нарушений в прогрессировании близорукости у пациентов с выраженной патологией шейного отдела позвоночника, вызывающей сдавление позвоночной артерии и раздражение симпатических волокон в позвоночных каналах.

Литература

1. Березина Т.Г., Ратуш А.М. Неврологические аспекты проблемы близорукости у детей. Сб. науч. трудов «Перинатальная неврология». Казань. 1983. С. 142–144.
2. Кузнецова М.В. Причины развития близорукости и ее лечение. М., 2004.
3. Фетисова А.А. Регионарная гемодинамика глаза при осевой миопии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1980. 25 с.
4. Miller S.D., Thomson H.S. Edge — light pupil cycle time// Brit. J. Ophthalmol. 1978, V. 62. N 7. P. 495–500.

Pathogenetic Factors of Myopia Progression in Patients with Cervical Spine Pathology

D.O. Kendzhaeva, A.R. Chakieva, V.A. Usenko

Kirghiz State Medical Institute of Retraining and Continuous Education, Cycle of Ophthalmology, Bishkek
oculus_dilja@mail.ru

We studied hemodynamic characteristics using the DOPSCAN ultrasound system and pupil reactions by the method of S. Miller and H. Thompson in 96 patients (192 eyes) with various degrees of myopia and various stages of concomitant pathology of cervical spine. The parameters studied included the time of the evoked pupil cycle and the speed of pupil reactions. An increase was revealed in the disturbances of hemodynamic characteristics and innervation disorders in the form of the paresis of pupillary reactions as increasing of time evoked pupillary cycles and decreasing of pupillary reactions in patients with the IVth stage of pathology of cervical spine and high myopia.

Key words: myopia, cervical spine, hemodynamic disturbances, speed of pupillary reactions.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:13–14

Клинический анализ осложнений имплантации различных типов факичных интраокулярных линз

М.Е. Коновалов, Е.М. Молокотин

Офтальмологический центр Коновалова, Москва

Представлены результаты бинокулярной имплантации трех типов факичных интраокулярных линз: зрачковой линзы «RSC-3» (Россия), заднекамерной линзы производства МНТК (Россия) и заднекамерной линзы «ICL S4 STAAR» (Швейцария) — 129 пациентам (258 глаз) с миопией высокой степени. Возникновение ранних (до 10 сут) осложнений отмечалось в 16,6% при имплантации зрачковой линзы и в 9,1–23,9% случаев при имплантации заднекамерных линз. Поздние осложнения развились в 35,7% при имплантации зрачковой линзы и в 21,3–25,0% случаев при имплантации заднекамерных линз. Частота и выраженность осложнений зависят от параметров материала и локализации линзы в глазу. Выявлена тенденция к снижению частоты осложнений, что связано с усовершенствованием как материала линзы, так и хирургической техники ее имплантации.

Ключевые слова: близорукость, факичные интраокулярные линзы.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:15–18

Одним из признанных методов выбора хирургической коррекции близорукости высокой степени является имплантация факичных интраокулярных линз (ФИОЛ) различной конструкции, которые при сохраненном собственном хрусталике могут быть размещены либо в передней, либо в задней камере глаза. В общей массе рефракционных операций коррекции этого вида занимают не более 10%, но значимость их достаточно велика, так как они позволяют корригировать аметропии высокой степени. По способности корригировать высокие степени миопии с этими операциями конкурирует лишь экстракция прозрачного хрусталика с имплантацией ИОЛ с рефракционной целью. Наряду с этим достаточно очевидным преимуществом имплантации ФИОЛ является то, что собственный хрусталик при этом остается в глазу (бифакция) и продолжает работать. Проведенные исследования показали, что ФИОЛ обеспечивают хороший рефракционный эффект, высокую остроту зрения, легко имплантируются и в большинстве случаев могут успешно корригировать миопию высокой степени. Таким образом, хирургическая коррекция высокой миопии ФИОЛ признается патогенетически обоснованным методом, позволяющим достигать необходимого

функционального результата. В то же время накопленный опыт применения ФИОЛ свидетельствует о наличии характерных осложнений, что определяет необходимость их всестороннего анализа с позиций клинических проявлений, времени возникновения и зависимости от технических характеристик собственно ИОЛ.

ЦЕЛЬ работы — исследование клинических проявлений и частоты возникновения ранних и поздних осложнений после имплантации ФИОЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 129 пациентов (258 глаз) в возрасте от 18 до 46 лет, средний возраст ($M \pm m$) $26,2 \pm 0,5$ года, с миопией высокой степени: сферическая рефракция — $-11,82 \pm 0,41$ дптр, астигматический компонент рефракции — $-1,71 \pm 0,11$ дптр, осевой эхобиометрический размер оси глаза — $27,8 \pm 0,21$ мм. Пациентам была выполнена бинокулярная имплантация одной из трех типов ФИОЛ, в том числе на 84 глазах — зрачковой (иридохрусталиковой) линзы «RSC-3» (Россия), 24 глазах — заднекамерной линзы (ЗКР) производства МНТК, Россия) и на 150 глазах — заднекамерной линзы «ICL S4 STAAR» (Швейцария). Срок наблюдения за пациентами составил

более 12 лет. Клиническое обследование включало: визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, эхобиометрию, а также автоматическое определение плотности эндотелиальных клеток и анализ переднего отрезка глаза (на системе «OCULUS Pentacam»). Осложнений непосредственно в процессе имплантации ФИОЛ не было отмечено. Выявленные клинические осложнения в послеоперационном периоде классифицировались как ранние (первые 7–10 сут) или поздние (более 10 сут от момента имплантации).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа ранних осложнений после имплантации ФИОЛ, представленные в табл. 1, свидетельствуют о достаточно высокой эффективности имплантации всех типов ФИОЛ, что подтверждается отсутствием ранних клинических осложнений в 76,1–90,9% случаев. При этом возникновение осложнений отмечалось в 16,6% при имплантации зрачковой линзы и в 9,1–23,9% случаев при имплантации заднекамерных линз.

Дальнейший углубленный анализ показал, что ведущую роль в ранних послеоперационных осложнениях занимает повышение внутриглазного давления (ВГД), которое, как правило, отмечалось в 1-е сутки после операции. При этом важно подчеркнуть, что по результатам биомикроскопического обследования в передней камере не было обнаружено остатков вискоэластика и (или) распыления пигмента на поверхностях ФИОЛ, радужной оболочки и эндотелии роговицы, что определяет связь повышения ВГД с раздражением цилиарных отростков гаптикой ФИОЛ. Указанное осложнение успешно купирова-

лось инстилляцией гипотензивных препаратов (как правило, β -блокаторов). Воспалительная реакция биомикроскопически проявлялась феноменом «серого тиндаля» в передней камере и единичными серовато-белыми нитями фибрина в области зрачка на фоне легкого раздражения глазного яблока. С нашей точки зрения, изложенная клиническая картина характерна для асептического воспаления и, по-видимому, связана с особенностью иммунного ответа пациента. Для лечения воспалительной реакции применяли комплексную медикаментозную терапию (дексметазон, антибиотики, диклофенак, мидриатики), позволяющую полностью купировать указанные симптомы в первые 3 сут. Возникновение зрачкового блока (вследствие закрытия колобомы пигментным листком радужки) требовало для снижения ВГД проведения комплекса неотложных мероприятий: инстилляции ингибитора карбоангидразы однократно и комбинированных препаратов (миотик + β -блокатор) в течение 1 ч с интервалом 15 мин, однократного приема ацетазоламида с последующим YAG-лазерным рассечением пигментного листка радужной оболочки.

Результаты анализа поздних осложнений после имплантации ФИОЛ, представленные в табл. 2, свидетельствуют об отсутствии поздних клинических осложнений в 64,3–78,7% случаев. Осложнения отмечены в 35,7% случаев при имплантации зрачковой линзы и в 21,3–25,0% — при имплантации заднекамерных линз.

Дальнейший углубленный анализ показал, что ведущим поздним послеоперационным осложнением являлось развитие передней субкапсулярной катаракты (рис. 1, 2), которая в среднем по всей группе отмечалась в 17,2% случаев.

При этом, несмотря на наибольшую (25%) частоту возникновения катаракты при имплантации заднекамерной модели отечественного производства, срок ее возникновения составил в среднем $9,4 \pm 0,6$ года. Катаракта при имплантации зрачковой и заднекамерной ИОЛ «ICL S4 STAAR» отмечалась со сопоставимой частотой (11,9 и 14,6% соответственно), однако время ее возникновения существенно различалось ($6,8 \pm 0,8$ и $1,3 \pm 0,4$ года). Выявленные различия были рассмотрены нами с позиций морфологической оценки передней капсулы хрусталика. Установлено, что пролонгированное ношение ФИОЛ сопровождается морфологическими изменениями в базальной мембране и эпителиальном монослое передней капсулы хрусталика. Наиболее характерные изменения отмечаются при имплантации плотно контактирующих с передней капсулой иридохрусталиковых (зрачковых) ФИОЛ, что выражается в непосредственном повреждении апикальной поверхности и структуры базальной мембраны, вакуольной дистрофии и отеке передней капсулы хрусталика. Длительное ношение заднекамерных ФИОЛ отличается также развитием выраженных

Таблица 1. Клинические проявления и частота ранних осложнений после имплантации различных видов ФИОЛ (% от общего числа наблюдений)

Клинические проявления осложнения	Тип ФИОЛ		
	RSC-3	ЗК (Россия)	ICL S4 STAAR
Повышение ВГД	14,3	9,1	20,0
Воспалительная реакция	—	—	2,6
Зрачковый блок	2,3	—	1,3

Таблица 2. Клинические проявления и частота поздних осложнений после имплантации различных видов ФИОЛ (% от общего числа наблюдений)

Клинические проявления осложнения	Тип ФИОЛ		
	RSC-3	ЗК (Россия)	ICLS4 STAAR
Вторичная глаукома	—	—	2,7
Дислокация ФИОЛ	11,9	—	1,3
Передняя субкапсулярная катаракта	11,9	25,0	14,6
Синдром пигментной дисперсии	4,8	—	2,7
Эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы	7,1	—	—

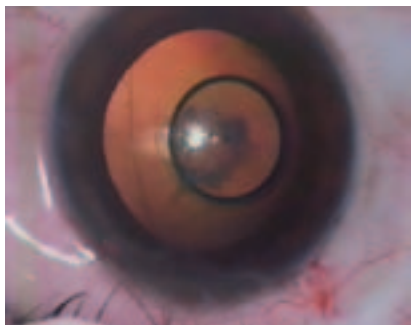


Рис. 1. Передняя субкапсулярная катаракта, возникшая после имплантации зрачковой ФИОЛ.

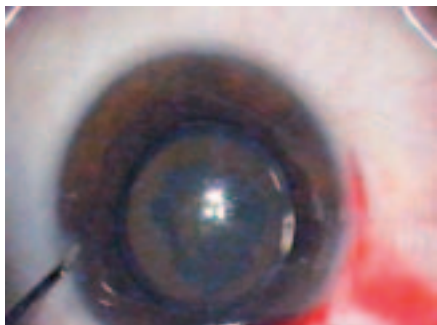


Рис. 2. Передняя субкапсулярная катаракта, возникшая после имплантации заднекамерной ФИОЛ.

нарушений обменных процессов и структурных изменений в передней капсуле хрусталика, которые характеризуются более острым развитием и могут быть частично связаны с возрастными изменениями хрусталика [1].

Рассматривая другие клинические проявления поздних осложнений, следует отметить, что возникновение эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы отмечалось только после имплантации зрачковой модели (RSC-3) отечественного производства, что, по нашему мнению, обусловлено токсическим действием материала ФИОЛ. Синдром пигментной дисперсии проявлялся распылением пигмента по передней поверхности радужки и эндотелию роговицы. При этом, несмотря на сходную клиническую картину, время появления симптомов применительно к различным типам линз существенно различалось. В частности, после имплантации зрачковой ФИОЛ распыление пигмента наблюдалось уже в 1-й месяц. Гониоскопически угол передней камеры имел широкий профиль, третью степень открытия, шлеммов канал был равномерно пигментирован на 360°, за его пределами пигмента не было. Уровень ВГД был в пределах нормы, что позволило не применять стандартную гипотензивную терапию. После имплантации заднекамерной ФИОЛ распыление пигмента появилось лишь через 3 года. При гониоскопии угол передней камеры был среднего профиля, второй степени открытия с аналогичной пигментацией. ВГД также не превышало норму. В обоих случаях с учетом требуемого уровня ВГД и отсутствия тенденции к усилению распыления пигмента пациенту назначалось динамическое (1 раз в 3 мес) наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературы [3, 7, 8] указывает на ряд возможных осложнений при имплантации ФИОЛ (потеря эндотелиальных клеток роговицы, овализация зрачка и деформация радужки, оптические паразитарные феномены, дисперсия пигмента и отложения на линзе, отслойка сетчатки), которые не были выявлены в настоящем исследовании. Сопоставительный анализ основных клинических ослож-

нений при имплантации ФИОЛ, выявленных в настоящей работе и других исследованиях, указывает на снижение частоты возникновения воспалительной реакции (2,6% по сравнению с 8,7% [9]) и повышения ВГД (9,1–20% по сравнению с 12,4–26,8% [5] в зависимости от типа линзы). Результаты настоящей работы подтверждают высказанный в литературе тезис о снижении частоты возникновения осложнений, вызванных имплантацией ФИОЛ, и их клинических

проявлений, что связано с усовершенствованием как материала линзы, так и хирургической техники ее имплантации [2, 4, 6, 8].

Основным неблагоприятным воздействием ФИОЛ практически всеми авторами признается формирование катаракты. В связи с этим в литературе указывается, что при имплантации линз переднекамерной фиксации частота развития катаракты в течение первых 3 лет не превышает 2,6%, при имплантации линз с фиксацией на радужке — 2,2% [7]. Особое место занимают линзы с фиксацией в задней камере, при имплантации которых основное значение придается контакту передней поверхности хрусталика и задней поверхности линзы в покое или при аккомодации. Частота возникновения катаракты в этом случае возможна у 8,6% пациентов при диспансерном наблюдении в течение 2 лет [6]. Проведенные нами исследования в целом подтвердили указанные данные, относящиеся к имплантации заднекамерной ФИОЛ «ICL S4 STAAR» (14,6% в течение $1,3 \pm 0,4$ года), применительно к другим типам линз продолжительность катарактогенеза была существенно больше (6,8–9,4 года).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическая коррекция высоких степеней миопии с использованием ФИОЛ сопровождается возникновением характерных клинических осложнений, частота и выраженность которых зависят от параметров материала и локализации линзы в глазу. Комплексный анализ результатов настоящей работы и данных литературы указывает на тенденцию к снижению вероятности возникновения осложнений, что связано с усовершенствованием как материала линзы, так и хирургической техники ее имплантации.

Литература

1. Коновалов М.Е., Молокотин Е.М. Гистологические особенности передней капсулы хрусталика с субкапсулярной катарактой, вызванной факичными интраокулярными линзами // Катарактальная и рефракционная хирургия. 2012. Т. 12. №2. С. 24–27.
2. Alleman N., Chamon W., Tanaka H.M. et al. Myopic angle-supported intraocular lenses; two year follow up // Ophthalmology. 2010. V. 107. N 8. P. 1549–1554.

3. *Bühren J., Kohnen T.* Anwendung der wellenfrontanalyse in klinik und wissenschaft vom irregulären astigmatismus zu aberrationen hoher ordnung // *Ophthalmologe*. 2007. V. 104. N 7. P. 1007–1008.
4. *Chen L.-J., Chang Y.-J., Kuo J.C. et al.* Metaanalysis of cataract development after phakic intraocular lens surgery // *J Cataract Refract Surg*. 2008. V. 34. N 10. P. 1181–1200.
5. *Kodjikian L., Gain P., Donate D. et al.* Malignant glaucoma induced by a phakic posterior chamber intraocular lens for myopia // *J Cataract Refract Surg*. 2002. V. 28. N 12. P. 2217–2221.
6. *Koivula A., Kudelberg M.* Optical coherence tomography of the anterior segment in eyes with phakic refractive lenses // *Ophthalmology*. 2007. V. 114. N 11. P. 2031–2037.
7. *Maroccos R., Vaz F., Marinho A. et al.* Blendempfindlichkeit und halos nach phakic IOL – operation zur behandlung einer hohen myopie // *Ophthalmologe*. 2001. V. 98. N 11. P. 1055–1059.
8. *Menezo J.L., Avino J.A., Cisneros A. et al.* // Iris claw phakic intraocular lens for high myopia // *J Refract Surg*. 2007. V. 13. N 4. P. 545–555.
9. *Perez-Santonja J.J., Jimenez-Alfaro I., Zato M.A.* Surgical correlation of severe myopia with an angle-supported phakic intraocular lens // *J Cataract Refract Surg*. 2000. V. 26. N 12. P. 1288–1302.

A clinical analysis of complications of implantations of various types of phakic intraocular lenses

M.E. Konovalov, E.M. Molokotin

Konovalov's Ophthalmologic Center, Moscow
 zenina@konovalov-eye-center.ru

We followed up 129 patients (258 eyes) with high myopia who underwent binocular implantation of three types of phakic intraocular lenses: a pupillary lens (RSC-3, Russia), a posterior chamber lens by MNTK (Russia), and a posterior chamber lens ICL S4 STAAR (Switzerland). Early complications (up to 10 days) were found to develop in 16.6% of cases if a pupillary lens was used and in 9.1% to 23.9% of cases for the posterior chamber lenses. Late complications were noted in 35.7% of cases with the pupillary lens and in 21.3% to 25.0% of cases for posterior chamber lenses. The incidence and severity of complications depends on the properties of the material used and lens localization. A decreasing tendency of the development of complications was noted, which is accounted for by the improvement of lens material, and the surgical technique of implantation.

Key words: myopia, phakic intraocular lenses.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:15–18

ЗИРГАН®

Ганцикловир 1,5 мг/г

Противовирусный глазной гель

Для лечения поверхностных форм герпетических кератитов

- Избирательно воздействует на пораженные вирусом клетки ¹
- Высоко эффективен при поверхностных формах герпетических кератитов ^{2,3}
- Менее токсичен по сравнению с предшествующими нуклеозидными противовирусными препаратами ²
- Хорошо переносится пациентами ^{2,3}



Santen

Московское представительство «АО Сантэн»
119049, Москва, ул. Мытная, д. 1, офис 13.
Тел. (499) 230 0288, факс (499) 230 1075
www.santen.ru

Литература: 1. ЗИРГАН®. Инструкция по медицинскому применению. 2011. 2. Colin J. Ganciclovir ophthalmic gel, 0.15%: a valuable tool for treating ocular herpes. Clin Ophthalmol. 2007 Dec;1(4):441-53.
3. Noh HJ et al. Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study. Br J Ophthalmol 1994; 78: 140-143.
Рег. удостоверение № ПБ-000968 от 18.10.2011. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Ассоциации нарушений функциональной активности сетчатки, метаболических и гемодинамических изменений у больных сахарным диабетом без признаков ретинопатии

В.В. Нероев, А.А. Колчин, М.В. Зуева, Т.Н. Киселева, М.А. Лесенко, И.В. Цапенко, М.В. Рябина, Т.В. Кравцова

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

Исследовались ассоциации нарушений функции нейронов сетчатки и глио-нейрональных взаимодействий с метаболическими и гемодинамическими изменениями у больных сахарным диабетом (СД) II типа без признаков диабетической ретинопатии (ДР). Выполняли биохимические исследования крови, доплерографические исследования кровотока в сосудах глаза, регистрировали фотопическую и скотопическую ритмическую электроретинограмму (РЭРГ) в спектре частот от 8,3 до 30 Гц с расчетом глиальных индексов. Обнаружена достоверная корреляция между конечной диастолической скоростью (V_{diast}), индексом периферического сопротивления в центральной артерии сетчатки (ЦАС) и уровнем инсулина ($r=0,64$), концентрацией С-пептида в сыворотке крови ($r=0,60$) и индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR) ($r=0,65$). Результаты свидетельствуют о статистически значимой взаимосвязи между основными показателями гемодинамики в сосудах сетчатки и хориоидеи и физиологическими эффектами инсулина, приводящими к метаболическим нарушениям. Показана корреляция нарушений кровотока в системе ЦАС и задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА) с амплитудой низкочастотной РЭРГ и глиальным индексом для 8,3 Гц-РЭРГ. Таким образом, признаки дефицита кровотока в ЦАС и ЗКЦА при СД без изменений на глазном дне ассоциировались с ранней альтерацией функции палочковых фоторецепторов и взаимоотношений мюллеровской глии и палочек.

Ключевые слова: сахарный диабет без ретинопатии, гемодинамика глаза, доплерография, метаболические нарушения, ритмическая ЭРГ, глиальный индекс, фоторецепторы, биполярные клетки, клетки Мюллера.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:20–25

Причины и закономерности изменений глазного кровотока на разных стадиях диабетической ретинопатии (ДР) до сих пор до конца не выяснены [3, 4, 9, 12, 29]. В 1975 г. впервые Е. Kohnen и соавт. [16] показали увеличение скорости ретинального кровотока у пациентов без ДР и с непролиферативной ДР (НПДР) в отличие от препролиферативной (ППДР или НПДР тяжелой степени) и пролиферативной стадий (ПДР). В последние годы результаты доплеровских методов исследований в большинстве представленных публикаций свидетельствуют о взаимосвязи между снижением показателей скорости кровотока в ЦАС и признаками прогрессирования

ДР [12, 14, 22]. Учитывая тесное взаимодействие нейральной и сосудистой систем [11], связанные с нарушением метаболизма изменения гемодинамики сетчатки, а также ретинальная ишемия и гипоксия неизбежно вызывают изменение ее функциональной активности [5, 6].

Влияние СД на функцию сетчатки многофакторное, и многие авторы отмечают важную роль нейродегенерации, глиальной дисфункции и воспаления в патогенезе ДР и потере зрительных функций [8, 21, 28]. При ДР описаны изменения практически во всех клеточных типах сетчатки. Известно, что СД вызывает ослабление функции наружной сетчатки,

что проявляется в замедлении темновой адаптации и снижении световой чувствительности, изменении осцилляторных потенциалов, а-волны общей ЭРГ, мультифокальной ЭРГ [10, 13, 25–27], а также дисфункцию внутренней сетчатки и связанные с ней изменения полей зрения, нарушение контрастной чувствительности и цветового зрения; доказана дегенерация клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ), атрофия слоя ганглиозных клеток, внутреннего ядерного и внутреннего плексиформного слоев сетчатки больных СД [15, 19].

Известно, что различные клеточные типы нейроглии сетчатки по-разному реагируют на метаболические изменения при СД. Еще при отсутствии офтальмоскопически видимых изменений на глазном дне происходит гиперплазия клеток Мюллера, которой предшествует возрастание экспрессии глиального фибриллярного кислого белка (GFAP), происходят активация микроглии и регресс астроцитов [24]. До настоящего времени не определен спектр всех изменений нейроглии сетчатки при СД. Однако установлено, что нарушения различных функций нейроглии в значительной степени способствуют развитию ДР [11, 23]. Отношения между нейронами и глиальными клетками и в ткани мозга, и в сетчатке представляют собой тесный функциональный симбиоз [2]. Один класс клеток не может правильно функционировать без другого. Метаболическая поддержка, оказываемая клетками Мюллера и астроцитами в сетчатке, важна для обеспечения нормальной активности нейронов и является важным звеном в механизме васкуляризации сетчатки. При СД резко ослаблено преобразование глутамата в глутамин в клетках Мюллера [20]. Поэтому глутамат накапливается в межклеточном пространстве, что приводит к поражению нейронов механизмом глутаматной эксайтотоксичности и нарушению регуляции нормальной синаптической передачи. Таким образом, дисфункция в различных элементах глио-нейронального симбиоза в сетчатке неизбежно приведет к изменению зрительных функций. Поэтому повышение знаний о закономерностях взаимодействия нейронов и глиальных клеток, а также корреляции функции и гемодинамики сетчатки в обычных физиологических условиях и при СД необходимо для более полного понимания функции здоровой сетчатки и механизмов ее нарушений при СД. Электрофизиологические изменения выявляются до появления видимых офтальмоскопически повреждений [13, 25, 27]. Знание этих изменений может улучшить понимание патофизиологии ДР, а также стать основой для разработки скрининговых тестов для больных СД без признаков ДР.

ЦЕЛЬ данной работы — определить нарушение функции нейронов сетчатки и глио-нейрональных взаимоотношений у больных СД без признаков ДР и их ассоциацию с показателями, характеризующими метаболические и гемодинамические изменения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 15 больных СД II типа без ДР (НДР) (10 женщин, 5 мужчин, возраст $63 \pm 6,3$ года). Длительность СД — $6 \pm 3,5$ года, максимально скорректированная острота зрения $0,85 \pm 1,5$. Группу контроля составили 40 лиц той же возрастной группы без сердечно-сосудистой патологии и СД.

Выполняли биохимические исследования крови, исследование гемодинамики в сосудах глаза и электроретинографические исследования сетчатки. Основными из биохимических показателей крови являлись гликированный гемоглобин и липидный профиль. Для оценки кровотока в сосудах глазного яблока и ретробульбарного пространства применяли цветное доплеровское картирование (ЦДК) и импульсно-волновую доплерографию при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора VOLUSON 730 Pro с использованием линейного датчика SP 10-16 МГц. ЦДК использовали для визуализации кровотока в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). В этих сосудах регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) и определяли количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}) и индекс резистентности или периферического сопротивления (RI).

Регистрировали ритмическую ЭРГ (РЭРГ) в спектре частот по протоколу, разработанному в условиях темновой и световой адаптации на мелькания с частотой 8,3, 10, 12, 24 и 30 Гц с помощью системы RETiport/scan-21 Science («Roland Consult», Германия) [1]. Рассчитывали глиальные индексы K_g как отношение амплитуды стандартной палочковой или колбочковой ЭРГ к амплитуде соответственно скотопической или фотопической РЭРГ для каждой частоты стимуляции.

Статистический анализ проводили с помощью программ Microsoft Excel и SPSS. Анализ статистической взаимосвязи между параметрами проводился методом расчета корреляций по Пирсону. Различия между средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с НДР отмечено недостоверное увеличение показателей V_{syst} и V_{diast} кровотока в ГА по сравнению с нормой. Наиболее значительные изменения кровотока отмечены в системе ЦАС и ЗКЦА. В ЦАС регистрировали снижение V_{diast} почти в 2 раза по сравнению с нормой (рис. 1) и увеличение RI в среднем до 0,83 (в группе контроля RI составил $0,69 \pm 0,05$). Обнаружено значительное увеличение разницы между средними показателями V_{syst} и V_{diast} , которое определяло повышение RI. Аналогичные изменения гемодинамических показателей

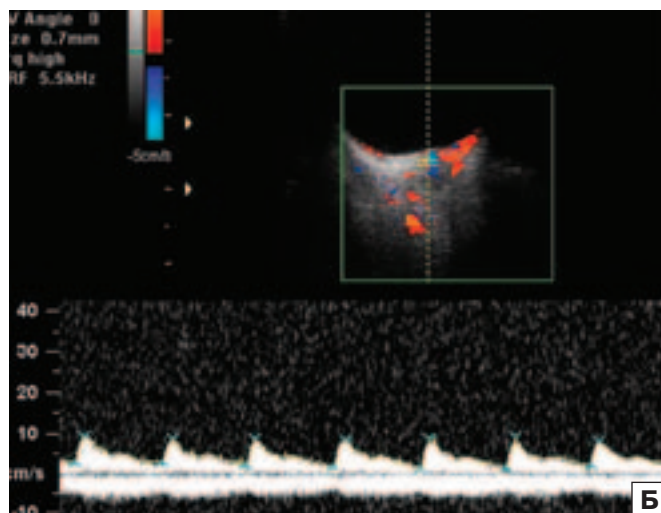
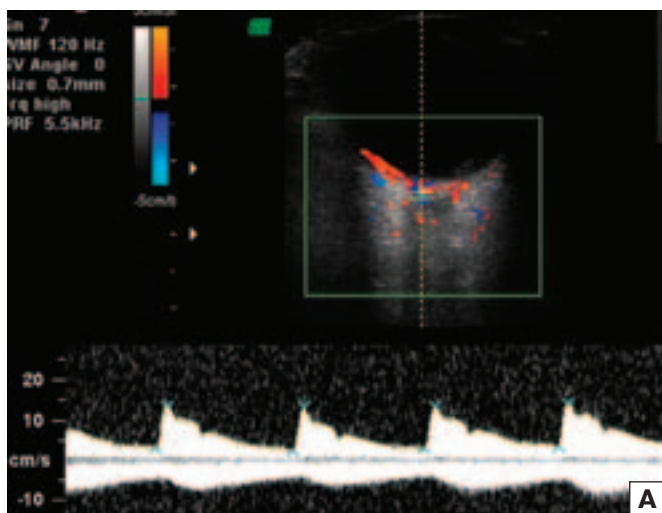


Рис. 1. Спектр доплеровского сдвига частот кровотока в ЦАС (выше изолинии) и ЦВС (ниже изолинии). А – в норме ($V_{syst}=15,2$ см/с; $V_{diast}=3,6$ см/с; $RI=0,74$); Б – у пациента с сахарным диабетом ($V_{syst}=10,1$ см/с; $V_{diast}=2,1$ см/с; $RI=0,80$).

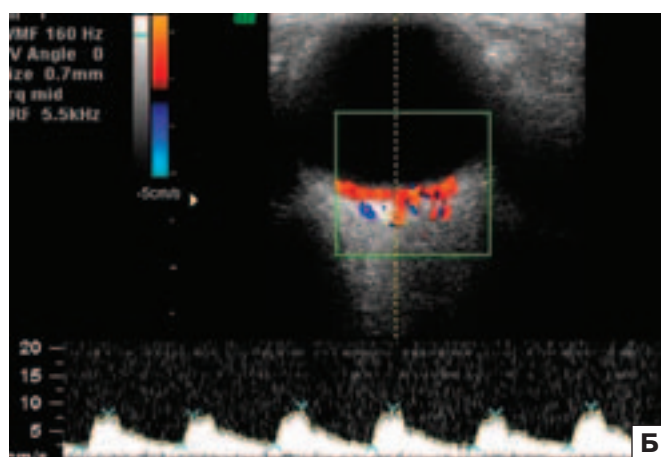
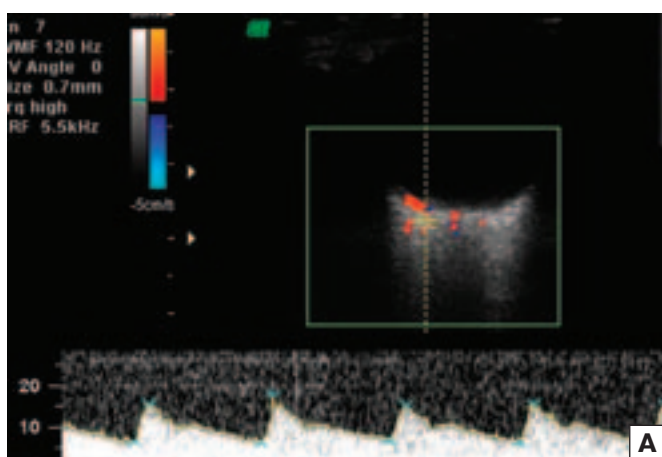


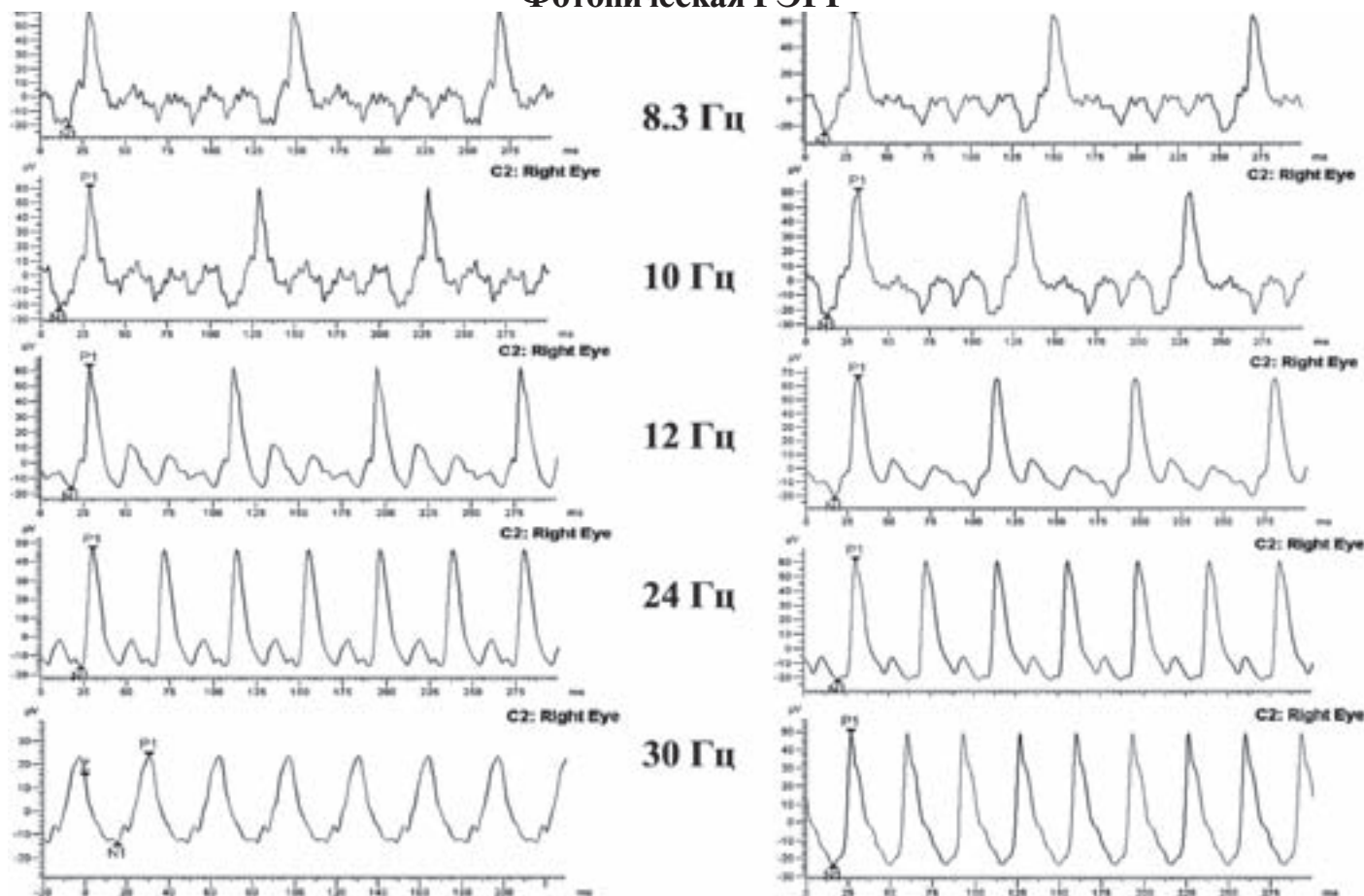
Рис. 2. Спектр доплеровского сдвига частот кровотока в ЗКЦА. А – в норме ($V_{syst}=16,4$ см/с; $V_{diast}=6,3$ см/с; $RI=0,64$); Б – у пациента с сахарным диабетом ($V_{syst}=9,8$ см/с; $V_{diast}=2,3$ см/с; $RI=0,78$).

имели место при исследовании кровотока в ЗКЦА (рис. 2), что свидетельствовало о нарушении кровообращения в системе ЦАС и ЗКЦА, значительном повышении дистальной вазорезистентности и дефиците кровотока в сосудах оболочек глаза. Показана достоверная корреляция между показателями V_{diast} , RI в ЦАС и уровнем инсулина ($r=0,64$), концентрацией С-пептида в сыворотке крови ($r=0,60$) и индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR) ($r=0,65$). Коэффициенты корреляции между V_{diast} , RI в ЗКЦА и уровнем инсулина, концентрацией С-пептида в сыворотке крови и индексом НОМА-IR составили 0,59; 0,56; 0,59 соответственно. Полученные нами результаты могут свидетельствовать о статистически значимой взаимосвязи между основными показателями гемодинамики в сосудах сетчатки и хориоидеи и физиологическими эффектами инсулина, приводящими к метаболическим нарушениям. Нарушение кровотока в системе ЦАС, ЗКЦА ассоциировано с высокой степенью инсулинорезистентности.

Амплитуда низкочастотной РЭРГ на 8,3, 10 и 12 Гц, записанной в условиях световой и темно-

вой адаптации, снижалась более чем в 60% случаев и в среднем составляла 74% от нормы (от 69 до 80% для разной частоты стимуляции) (рис. 3, 4, А). Амплитуда фотопической РЭРГ на 24 и 30 Гц практически не отличалась от контрольных значений (рис. 3, 4, Б). Однако резко возрастала скотопическая высокочастотная РЭРГ: до $155,5 \pm 15,3$ и $319,9 \pm 21,4\%$ от средней нормы для 24 и 30 Гц соответственно. В ритмическом ответе сетчатки на 24 Гц доминирует вклад активности биполярных клеток [17, 30], в то время как низкочастотную РЭРГ (8,3–10 Гц) генерируют, главным образом, фоторецепторы. Таким образом, наши данные свидетельствуют о резкой гиперреакции биполярных клеток в глазах с отсутствием диабетических изменений на глазном дне, которая может отражать дефицит кровотока в системе ЦАС. У больных СД без признаков ретинопатии на глазном дне также обнаружено угнетение скотопических глиальных индексов Кг, рассчитанных для РЭРГ на 24 и 30 Гц (рис. 5), возможно, связанное с высокой чувствительностью клеток Мюллера к ишемии [7]. Следует, однако, отметить, что анализ корреляций

Фотопическая РЭРГ



Скотопическая РЭРГ

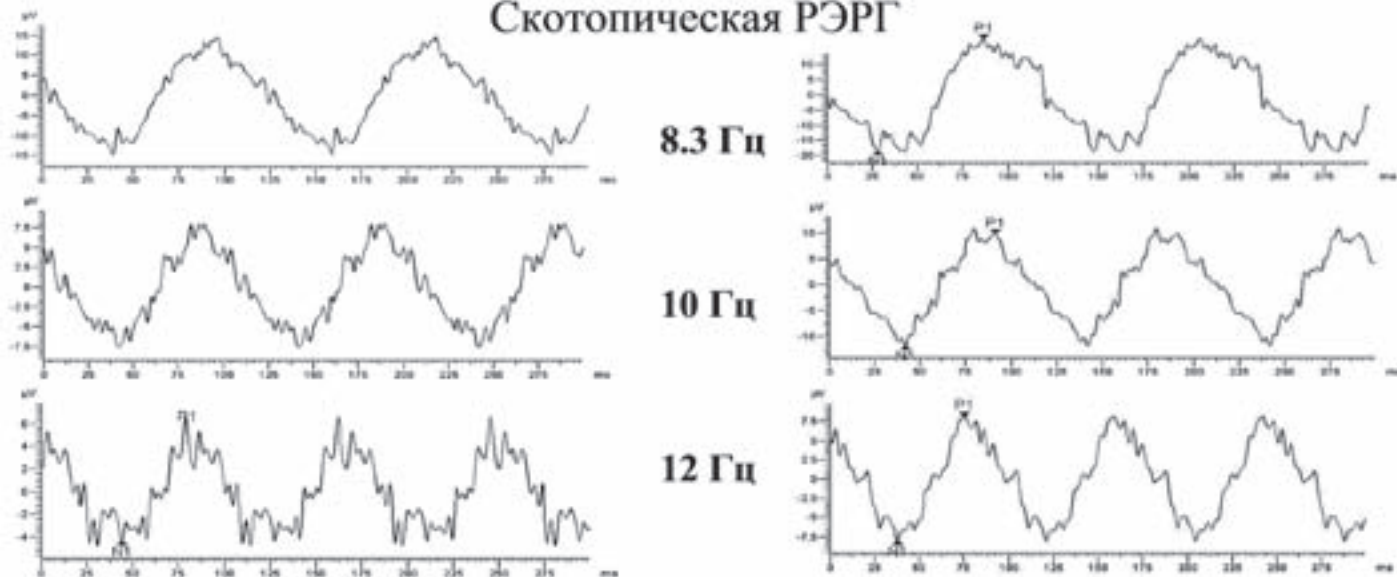


Рис. 3. Ритмическая ЭРГ у больного СД без признаков ретинопатии (слева) и в группе контроля (справа).

между показателями ЭРГ и регионарного глазного кровотока показал наличие достоверной корреляционной взаимосвязи средней силы между V_{diast} и RI в ЗКЦА и глиальным индексом K_g только для РЭРГ на 8,3 Гц ($r=0,54$), которая генерируется палочковыми фоторецепторами. Достоверная корреляция выявлена также между амплитудой РЭРГ на 10 Гц

и V_{diast} в ЦАС и ЗКЦА ($r=0,51$ и $r=0,50$ соответственно), но не для РЭРГ на 24 Гц и выше.

В данной работе у больных СД с НДР нами показана корреляция нарушений кровотока в системе ЦАС и ЗКЦА с функцией палочек и альтерацией взаимоотношений мюллеровской глии и палочек, несмотря на то, что глио-нейрональные взаимодействия

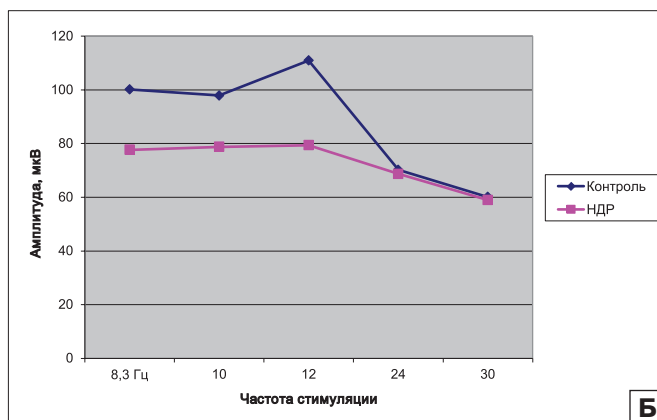
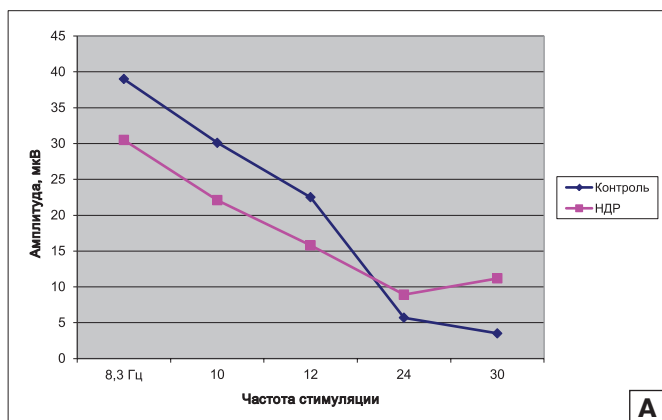


Рис. 4. Скотопическая (А) и фотопическая (Б) ритмическая ЭРГ в норме и в глазах с НДР.

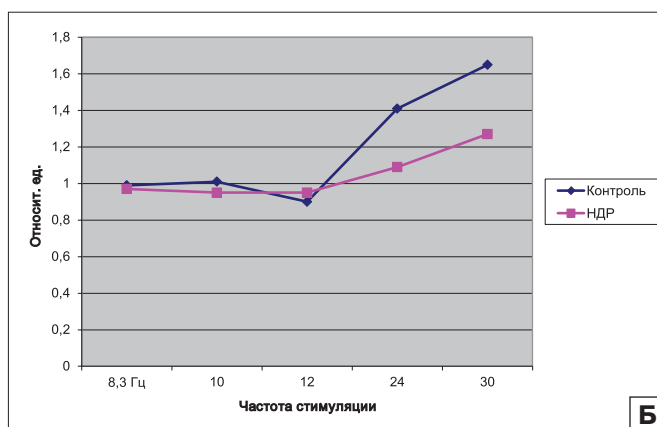
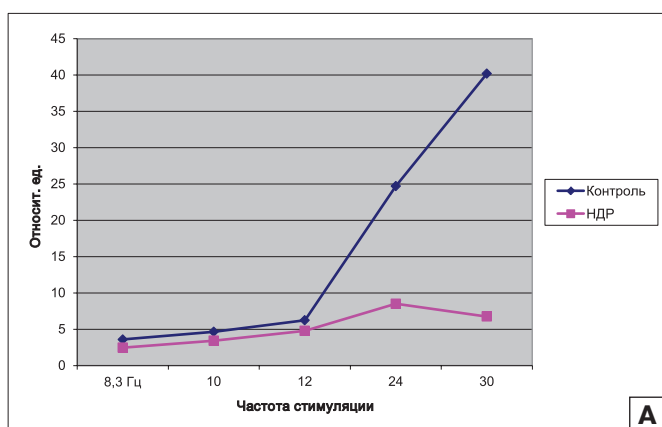


Рис. 5. Скотопические (А) и фотопические (Б) глиальные индексы в норме и при НДР.

для палочковых биполяров в сетчатке больных НДР изменялись гораздо значительно, чем для взаимоотношения клеток Мюллера и палочковых фоторецепторов. Это значит, что при СД без признаков ДР развиваются ранние изменения функции наружной сетчатки, связанные с дефицитом, главным образом, хориоидального кровообращения. Кроме того, известно, что уже на ранней стадии СД без признаков ДР нарушена функция глутаматного транспортера в клетках Мюллера механизмом окислительного стресса [18, 23]. Дисфункция глутаматного транспортера, нарушающая удаление глутамата из внеклеточного пространства, играет решающую роль в срыве гомеостаза глутамата в диабетической сетчатке [20]. По-видимому, этот факт может быть одной из главных причин нарушения метаболического симбиоза клеток Мюллера и палочковых биполярных клеток и нарушения метаболического симбиоза клеток Мюллера и палочковых биполярных клеток и их функции еще до манифестации изменений на глазном дне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеется статистически значимая взаимосвязь между основными показателями гемодинамики в сосудах сетчатки и хориоидеи и физиологическими эффектами инсулина, приводящими к метаболическим

нарушениям. При СД без изменений на глазном дне выявляется нарушение функции наружной сетчатки, которое ассоциируется с дефицитом хориоидального кровообращения. Признаки дефицита кровотока в ЦАС и ЗКЦА коррелируют с изменениями функции палочек и альтерацией взаимоотношений клеток Мюллера и палочковых фоторецепторов. Установлена гиперреакция биполярных клеток, однако изменения глио-нейрональных взаимодействий в интерфейсе «палочковые биполярные клетки/клетки Мюллера» не коррелируют с изменением гемодинамики сетчатки.

Литература

1. Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В. и др. Топографическая диагностика нарушений ретиальной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот // Российский офтальмологический журнал. 2008. № 2. С. 18–22.
2. Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональная организация клеток Мюллера: роль в развитии и патологии сетчатки // Клиническая физиология зрения. Очерки / Под ред. Шамшиновой А.М. М.: Научно-медицинская фирма МБН. 2006. С. 128–191.
3. Колчин А.А., Киселева Т.Н., Зуева М.В., Рябина М.В. Глазной кровоток и его изменения у больных сахарным диабетом // Вестник офтальмологии. 2012. Т. 128. № 2. С. 60–65.
4. Мазурина Н.К., Сдобникова С.В. Роль гипергликемии в гемодинамических нарушениях сетчатки // Вестник офтальмолога. 2004. V. 6. Р. 46–49.

5. *Нероев В.В., Зуева М.В., Каламкаргов Г.Р.* Молекулярные механизмы ретиальной ишемии // Вестник офтальмологии. 2010. Т. 126. № 3. С. 59–62.
6. *Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др.* Ишемические аспекты патогенеза заболеваний сетчатки // Российский офтальмологический журнал. 2010. Т. 3. № 1. С. 42–49.
7. *Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др.* Функциональная диагностика ретиальной ишемии. Сообщение 1. Реакция клеток Мюллера на ранних стадиях диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. 2004. № 6. С. 11–13.
8. *Barber A.J.* A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2003. V. 27. P. 283–290.
9. *Blair N.P., Fekke G.T., Morales-Stoppello J. et al.* Prolongation of the retinal mean circulation time in diabetes // Arch. Ophthalmol. 1982. V. 100. P. 764–768.
10. *Bresnick G.H.* Diabetic Retinopathy Viewed as a Neurosensory Disorder // Arch. Ophthalmol. 1986. V. 104. N 7. P. 989–990.
11. *Feit-Leichman R.A., Kinouchi R., Takeda M. et al.* Vascular damage in a mouse model of diabetic retinopathy: relation to neuronal and glial changes // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005. V. 46. N 11. P. 4281–4287.
12. *Gracner T.* Ocular blood flow velocity determined by color doppler imaging in diabetic retinopathy // Ophthalmologica. 2004. V. 218. P. 237–242.
13. *Juen S., Kieselbach G.F.* Electrophysiological changes in juvenile diabetics without retinopathy // Arch. Ophthalmol. 1990. V. 108. P. 372–375.
14. *Kawagishi T., Nishizawa Y., Emoto M. et al.* Impaired retinal artery blood flow in IDDM patients before clinical manifestations of diabetic retinopathy // Diabetes Care. 1995. V. 18. P. 1544–1549.
15. *Kern T.S., Barber A.J.* Retinal ganglion cells in diabetes // J. Physiol. 2008. V. 586. N 18. P. 4401–4408.
16. *Kohner E.M., Hamilton A.M., Saunders S.J. et al.* The retinal blood flow in diabetes // Diabetologia. 1975. V. 11. N 1. P. 27–33.
17. *Kondo M., Sieving P.* Primate photopic sine-wave flicker ERG: vector modelling analysis of component origins using glutamate analogues // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001. V. 42. P. 305–312.
18. *Li Q., Puro D.G.* Diabetes-induced dysfunction of the glutamate transporter in retinal Muller cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002. V. 43. P. 3109–3116.
19. *Lieth E., Gardner T.W., Barber A.J., Antonetti D.A.* Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes // Clin. Exp. Ophthalmol. 2000. V. 28. P. 3–8.
20. *Lieth E., LaNoue K.F., Antonetti D.A., Ratz M.* Diabetes reduces glutamate oxidation and glutamine synthesis in the retina // Exp. Eye Res. 2000. V. 70. P. 723–730.
21. *Limb G.A., Jayaram H.* Regulatory and pathogenic roles of Muller glial cells in retinal neovascular processes and their potential for retinal regeneration // Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy. Front Diabetes. Hammes H.-P., Porta M. eds. Basel: Karger. 2010. V. 20. P. 98–108.
22. *Mendivil A., Cuartero V., Mendivil M.P.* Ocular blood flow velocities in patients with proliferative diabetic retinopathy and healthy volunteers: A prospective study // Br. J. Ophthalmol. 1995. V. 79. P. 413–416.
23. *Puro D.G.* Diabetes-induced dysfunction of retinal Muller cells // Trans. Amer. Ophthalmol. Soc. 2002. V. 100. P. 339–352.
24. *Rungger-Brindle E., Dosso A.A., Leuenberger P.M.* Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. V. 41. N 7. P. 1971–1980.
25. *Sakai H., Tani Y., Shirasawa E. et al.* Development of electroretinographic alterations in streptozotocin-induced diabetes in rats // Ophthalmic Res. 1995. V. 27. P. 57–63.
26. *Shimada Y., Li Y., Bearse M.A. Jr. et al.* Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol // Brit. J. Ophthalmol. 2001. V. 85. P. 414–419.
27. *Vadala M., Anastasi M., Lodato G., Cillino S.* Electroretinographic oscillatory potentials in insulin-dependent diabetes patients: A long-term follow-up // Acta Ophthalmol. Scand. 2002. V. 80. N 3. P. 305–309.
28. *Yang Y., Mao D., Chen X. et al.* Decrease in retinal neuronal cells in streptozotocin-induced diabetic mice // Molecular Vision. 2012. V. 18. P. 1411–1420.
29. *Yoshida A., Fekke G.T., Morales-Stoppello J. et al.* Retinal blood flow alterations during progression of diabetic retinopathy // Arch. Ophthalmol. 1983. V. 101. P. 225–227.
30. *Zueva M., Tsapenko I., Pak N., Vaskov S.* What does the flicker ERG reflect in rabbit retina? // Abstracts of 42nd ISCEV Symposium. 2004. USA. P. 54.

Associations of disorders of functional activity of the retina and metabolic and hemodynamic changes in diabetic patients with no signs of retinopathy

V.V. Neroev, A.A. Kolchin, M.V. Zueva, T.N. Kiseleva, M.A. Lesenko, I.V. Tsapenko, M.V. Ryabina, T.V. Kravtsova

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

The disturbance of retinal neurons' function and glio-neuronal interactions in 15 patients (63 ± 6.3 ys) with type II diabetes mellitus (DM) with no signs of DR (nonDR) were studied, as well as their associations with metabolic and hemodynamic changes. Color Doppler Imaging and pulse-wave dopplerography were conducted to visualize blood flow in the ophthalmic artery, central retinal artery (CRA), medial and lateral posterior short ciliary arteries (PSCA). Photopic and scotopic flicker ERGs (FERG) were recorded at 8.3–30 Hz flickers. A significant correlation was found between peak diastolic velocity V_{diast} , the peripheral resistance index in the CRA and insulin levels ($r = 0.64$), the concentration of C-peptide in blood serum ($r = 0.60$) and insulin resistance index (IR) ($r = 0.65$). These results point to a statistically significant relationship between the basic hemodynamics in the vessels of the retina and the choroid, and the physiological effects of insulin, leading to metabolic disturbances. A correlation was shown between blood flow disturbances in the CRA and PSCA and the amplitude of low frequency scotopic FERG and scotopic glial index for 8.3 Hz. Thus, signs of blood flow deficiency in the CRA and PSCA in DM and NDR were associated with an early alteration in the rods function and their relationship with Müller cells.

Key words: diabetes mellitus, non-DR, eye hemodynamics, dopplerography, metabolic disorders, flicker ERG, glial index, photoreceptors, bipolar and glial Müller cells.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:20–25

Контрастная острота зрения после фоторефракционных операций по коррекции аметропий. Сравнение методов ЛАСИК и ФРК (клинико-математическая модель)

А.В. Семчишен, В.А. Семчишен

Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН, г. Троицк

Целью настоящей работы явилось обсуждение оптических эффектов, связанных с различного рода нерегулярностями стромы после лазерной коррекции зрения, которые влияют на качество ретинального изображения. Определены критические значения глубин возможных шероховатостей рельефа интерфейса, начиная с которых интенсивность диффузной составляющей в рассеянном вперед световом потоке сравнивается с интенсивностью направленной составляющей, формирующей изображение на сетчатке глаза; они с учетом увеличения показателя преломления послеоперационной зоны составляют 3–4 мкм. Эти глубины соответствуют экспериментально измеренным значениям и могут влиять на контрастную чувствительность зрения. Показано, что в случае ФРК в отличие от ЛАСИК процесс резпитализации повышает оптическое качество интерфейса, и послеоперационная контрастная чувствительность достигает своего дооперационного уровня с коррекцией.

Ключевые слова: фоторефракционная хирургия, рассеяние света вперед, шероховатости зоны интерфейса, контрастная чувствительность зрения.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:26–31

Современная техника и методика фоторефракционных операций по коррекции аномалий рефракции позволяют с большой вероятностью достигать дооперационных значений остроты зрения с коррекцией в высококонтрастных фотопических условиях. Однако клинические наблюдения и данные экспериментальных исследований показывают, что после лазерных рефракционных операций, когда нет интраоперационных осложнений, аберрации высших порядков не превышают дооперационный уровень, а послеоперационная некорректированная острота зрения составляет 20/20, контрастная чувствительность, особенно в мезопических и скотопических условиях ниже, чем была до операции с коррекцией очками или контактными линзами. При этом послеоперационное восстановление контрастной чувствительности достигает базового дооперационного уровня при коррекции аметропий методом фоторефракционной кератэктомии (ФРК)

и остается ниже базового уровня при коррекции методом лазерного *in situ* кератомилеза (ЛАСИК) [15]. Значит, есть другие факторы и процессы, влияющие на контрастную чувствительность зрения, например, можно предположить, что это шероховатости поверхности операционной зоны или, как сейчас принято говорить, интерфейса. Такие шероховатости являются результатом действия механического микрокератома или лазера фемтосекундной длительности импульса при формировании роговичного лоскута, а также действия излучения эксимерного лазера, формирующего необходимый для коррекции аномалий рефракции профиль абляции роговицы. Рассеяние света происходит на шероховатостях границы двух сред с разными коэффициентами преломления. В случае ФРК это может быть граница между эпителием роговицы и слезной пленкой, а в случае ЛАСИК — между шероховатой границей интерфейса и лоскута при неплотном прилегании последнего к

стромальному ложу. Так как после операции ЛАСИК лоскут и ложе двигаются не синхронно, между ними всегда есть зазор, заполненный, вероятнее всего, внутриглазной жидкостью [8]. Оптическое качество поверхности непосредственно после проведения процедуры лазерной коррекции зрения мало отличается в случаях ФРК и ЛАСИК, а значит, рассеяние света будет примерно одинаково влиять на контрастную чувствительность зрения. Но в отличие от ЛАСИК при ФРК в процессе заживления происходит регенерация предварительно удаленного эпителия. Наша гипотеза, объясняющая разницу послеоперационной контрастной чувствительности, заключается в том, что в процессе генерации нового эпителия происходит выглаживание поверхности за счет вновь образовавшегося эпителия [17] и соответственно повышается оптическое качество границы раздела эпителия и слезной пленки.

ЦЕЛЬ работы — выяснить влияние рассеяния света при прохождении через стромальные неоднородности роговицы глаза в зоне интерфейса на послеоперационную контрастную чувствительность зрения и определить влияние процесса заживления (реэпителизации) на послеоперационную остроту зрения.

Ранее в работах [1, 11] мы оценили влияние крупных по сравнению с длиной волны света шероховатостей поверхности стромальной части роговицы глаза, образующихся в зоне интерфейса, на качество изображения на сетчатке. Было показано, что такие крупные шероховатости могут влиять на остроту зрения даже в высококонтрастных фотопических условиях. В настоящей работе получено аналитическое выражение отношения интенсивностей направленной и диффузной составляющих рассеянного света на сетчатке глаза. Рассчитаны критические значения параметров возможных шероховатостей рельефа интерфейса, начиная с которых интенсивность диффузной (рассеянной) составляющей в прошедшем через интерфейс световом потоке становится больше интенсивности направленной составляющей, формирующей изображение на сетчатке глаза. В работе также обсуждена модель реэпителизации послеоперационной шероховатой поверхности стромы роговицы глаза для случая ФРК в предположении, что локальная толщина эпителия в равновесных условиях зависит от крутизны поверхности, на которой растет эпителий [9].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе [14] на основе метода Кирхгофа развита векторная аналитическая теория преломления произвольно поляризованного светового пучка с произвольным распределением интенсивности в поперечном сечении при нормальном падении на среднюю границу диэлектрической поверхности с крупномасштабной шероховатостью. В настоящей работе рассмотрим конкретную задачу прохождения

света через шероховатую границу интерфейса роговицы глаза после коррекции зрения путем абляции стромальной части роговицы глаза излучением ArF эксимерного лазера ($\lambda=193$ нм).

Для расчетов достаточно использовать редуцированную оптическую схему человеческого глаза, когда роговица и внутриглазная линза заменяются одной линзой с фокусным расстоянием 17 мм. Шероховатую зону интерфейса условно расположим перед линзой как изображено на рис. 1. Будем полагать, что шероховатая поверхность является пространственно-однородной и статистически изотропной. При этом плотность вероятности распределения наклонов поверхности шероховатостей носит случайный характер и следует закону Гаусса.

В глазу с идеальным оптическим качеством поверхности роговицы свет, проходя через зрачок, фокусируется в точку на сетчатке в соответствии с законами дифракции. В реальном глазу при размерах зрачка более 2 мм распределение энергии в световом пятне на сетчатке определяется в основном аберрациями высших порядков [2]. На рис. 2 приведены примеры функции рассеяния изображения удаленного точечного источника света на сетчатке для различных размеров зрачка в случае идеального и реального глаза. Видно, что до размера зрачка 3,5 мм нет отличий в изображениях на сетчатке, но при дальнейшем увеличении зрачка в идеальном глазу энергия света концентрируется в меньшем пятне, подчиняясь законам дифракции, а в реальном глазу картинка из-за аберраций высших порядков становится более размытой и искаженной. Представленные оценки сделаны для радиуса зрачка 2 мм, когда аберрации еще не играют значительной роли в распределении световой энергии на сетчатке. При наличии шероховатостей на поверхностях раздела сред с разными показателями преломления часть световой энергии рассеивается, понижая контраст изображения. Для решения поставленной задачи достаточно вычислить интенсивность света в центре на сетчатке, т.е. вычислить энергию, проходящую в единицу времени через единичную площадку в окрестности произвольной точки $x=0$, $y=0$ плоскости $z=z_p=\text{const}$, расположенной в дальней зоне за шероховатой

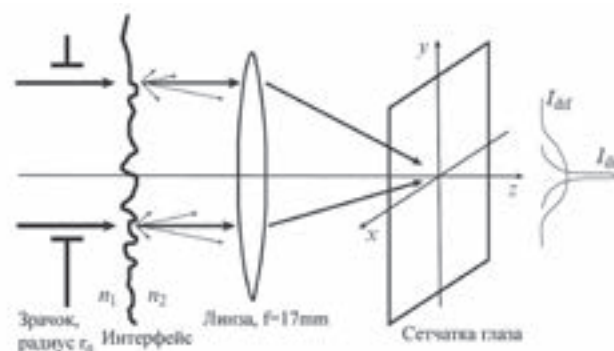


Рис. 1. Редуцированная оптическая схема глаза.

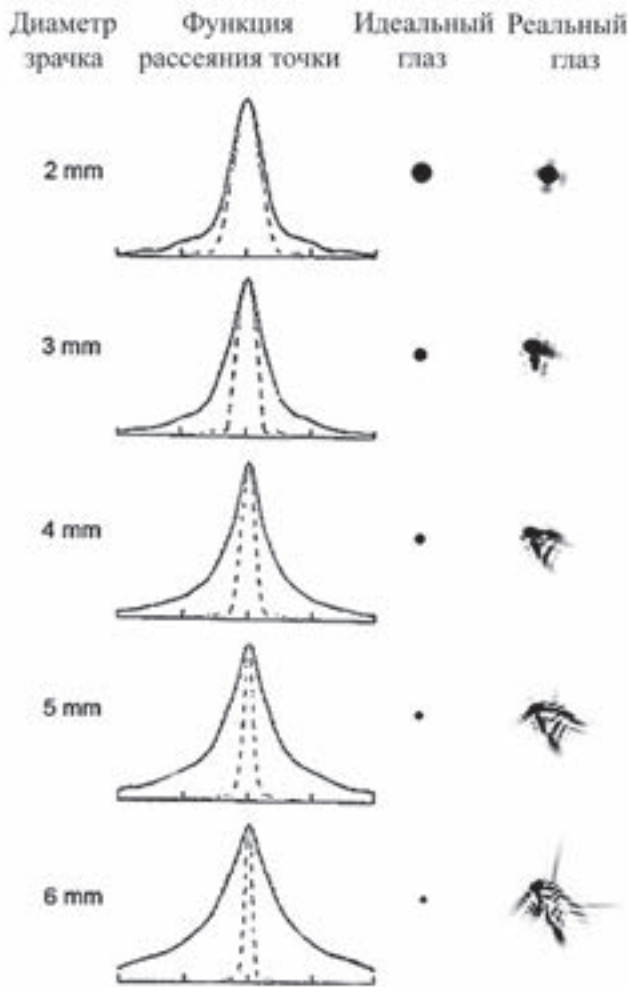


Рис. 2. Изображение удаленного точечного источника света на сетчатке глаза для разных диаметров зрачка в случаях идеального и реального глаза. Функции рассеяния: пунктирные кривые для идеального глаза, сплошные — для реального.

границей раздела сред. Распределение энергии в дальней зоне соответствует распределению энергии в фокальной плоскости линзы (см. рис. 1).

Подробное математическое описание проблемы в общем виде опубликовано нами ранее [3, 14]. Физическая природа этого оптического приближения следующая: каждая точка поверхности есть источник континуума преломленных на микрообластях с данной статистикой наклонов по законам Френеля и Снеллиуса микропучков. Микропучки, рассеянные в одном направлении, собираются глазом в определенной точке фокальной плоскости на сетчатке. Следовательно, освещенность данной точки сетчатки есть результат совместного действия микропучков, рассеянных в одном направлении от всех областей освещенной нерегулярной поверхности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Шероховатая поверхность зоны интерфейса образуется в результате совместного действия эксимерного лазерного излучения и механических или

лазерных устройств срезания лоскута роговицы глаза в случае использования метода ЛАСИК или удаления эпителия в случае ФРК. При этом часть падающей на глаз световой энергии при прохождении через шероховатую поверхность роговицы диффузно рассеивается на шероховатостях вперед и дает засветку на сетчатке, не несущую информацию об объекте. Оставшаяся часть энергии, назовем ее направленной компонентой, проходит через роговицу без рассеяния и формирует резкое изображение объекта на фоне засветки от рассеянного света. При этом распределение энергии света между диффузной и направленной компонентами, а также соотношение интенсивностей этих компонент зависят от размера шероховатостей. Шероховатости поверхности стромы, индуцированные в зоне лазерной абляции, в случае ФРК закрываются эпителием, который в той или иной степени повторяет поверхность стромы и имеет близкий показатель преломления. Рассеяние при таком методе коррекции происходит на границе между эпителием и слезной пленкой, коэффициент преломления которой порядка $n_1=1,33$. В случае ЛАСИК свет после операции проходит через шероховатые поверхности срезанного лоскута и аблированной лазерным излучением зоны стромального ложа, частично рассеиваясь на них. Пространство между лоскутом и стромальным ложем, коэффициент преломления которого до операции $n_2=1,376$, заполнено, вероятнее всего, внутриглазной жидкостью с коэффициентом преломления $n_1=1,336$.

Не вдаваясь в подробности вычислений, запишем полученные аналитические выражения для отношения интенсивностей направленной I_{dir}^{max} компоненты прошедшего через зону интерфейса света к диффузной I_{dif}^{max} в центре пучка с координатами $X=0$, $Y=0$, на сетчатке глаза для шероховатостей с размерами $h \leq \lambda$:

$$\frac{I_{dir}^{max}}{I_{dif}^{max}} = \frac{1}{8\pi^2(n_1 - n_2)^2} \left(\frac{r_0}{l_c} \right)^2 \left(\frac{h}{\lambda} \right)^{-2} \quad (1)$$

и для шероховатостей с размерами $h \geq \lambda$:

$$\frac{I_{dir}^{max}}{I_{dif}^{max}} = \frac{2\pi^2(n_1 - n_2)^2 e^{-4\pi^2(n_1 - n_2)^2 \left(\frac{h}{\lambda} \right)^2}}{1 - e^{-4\pi^2(n_1 - n_2)^2 \left(\frac{h}{\lambda} \right)^2}} \left(\frac{r_0}{l_c} \right)^2 \left(\frac{h}{\lambda} \right)^2 \quad (2)$$

где h и l_c — характерные размеры профиля шероховатостей, r_0 — радиус зрачка.

Для расчетов выберем численные значения длины корреляции и радиуса зрачка, равными $l_c=100$ мкм и $r_0=2$ мм соответственно. Анализ шероховатостей, образующихся после лазерной абляции на поверхности стромы, дает величину длины шероховатостей порядка $l_c \leq 100$ мкм. Это зависит от метода и характеристик конкретной хирургической системы, которая используется для коррекции зрения. На основании

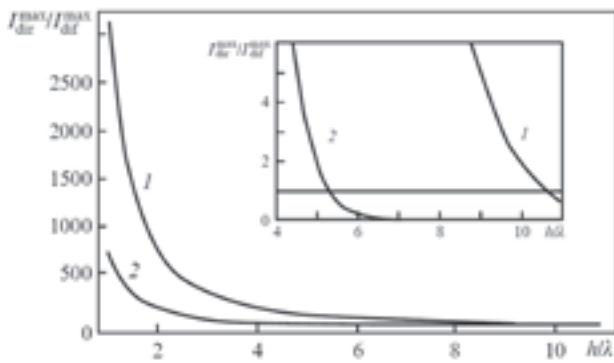


Рис. 3. Зависимости отношения максимума интенсивности света направленной компоненты I_{dir}^{max} к максимуму интенсивности рассеянной на шероховатостях зоны интерфейса I_{dif}^{max} в дальней зоне от h/λ , построенные по формулам (1) и (2) при $r_0=2$ мм, $l_c=100$ мкм, $\Delta n=0,04$ — кривая 1 и 0,08 — кривая 2. На вставке — фрагмент зависимостей в увеличенном масштабе.

Таблица 1. Глубина рельефа шероховатостей при использовании микрократеров различного типа [13]

Лазер	Глубина шероховатости на всей поверхности, мкм	
	средняя	наименьшая
Nidek MK2000	$2,6 \pm 1,5$	$1,1 \pm 1,1$
Interlase FS15	$3,1 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,6$
Interlase FS30	$2,8 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,4$
DA VINCI	$3,0 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,4$

формул (1, 2) построена представленная на рис. 3 зависимость отношения максимума интенсивности света направленной компоненты I_{dir}^{max} максимуму интенсивности рассеянной на шероховатостях диффузной компоненты I_{dif}^{max} на сетчатке глаза от отношения h/λ . На вставке обозначен фрагмент зависимости, где интенсивности сравниваются. Зависимости даны для двух значений Δn : 0,04 и 0,08. Выбор значений Δn связан с увеличением показателя преломления аблированной излучением эксимерного лазера поверхности роговицы. Как показано в работе [12], коэффициент преломления аблированной поверхности зависит от длительности облучения и может достигать значений 1, 41 при коррекции миопии выше -6D.

В табл. 1 приведены значения шероховатостей, измеренных с помощью электронного микроскопа при использовании механического микрократера (фирмы Nidek) и фемтосекундных лазеров (фирмы Intralase при 15 и 30 кГц и фирмы Davinci) [6, 13]. Как видно из представленных в табл. 1 результатов, шероховатости поверхности стромы примерно одинаковы после применения микрократера или фемтосекундных лазеров, высота шероховатостей составляет 2—3 мкм. Измерения показывают, что лазерная абляция при сканировании луча, даже при использовании Гауссова распределения энергии по сечению луча и системы слежения за движением глаза, даст дополнительные шероховатости на уровне от 2 до 4 мкм. Таким образом, мы можем смело принять высоту характерных шероховатостей стромы после проведения

операции коррекции зрения, равной 3—4 мкм. Как показывают гистологические и электронно-микроскопические исследования, после подъема лоскута и репозиционирования его назад на стромальное ложе образуется полость, т.е. лоскут неплотно прилегает к стромальному ложу. После проведения лазерной абляции стромы зазор может только увеличиваться. Как утверждает J. Marshal [8], из-за нарушения биомеханической целостности роговицы лоскут не движется как единое целое с роговичным ложем при таких процессах, как аккомодация, что способствует его неплотному прилеганию. Скорее всего, в благоприятном случае этот зазор будет заполнен жидкостью, по оптическим параметрам близкой к внутриглазной жидкости. Из представленных на рис. 3 зависимостей видно, что при размере шероховатостей более 10 длин волн ($h \geq 10\lambda = 5$ мкм), практически вся энергия падающего излучения может быть сосредоточена в диффузной составляющей. При этом отношение интенсивностей направленной составляющей, которая дает резкое изображение на сетчатке, к диффузной близко к 1. Вычислим размер диффузной составляющей по уровню $\exp^{-2}$ от максимума распределения на сетчатке по формуле:

$$2\rho_{dif} = 4h/l_c(n_2/n_1 - 1)f,$$

где f — фокусное расстояние линзы редуцированного глаза. Примем значение фокусного расстояния редуцированного глаза равным 17 мм, а отношение h/l_c равным 0,05. Тогда легко вычислить, что в зависимости от Δn диаметр засветки на сетчатке будет в пределах 100—200 мкм. Критическая средняя глубина рельефа поверхности, при котором рассеянная компонента становится существенной и направленной компонентой можно пренебречь, определяется условием $I_{dif}^{max} = I_{dir}^{max}$, т.е.

$$2\pi^2 (\Delta n)^2 \left(\frac{h}{\lambda} \right)^2 \geq \ln \frac{r_0}{l_c}$$

Отражение от границы раздела сред практически равно нулю, поэтому невозможно наблюдать границу зон в отраженном свете, например, с помощью щелевой лампы. Действительно, коэффициент отражения Френеля K от границы сред с разными показателями преломления может быть вычислен по формуле: $K = 1 - 4n_2 n_1 / (n_2 + n_1)^2$, т.е. при наших значениях коэффициентов преломления R менее 0,03%. Наблюдать светорассеяние вперед можно, анализируя, например, изображение на сетчатке до и после операции, используя aberрограммы, полученные с помощью анализатора Шака—Гартманна [4]. В реальном глазу качество изображения на сетчатке определяется не дифракцией на зрачке, а реальными aberrациями глаза.

Рассмотрим влияние реэпителизации на оптическое качество границы поверхности эпителия и слезной пленки. Наши рассуждения базируются на том, что через несколько недель после проведения хирургической операции коррекции ошибок

рефракции методом ФРК, когда заканчиваются все репарационные процессы в роговице, поверхность эпителия имеет значительно более высокое оптическое качество, чем зона интерфейса непосредственно после операции. В равновесии мы можем выделить три процесса, определяющих толщину и форму поверхности эпителия: генерация, миграция и уход клеток эпителия. В равновесии скорости роста, миграции и ухода клеток постоянны, поэтому становится возможным описать эти процессы математически с помощью дифференциальных уравнений отдельно для каждого процесса и получить аналитическое решение для распределения толщины эпителия по поверхности стромы роговицы [9]. В данном рассмотрении мы не будем учитывать естественную кривизну поверхности роговицы, считая ее плоской, так как локальные изменения кривизны поверхности за счет шероховатостей значительно больше. Клетки эпителия делятся и перемещаются в объеме эпителия. Предположим, что скорость такого деления постоянна. Хотя в общем случае активной фазы процесса заживления это может быть и неверно. Клетки эпителия рождаются и двигаются к поверхности, где, достигнув определенного возраста, слущиваются. Предположим, что распределение возрастных клеток эпителия в равновесии однородно по поверхности роговицы. Тогда скорость ухода клеток будет пропорциональна толщине эпителия d . В равновесии скорость генерации равна скорости слущивания клеток. Отсюда легко получить значение толщины эпителия в равновесии: $d_0 = \alpha/\beta$, где α — скорость роста эпителия, β — скорость эпителиального слущивания. В этом случае эпителий равномерно уложится на рельеф интерфейса, увеличив его локальную высоту на d_0 . К выглаживанию же поверхности эпителия может привести процесс, который перераспределяет клетки эпителия на поверхности так, что толщина во впадинах рельефа становится больше, чем на вершинах. Таким процессом, как мы полагаем, является процесс миграции клеток эпителия. Для того, чтобы заживление приводило к выглаживанию, толщина эпителиального слоя должна зависеть от степени выпуклости неровности поверхности. В работе [5] показано, что контур роговицы зависит от напряжения в клетках эпителия, которое создается за счет взаимодействия данной клетки с соседними. Известно, что контакт с соседними клетками подавляет способность клеток к миграции [7, 16], влияя на биохимию поверхностных клеток [10]. Клетки эпителия, находящиеся во впадинах рельефа, находятся в более сильном контакте с соседями, что ограничивает их миграционную способность. В результате толщина эпителия в таких местах в равновесии будет больше, чем на вершинах рельефа, где действие соседей будет ослаблено, и клетки из-за своей способности к миграции будут в равновесии образовывать более тонкий слой. Общее количество клеток эпителия в равновесии остается неизменным, но меняется толщина эпителиального слоя в зависимости от формы рельефа поверхности

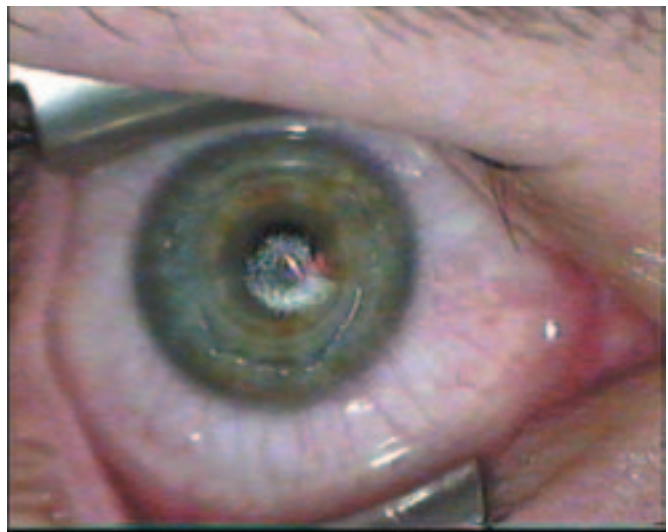


Рис. 4. Вид роговицы глаза пациента со снятым эпителием спустя более 6 мес после операции лазерной коррекции миопии в 3 дптр методом ФРК.

стромы. Возникновение субэпителиального хейса в рамках данного описания процесса эпителизации можно объяснить затруднениями миграции клеток эпителия, находящихся в глубоких бороздках рельефа интерфейса с линейными размерами, сравнимыми с размерами клетки. Необходимо время для полного рассасывания субэпителиального хейса и упорядочения клеточной структуры, что и наблюдается в клинической практике.

На рис. 4 приведен вид роговицы глаза со снятым эпителием спустя более 6 мес после операции лазерной коррекции миопии 3 дптр методом ФРК (хирургическая установка InProGauss). В отраженном от сухой поверхности глаза свете хорошо видны шероховатости, оставшиеся от проведенной ранее операции. Качество поверхности стромы под эпителием не отличается от того, которое наблюдалось сразу после операции, хотя поверхность эпителия после заживления была хорошего оптического качества. На основании этих данных можно сделать вывод, что в процессе заживления строма не меняет структуру поверхности и изменений оптического качества интерфейса не происходит. Оптическая зона отмечается с помощью специального разметчика диаметром 6,5 мм с высокими стенками. Во внутрь разметчика закапывается 20% водный раствор этилового спирта. Время выдержки составляет 40 с, после чего эпителий удаляется и глаз промывается дистиллированной водой.

В заключение можно констатировать, что шероховатости на уровне нескольких микрон, образующиеся в зоне лазерной абляции, могут влиять на контрастную чувствительность, особенно в условиях низкого контраста и низких уровней освещенности после коррекции миопии больших степеней, когда увеличивается коэффициент преломления аблированной лазерным излучением поверхности рогови-

цы. Оптическое качество интерфейса не отличается в случае ФРК и ЛАСИК. Однако при использовании метода ФРК в процессе реэпителизации влияние шероховатостей интерфейса на остроту зрения будет ослабевать и к 6-му месяцу после операции, когда закончатся процессы репарации, пациент может достигнуть дооперационного уровня контрастной чувствительности с коррекцией. Процесс выглаживания поверхности роговицы до оптического качества определен природой процесса реэпителизации. После ЛАСИК качество поверхностей стромального ложа и неплотно прилегающего лоскута остаются практически неизменными, контрастная чувствительность зрения может не достигать своего дооперационного уровня с коррекцией.

Литература

1. Семчишен В., Мрохен М. От рассеяния до волнового фронта. Оптика заживления // Вестник офтальмологии. 2004. Т. 120, № 1. С. 43–45.
2. Семчишен В., Мрохен М., Сайлер Т. Оптические aberrации и их коррекция // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003. Т. 3, № 1. С. 5–13.
3. Семчишен А.В., Семиногов В.Н., Семчишен В.А. Рассеяние света при прохождении через статистически шероховатую границу сред с разными показателями преломления после лазерной коррекции зрения // Квантовая электроника. 2012. Т. 42, № 4. С. 345–349.
4. Cervino A., Bansal D., Hosking S., Montes-Mico R. Objective measurement of intraocular forward light scatter using Hartmann-Shack spot patterns from clinical aberrometers // J. Cataract. Refract. Surg. 2008. V. 34. P. 1089–1095.
5. Dierick H.G., Missorten L. Is the corneal contour influenced by a tension in the superficial epithelial cells? A new hypothesis // Refract. Corneal Surg. 1992. V. 8. P. 54–60.
6. Frueh B., Eggle P., Bohnke M. Morphology of the stromal surface and endothelium using two different microkeratomes // J. Refract. Surg. 2001. V. 17. P. 428–432.
7. Garrod D.R., Steinberg M.S. Tissue-specific sorting out in two dimensions in relation to contact inhibition of cell movement // Nature. 1973. V. 244. P. 568–569.
8. Jaycock P., Ibrahim J., Tyrer J., Marshal J. Interferometric technique to measure biomechanical changes in the cornea induced by refractive surgery // J. Cataract Refract. Surg. 2005. V. 31. P. 175–184.
9. Huang D., Tang M., Shekhar R. Mathematical model of cornea surface smoothing after laser refractive surgery // Am J Ophthalmol. 2003. V. 135. P. 267–278.
10. Huttenlocker A., Lakonishok M., Kinder M. et al. Integrin and cadherin synergy regulates contact inhibition of migration and motile activity // J. Cell Biol. 1998. V. 141. P. 515–526.
11. Mrochen M., Semchishen V. From Scattering to Wavefront - What's in Between // Journal of Refractive Surgery. 2003. V. 19, N 5. S. 597–601.
12. Patel S., Flio J.L., Artola A. Changes in the refractive index of the human corneal stroma during laser in situ keratomileusis: Effect of exposure time and method used to create the flap // J. Cataract Refract. Surg. 2008. V. 34. P. 1077–1082.
13. Ripken T., Bernau W., Oberheide U. et al. Comparison of various Femtosecond Lasers and Conventional Microkeratomes for Corneal Lamellar Cuts // Poster presented at the 19th Congress of German Ophthalmic Surgeons (DOC), Nuremberg, Germany - May 25–28, 2006.
14. Seminogov V.N., Semchishen V.A., Panchenko V. Ya. et al. Scattering of Light Beams Propagating through a Dielectric Surface with a Large-Scale Roughness: II. Gaussian and Non-Gaussian Homogenization of Scattered Beams // Laser Physics. 2002. V. 12, N 11. P. 1333–1348.
15. VanRoekel R., Schallhorn S.C. et al. Alcon LIDARVision Wavefront-Guided Photorefractive Keratectomy and Laser in situ Keratomileusis: 6 Month Results // Invest Ophthalmol Vis Sci 2005. V. 46. P. 4335
16. Vesely P., Weiss R.A. Cell locomotion and contact inhibition of normal and neoplastic rat cells // Int. J. Cancer. 1973. V. 11. P. 64–76
17. Wilson S.E., Mohan R.R., Hong J.W. et al. The wound healing response after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy: elusive control of biological variability and effect on custom laser vision correction // Arch. Ophthalmol. 2001. V. 119. P. 889–896.

Contrast Sensitivity after Photorefractive Ametropia Corrections. A Comparison of PRK and LASIK Techniques (a Clinical and Mathematical Model)

A.V. Semchishen, V.A. Semchishen

Institute of problems of laser and information technologies, Russian Academy of Sciences, Troitsk
sem_47@mail.ru

The paper discusses optical effects connected with different types of stromal irregularities within the interface (flap/residual bed) after photorefractive surgery. The critical depth of possible interface relief irregularities was shown to be 3–4 μm if the increase in the refractive index in the postsurgical area is taken into account; starting from this value, the intensity of the diffuse component in the passing light flow becomes comparable with the directional light component responsible for the formation of the retinal image. These depth values agree with the experimentally measured ones and may affect the contrast sensitivity of the vision. As has been demonstrated, in case of PRK, in contrast to with LASIK, the process of re-epithelisation improves the optical quality of the interface, so that the postsurgery contrast sensitivity reaches the presurgical corrected level.

Key words: photorefractive surgery, forward light scattering, interface roughness, contrast sensitivity.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:26–31

Исследование антиапоптозного белка Bcl-2 в слезной жидкости и сыворотке крови и его значение для понимания патогенеза и обоснования нейропротекции при первичной открытоугольной глаукоме

О.С. Слепова¹, М.А. Фролов², Н.С. Морозова², А.М. Фролов², Дж.Н. Ловпаче¹

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

² Российский Университет Дружбы Народов, Москва

Статья посвящена исследованию роли антиапоптозного белка Bcl-2 в патогенезе глаукоматозной оптической нейропатии. Изучены содержание растворимой формы Bcl-2 в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ) у пациентов с подозрением на глаукому и разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и их соотношение с клиническими показателями (периметрия, HRT и др.) до и после лечения ноотропным препаратом цитиколином (системно). Получены данные, свидетельствующие о прогностической информативности определения уровней Bcl-2 в СЖ и в СК, которые могут служить лабораторным индикатором состояния системы, участвующей в негативной регуляции апоптоза. Отсутствие белка Bcl-2 в СЖ и низкое его содержание в СК ассоциировались с ухудшением показателей периметрии (индексы MS, MD) и ретиноматографии (RNFL). Установлено, что парентеральное применение цитиколина способствует прогностически благоприятному подъему уровней Bcl-2 как в СК, так и в СЖ, что коррелировало с улучшением светочувствительности сетчатки (повышение MS) и уменьшением площади скотом (снижение MD). Терапевтическое действие препарата зависит от фоновых уровней Bcl-2 и наиболее выражено при исходном «дефиците» его в СЖ.

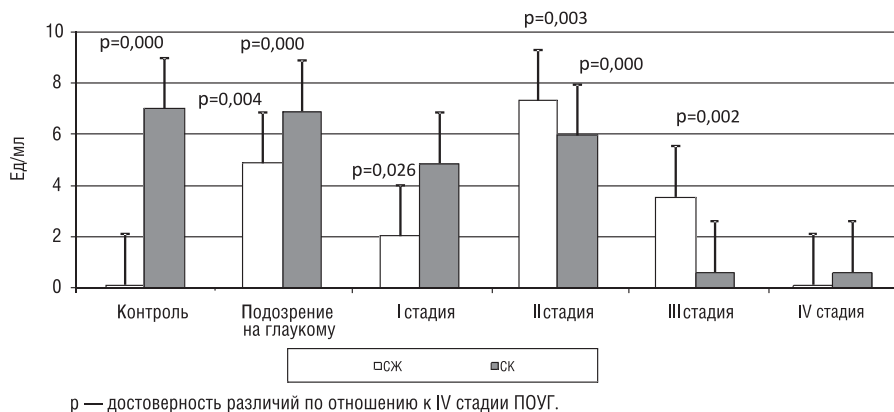
Ключевые слова: глаукома, апоптоз, Bcl-2, цитиколин, слезная жидкость, сыворотка крови, ретиноматография, периметрия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:32–37

В последнее десятилетие внимание исследователей, занимающихся изучением патогенеза оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ), привлекают процессы апоптоза (запрограммированной гибели клеток), которые могут быть обусловлены как закономерными инволюционными изменениями в организме, так и быть следствием неблагоприятных внешних или внутренних воздействий [15, 27, 35]. Показано, что

при ПОУГ нарушение этого процесса может иметь место на уровне нейронов сетчатки, а также клеток периферической крови [21].

Разработка данного аспекта проблемы имеет не только научное, но и практическое значение, связанное с обоснованием и применением нейропротекции [29, 43]. В наших собственных исследованиях достичь улучшения периметрических показателей (индексы MS и MD) у больных с I–III стадиями ПОУГ



p — достоверность различий по отношению к IV стадии ПОУГ.

Рис. 1. Содержание белка Bcl-2 в СЖ и СК пациентов с разными стадиями ПОУГ.

удалось с помощью цитиколина [7], что подтверждает данные других авторов о положительном эффекте этого ноотропного препарата [24, 37, 39]. Следует подчеркнуть, что наблюдавшееся нами терапевтическое действие цитиколина сочеталось с коррекцией исходно нарушенного при ПОУГ физиологического равновесия между sFas/Apo-1 (один из мембранных клеточных рецепторов, ответственный за контролируемый тканевой гомеостаз и иммунный ответ) и его лигандом sFasL (основной индуктор апоптотической гибели клетки) [3–5].

Известно, что в процессе апоптоза наряду с sFas/Apo-1 и sFasL участвует целый комплекс факторов, как обладающих апоптогенным потенциалом, так и их антагонистов. Наше внимание привлек Bcl-2, который является внутриклеточным мембраносвязанным белком, блокирующим программированную клеточную гибель. Ген Bcl-2 выполняет функцию негативного регулятора апоптоза. Установлено, что снижение концентрации Bcl-2 приводит к апоптотической гибели клеток, тогда как сверхэкспрессия его защищает клетки от смерти [16, 38, 40].

В офтальмологии этот белок изучался в основном с помощью иммуногистохимических методов у пациентов с увеальной меланомой [2], а также при увеитах [1] и травмах глаза [41], экспериментально — при морфологических изменениях донорской роговицы [6], амаврозе Лебера [16], при экспериментальной глаукоме [10, 14, 17, 20, 25, 33]. В доступной литературе имеются лишь единичные сообщения об исследовании Bcl-2 у больных с глаукомой (абсолютной) [41]. Работы, посвященные определению Bcl-2 в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ) (растворимая форма), в условиях патологии или нормы практически отсутствуют.

ЦЕЛЬ работы: исследование содержания Bcl-2 в слезной жидкости и сыворотке крови у пациентов с различными стадиями ПОУГ, изучение терапевтического и иммунокорректирующего действия цитиколина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 28 пациентов (16 мужчин, 12 женщин) в возрасте от 59 до 75 лет (средний возраст $67 \pm 8,4$ года), из них 2 пациента (4 глаза) с подозрением на глаукому на обоих глазах, 2 (4 глаза) — с подозрением на глаукому на одном глазу и I стадией ПОУГ на другом, 24 — с двусторонней ПОУГ (48 глаз) с компенсированным офтальмотонусом, в том числе с I стадией 8 глаз, со II и III стадиями — по 9 глаз, с IV стадией — 6 глаз. Диагноз ПОУГ подтвержден характерными периметрическими

изменениями и результатами ретиноматографии. Компенсация ВГД была достигнута местной гипотензивной терапией и/или антиглаукоматозным вмешательством. За 1 мес до начала исследования больным исключили из лечения вазоактивные и ноотропные препараты, а также витамины и антиоксиданты. Все пациенты (за исключением 2 человек с подозрением на глаукому на обоих глазах) получали ноотропный препарат цитиколин. Препарат вводился в дозе 500 мг/сут внутривенно в течение 10 дней. Офтальмологическое обследование проводилось в динамике: до назначения и по окончании курса терапии цитиколином, затем в течение года амбулаторного наблюдения. Оно включало визометрию и статическую автоматическую периметрию (периметр «Octopus» 101, Interzeag AG, Швейцария), с помощью которой оценивали динамику изменений поля зрения по двум показателям: общей светочувствительности сетчатки (индекс MS, дБ) и среднему дефекту (индекс MD, дБ). Кроме этого, всем пациентам проводилась ретиноматография на Heigelsberg Retina Tomograph III (HRT III) с оценкой толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFL, мм).

Параллельно с клиническими проводились иммунологические исследования. Bcl-2 определяли в пробах СК и СЖ с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы «Bender MedSystems»; Австрия, чувствительность 1 Ед/мл, диапазон измеряемых концентраций — от 0 до 200 Ед/мл). Забор биологического материала осуществляли до лечения и на следующий день после окончания курса терапии цитиколином. Всего исследованы 54 пробы СК (28 до и 26 после лечения) и 100 проб СЖ (56 и 44 соответственно). В качестве контроля, в связи с трудностями подбора здоровых лиц пожилого возраста, исследованы только 2 человека, не имевшие признаков офтальмопатологии или сопутствующих заболеваний (2 пробы СК и 4 пробы СЖ); полученные при этом результаты приведены как ориентировочные.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы «Биостатд» (t-критерий Стьюдента, критерии Фишера и χ^2).

Таблица 1. Показатели периметрии (индексы MS и MD) и ретиноматографии (RNFL) при различных уровнях Bcl-2 ($M \pm m$) в СЖ пациентов с ПОУГ

Bcl-2 (Ед/мл)		Число глаз/проб (n=44)	Индекс MS (дБ)	Индекс MD (дБ)	RNFL (мм)
интервалы уровней	средний уровень				
отриц.	< 0,50	8	17,28±0,97	7,47±0,22	0,149±0,01
0,50–1,50	0,97±0,12	10	23,3±0,74 p=0,000	4,48±0,38 p=0,000	0,199±0,006 p=0,000
2,0–6,50	4,37±0,37	12	21,65±0,52 p=0,000	5,87±0,57 p=0,042	0,17±0,007 p=0,045
7,0–10,0	8,05±0,39	8	20,25±1,19	7,45±0,4	0,1663±0,008
12,0–18,0	14,23±1,23	6	20,7±0,38 p=0,013	6,86±0,97	0,1747±0,01 p=0,014

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с показателями у больных с отсутствием Bcl-2.

Таблица 2. Показатели периметрии (индексы MS и MD) и ретиноматографии (RNFL) при различных уровнях Bcl-2 в СК пациентов с ПОУГ

Bcl-2 (Ед/мл)		Число проб (n=30)	Индекс MS (дБ)	Индекс MD (дБ)	RNFL (мм)
интервалы уровней	средний уровень				
отриц.	< 0,50	14	17,37±1,25	7,53±0,63	0,15±0,006
1,80–3,00	2,41±0,32	4	16,85±2,97	6,8±0,4	0,13±0,009
4,50–5,50	5,01±0,23	4	19,95±0,6	7,45±0,43	0,1725±0,002
7,00–9,50	7,77±0,40	8	23,35±0,62 p=0,003	3,6±0,1 p=0,000	0,2117±0,007 p=0,000

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с показателями у больных с отсутствием Bcl-2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют обсудить несколько вопросов: роль Bcl-2 в патогенезе ПОУГ; информативность исследованных тест-проб (СЖ и СК) и возможности лабораторного прогнозирования течения заболевания; влияние препарата цитиколина (парентерально) на клинико-функциональные параметры в зависимости от содержания Bcl-2 в СЖ и СК.

Сравнительный анализ данных, полученных при исследовании Bcl-2 у больных с разными стадиями ПОУГ (рис. 1), показал, что при подозрении на глаукому отмечалась тенденция к повышению его содержания в СЖ (по сравнению с контролем). Однако на I-й стадии уровни белка в СЖ снижались (по сравнению с подозрением на ПОУГ) и после возвратного их всплеска на II-й стадии, по-видимому, отражавшего противодействие развитию апоптотического процесса, падали до минимума на IV-й стадии. При исследовании СК также отмечалось значительное уменьшение содержания Bcl-2, но только при развитой ПОУГ (III–IV стадии) по сравнению с контролем и ранними стадиями. Таким образом, переход в терминальную стадию заболевания ассоциировался с явным сочетанным (местным и системным) «дефицитом» этого фактора. Индивидуальный анализ подтвердил, что дефицит Bcl-2 в СЖ (6 из 6 случаев; 100%) и в СК (4 из 6 случаев; 67%) был характерен главным образом для больных с IV и в меньшей степени III стадиями ПОУГ (8 из 18 случаев, 44,4% и 2 из 10

случаев, 20% соответственно). При подозрении на глаукому, как и на начальных стадиях ПОУГ (I–II), таких случаев фактически не отмечалось.

Неблагоприятное значение «дефицита» Bcl-2, причем как на локальном, так и на системном уровнях, подтверждалось и результатами периметрии и ретиноматографии перед началом лечения цитиколином. Установлено, что низкий индекс MS (светочувствительность сетчатки) и высокий индекс MD (площадь скотом), а также низкий показатель RNFL (толщина слоя нервных волокон), сочетались с фактическим отсутствием Bcl-2 в СЖ (табл. 1) и в СК (табл. 2). При наличии и особенно при высоком (≥ 7 ед/мл) содержании Bcl-2 в обеих тест-пробах функциональные показатели оказались значительно лучше.

Исходя из выявленных клинико-иммунологических связей,

мы пришли к заключению, что отсутствие Bcl-2 в СЖ и СК (или снижение его уровней в динамике наблюдения) может иметь негативное значение в плане прогноза течения ПОУГ. Это вполне согласуется с общими представлениями о «положительных», антиапоптотических, свойствах этого белка [38, 42, 45].

В целом полученные данные свидетельствуют, что исследование Bcl-2 в СЖ и СК может служить одним из индикаторов развития и прогрессирования ПОУГ, важным для понимания роли апоптотического процесса в патогенезе заболевания. Обнаружено, что ранние стадии заболевания ассоциируются с волнообразными колебаниями уровня этого белка в СЖ при относительно стабильном поддержании его концентрации в СК (на уровне контроля). При этом переход от начальных признаков (подозрение на глаукому – I стадия) к развитой ПОУГ (II стадия) чаще всего связан со значительным подъемом уровня Bcl-2 в СЖ, что, вероятно, обусловлено активацией противоборствующего апоптозу фактора. В литературе имеются данные о том, что «сверхэкспрессия» Bcl-2 защищает клетки от смерти [16, 41, 44]. Усугубление клинической картины ПОУГ характеризовалось сочетанным падением уровней Bcl-2 как в СЖ, так и в СК (до фактического отсутствия).

Представленные данные определяют актуальность разработки подходов к целенаправленному устранению нарушений секреции Bcl-2 как на местном, так и на системном уровнях, индикатором которых может служить содержание его в СЖ и СК.

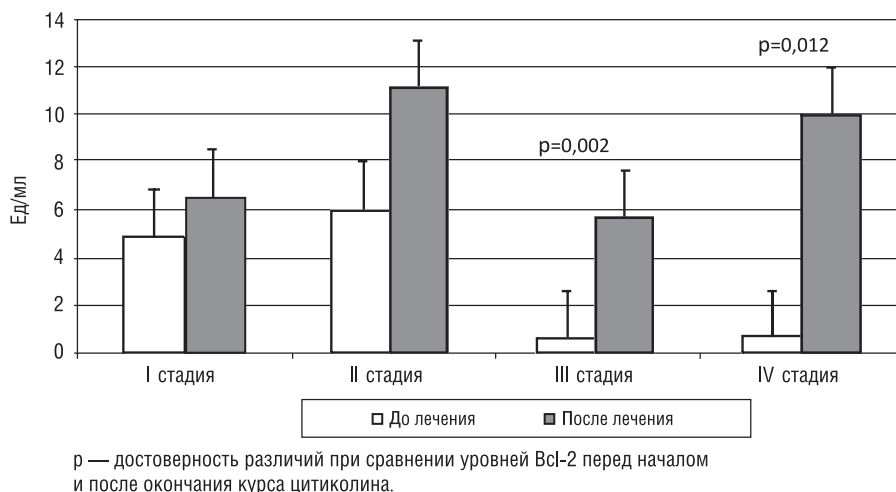


Рис. 2. Изменение уровня Bcl-2 в СК пациентов с разными стадиями ПОУГ на фоне лечения цитиколином.

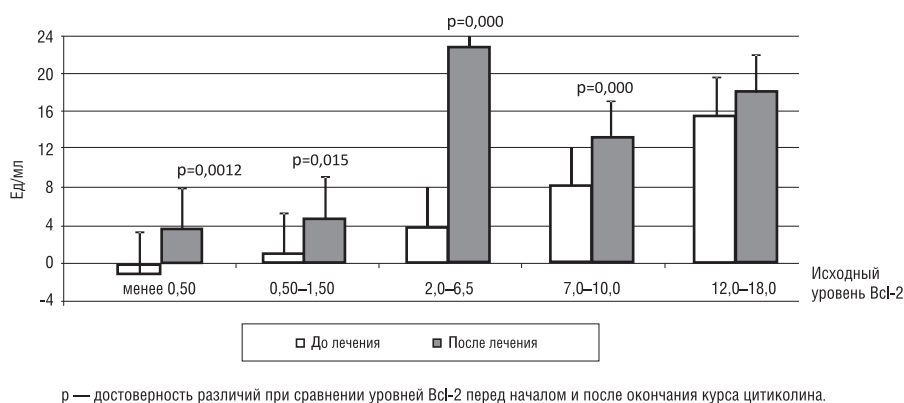


Рис. 3. Изменение уровня Bcl-2 в СЖ пациентов с разными исходными уровнями белка на фоне лечения цитиколином.

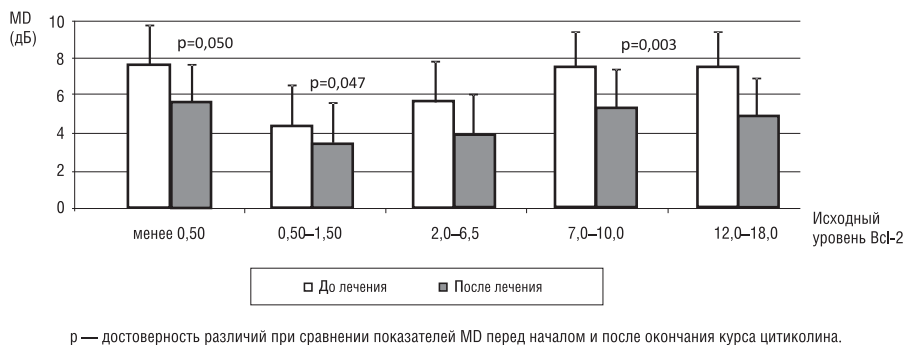


Рис. 4. Изменение периметрического индекса MD при разных исходных уровнях Bcl-2 в СЖ больных ПОУГ на фоне лечения цитиколином.

Изучение возможностей медикаментозного воздействия на этот патогенетически значимый фактор было проведено у больных с I–III/IV стадиями ПОУГ. Обнаружено, что после парентерального курса терапии цитиколином у большинства пациентов возрастало содержание Bcl-2 в СК (в 1,5–18 раз; 10 из 26 случаев; 76,9%) и в СЖ (в 1,3–10 раз; 36 из 44 случаев; 81,8%).

При исследовании СК повышение уровня Bcl-2 после лечения цитиколином отмечалось во всех

клинических подгруппах: 6 из 10 случаев (60%) при I–II стадиях ПОУГ; 14 из 16 (87,5%) при III/IV стадиях. Наиболее явным оно было при развитой ПОУГ (III–IV стадии), для которой, как отмечалось выше, характерен системный «дефицит» Bcl-2 (рис. 2).

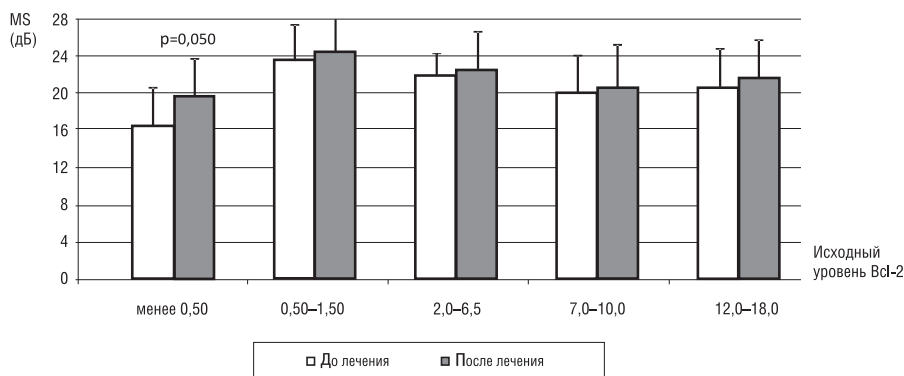
На местном уровне стимулирующее действие цитиколина проявлялось также на всех стадиях ПОУГ: в 8 из 8 случаев (100%) на I, в 14 из 18 (77,7%) на II, в 16 из 18 (88,8%) на III стадии, что было подтверждено статистически при сравнении средних уровней Bcl-2 в СЖ до начала и по окончании курса лечения. Эффект терапии наблюдался при разных фоновых показателях (рис. 3), наиболее значительным он был при низких исходных концентрациях белка; в случаях явного «дефицита» он оказался менее выраженным, а при высоких фоновых показателях — несущественным.

Следует отметить, что при максимальных исходных уровнях Bcl-2 в СК и СЖ (> 10 ед/мл) у ряда больных (2 из 4 и 2 из 6 случаев соответственно) отмечалось снижение его содержания после применения цитиколина.

Сопоставление иммунологических и клинических данных, полученных до и после курса терапии цитиколином, показало, что увеличение содержания Bcl-2 в СЖ сочеталось с достоверным уменьшением площади скотом (снижение индекса MD) (рис. 4) и улучшением светочувствительности сетчатки (повышение индекса MS) (рис. 5), подтверждавшими защитную роль этого белка в патогенезе ПОУГ и лечебный эффект препарата. Следует отметить, что независимо от

уровней Bcl-2 (как исходных, так и после лечения) заметного изменения показателя RNFL, отражающего толщину слоя нервных волокон сетчатки, при использовании цитиколина (в указанной дозе) не обнаружено.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что содержание Bcl-2 в СЖ и СК у больных ПОУГ отражает стадии развития патологического процесса и может служить информативным прогностическим показателем при



p — достоверность различий при сравнении показателей MS перед началом и после окончания курса цитиколина.

Рис. 5. Изменение периметрического индекса MS при разных исходных уровнях Bcl-2 в СЖ пациентов с ПОУГ на фоне лечения цитиколином.

наблюдении и контроле лечения больных. Критериями неблагоприятного течения заболевания являются «дефицит» Bcl-2 в СЖ и/или СК, а также снижение уровней белка в динамике, что подтверждается ухудшением ряда клинко-функциональных показателей (периметрия, ретиномография).

Применение ноотропного препарата цитиколина способствует оптимизации изучавшихся иммунологических и периметрических параметров (повышение уровней Bcl-2 в СЖ и СК, улучшение светочувствительности сетчатки, уменьшение площади скотом) у больных с разными стадиями ПОУГ. Воздействие цитиколина (или отсутствие такового) зависело от фоновых значений Bcl-2 и не затрагивало слой нервных волокон сетчатки (по показателю RNFL). Полученные данные подтверждают отмеченное нами ранее [5] иммунокорригирующее действие препарата и свидетельствуют о том, что при его назначении целесообразно учитывать фоновое содержание Bcl-2 в СК и СЖ. По-видимому, при высоких исходных показателях, особенно в СЖ, использование цитиколина не обосновано, тогда как при отсутствии данного белка в СЖ и/или СК можно думать об увеличении дозы препарата или повторных курсах, что требует дальнейших целенаправленных исследований.

ВЫВОДЫ

1. Получены данные, свидетельствующие о прогностической информативности исследования уровней Bcl-2 в СЖ и СК у больных ПОУГ, что отражает участие и положительную роль данного антиапоптозного белка в развитии заболевания.

2. Признаками риска прогрессирования ПОУГ и усугубления ряда клинко-функциональных (периметрических, ретиномографических) параметров (MS, MD, RNFL), свидетельствующих о развитии оптической нейропатии, являются фактическое отсутствие Bcl-2 в СЖ и СК и снижение его уровней при наблюдении за больными в динамике.

3. Применение цитиколина (парентерально) у больных с I–III/IV стадиями ПОУГ сопровожда-

ется повышением уровней Bcl-2 как в СК, так и в СЖ, оказывает оптимизирующее влияние на клинко-функциональные (периметрические) параметры. Воздействие препарата проявляется в зависимости от фоновых показателей данного маркера апоптоза (иммунокорригирующий эффект) и бывает наиболее выраженным у пациентов с исходно низким содержанием Bcl-2 в обеих тест-пробах, что подтверждается терапевтическим эффектом.

Литература

1. Дроздова Е.А. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение // Дис. ... докт. мед. наук. М., 2006, 300 с.
2. Лихванцева В.Г. Роль цитокинов в патогенезе, прогнозе и лечении увеальной меланомы // Дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. С. 208–223.
3. Пальцев М.А. Молекулярная медицина и прогресс фундаментальных наук // Вестник РАН. 2002. Т. 72. №1. С. 13–21.
4. Рыжов С.В., Новиков В.В. Молекулярные механизмы апоптотических процессов // Рос. Биотерапевт. Журн. 2002. Т. 1. № 3. С. 27–33.
5. Слепова О.С., Фролов М.А. и др. Маркеры Fas-опосредованного апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и возможности их фармакологической коррекции // Вест. офтальмологии. 2012. Т. 128. №4. С. 27–31.
6. Стадников А.А., Канюков В.Н. и др. К вопросу о консервации донорской роговицы: современные направления, экспериментально-морфологические обоснования // Вестник ОГУ 2011. №14 (133). С. 349–351.
7. Фролов М.А., Гончар П.А. и др. Влияние парентерального применения цитиколина на зрительные функции и качество жизни больных первичной открытоугольной глаукомой // Вестн. офтальмологии. 2011. Т. 127. № 5. С. 17–21.
8. Фролов М.А., Морозова Н.С., Фролов А.М., Казакова К.А. Цитиколин: перспективы применения при первичной открытоугольной глаукоме // Рос. офтальмол. журн. 2011. Т. 4. № 4. С. 108–112.
9. Almasieh M., Wilson A.M., Morquette B. et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma // Mol. Immunol. 2011. V. 48. N 15–16. P. 2151–2158.
10. Barnett E.M., Zhang X., Maxwell D. et al. Single-cell imaging of retinal ganglion cell apoptosis with a cell-penetrating, activatable peptide probe in an in vivo glaucoma model // J. Glaucoma. 2009. V. 18. N 2. P. 93–100.
11. Bautista R.D. Glaucomatous neurodegeneration and the concept of neuroprotection // Acta. Ophthalmol. Scand. Suppl. 1998. V. 227. P. 9–15.
12. Bredesen D.E., Rao R.V., Mehlen P. Cell death in the nervous system // Nature. 2006. V. 443. P. 796–802.
13. Chidlow G., Wood J.P., Casson R.J. Pharmacological neuroprotection for glaucoma // Drugs. 2007. V. 67. P. 725–759.
14. Coassin M., Lambiasi A., Sposato V. et al. Retinal p75 and bax overexpression is associated with retinal ganglion cells apoptosis in a rat model of glaucoma // Cell Mol. Neurobiol. 2008. V. 28. N 2. P. 263–275.
15. Cordeiro M.F., Migdal C., Bloom P. et al. Imaging apoptosis in the eye // Cell Death Dis. 2010. Aug. P. 51–62.
16. Cottet S., Schorderet D.F. Triggering of Bcl-2-related pathway is associated with apoptosis of photoreceptors in Rpe65 — mouse model of Leber's congenital amaurosis // Cell Mol Neurobiol. 2008. V. 28. N 2. P. 263–275.
17. Doh S.H., Kim J.H., Lee K.M. et al. Retinal ganglion cell death induced by endoplasmic reticulum stress in a chronic glaucoma model // Ophthalmic. Res. 2010. V. 43. N 2. P. 61–78.

18. Dreyer E., Grosskreutz C. Neuroprotective effect of relusol in treatment of open angle glaucoma // Abstr. Inter. 1998. V. 8. P. 30–39.
19. Farkas R.H., Grosskreutz C.L. Apoptosis, neuroprotection and retinal ganglion cell death // Int. Ophthalmol. Clin. 2001. V. 41. P. 111–130.
20. Garcia-Valenzuela E., Shareef S., Walsh J. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma // Exp Eye Res. 1995. V. 61. P. 33–44.
21. Golubnitschaja-Labudova O., Liu R., Decker C. et al. Altered gene expression in lymphocytes of patients with normal tension glaucoma // Curr. Eye Res. 2000. V. 21. P. 867–876.
22. Grieb P., Rejdak R. Pharmacodynamics of citicoline relevant to the treatment of glaucoma // Ophthalmology. 1999. V. 106. N 6. P. 1126–1134.
23. Guo L., Moss S.E., Alexander R.A. et al. Retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma is related to intraocular pressure and IOP-induced effects on extracellular matrix // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005. V. 46. P. 175–182.
24. Han Y.S., Chung I.Y., Park J.M. et al. Neuroprotective effect of citicoline on retinal cell damage induced by kainic acid in rats // Ophthalmol. 2005. V. 19. P. 219–226.
25. Jha P., Banda H., Tytarenko R. et al. Complement mediated apoptosis leads to the loss of retinal ganglion cells in animal model of glaucoma // J. Neurosci. Res. 2011. V. 89. N 11. P. 1783–1794.
26. Johnson E.C., Guo Y., Cepurna W.O., Morrison J.C. Neurotrophin roles in retinal ganglion cell survival: lessons from rat glaucoma models // Am. J. Manag. Care. 2008. V. 14. N 1. Suppl. P. 11–14.
27. Kim H.S., Park C.K. Retinal ganglion cell death is delayed by activation of retinal intrinsic cell survival program // Brain Res. 2005. V. 1057. N 1–2. P. 17–28.
28. Kuehn M.H., Fingert J.H., Kwon Y.H. Retinal ganglion cell death in glaucoma: mechanisms and neuroprotective strategies // Ophthalmology. 2004. V. 101. N 11. P. 1076–1086.
29. Ling Z.H., Sun X.H. Glial cell and glaucomatous optic neuropathy // Prog. Retin. Eye Res. 2012 V. 31. N 2. P. 152–181.
30. Mc Kinnon S.J. Glaucoma, apoptosis, and neuroprotection // Jpn. J. Ophthalmol. 1997. V. 41. N 2. P. 84–88.
31. Murakami A., Okisaka S. Neuronal cell death mechanism in glaucomatous optic neuropathy // Zhonghua Yan. Ke. Za. Zhi. 2012. V. 48. N 1. P. 85–88.
32. Nickells R.W. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death // Exp. Eye Res. 1999. V. 68. N 5. P. 583–590.
33. Nickells R.W. Ganglion cell death in glaucoma: from mice to men // Dev. Neurobiol. 2007. V. 67. N 5. P. 603–616.
34. Nickells R.W. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe // Exp. Eye Res. 1995. V. 61. N 1. P. 33–44.
35. Nickells R.W., Zack D.J. Apoptosis in ocular disease: a molecular overview // J. Glaucoma. 1996. V 5. N 5. P. 345–56.
36. Okisaka S., Murakami A., Mizukawa A., Ito J. Apoptosis in retinal ganglion cell decrease in human glaucomatous eyes // Ophthalmic Genet. 1996. V. 17. N 4. P. 145–65.
37. 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.
38. Park J.R., Hockenbery D.M. BCL-2, a novel regulator of apoptosis // Journal of Cellular Biochemistry. 1996. V. 60. N 1. P. 23–32.
39. Pecori Giraldo J., Virno M., Covelli G. et al. Therapeutic value of citicoline in the treatment of glaucoma (computerized and automated perimetric investigation) // PLoS One. 2011. V. 6. N 3. P. 1765–1769.
40. Quigley H.A. Neuronal death in glaucoma // Ophthalmic. Physiol. Opt. 1998. V. 18. N 2. P. 133–139.
41. Reszec J., Zalewska R., Mariak Z., Sulkowski S. Bcl-xl and Bax protein expression in human optic nerve axons in eyeballs post-trauma and in the eyes with absolute glaucoma // Vision Res. 2005. V. 45. N 2. P. 169–179.
42. Takahashi A., Masuda A., Sun M. et al. Oxidative stress-induced apoptosis is associated with alterations in mitochondrial caspase activity and Bcl-2-dependent alterations in mitochondrial pH (pHm) // Eur. J. Ophthalmol. 2003. V. 13. P. 11–18.
43. Tatton W.G., Chalmers-Redman R.M., Tatton N.A. Apoptosis and anti-apoptosis signaling in glaucomatous retinopathy // Surv. Ophthalmol. 1999. V. 43. Suppl 1. P. 151–161.
44. Zalewska R., Reszec J., Mariak Z. Bcl-2 and Bax protein expression in human optic nerve axons in the eyeballs after severe trauma and in the eyes with absolute glaucoma // Roczn. Akad. Med. Białymst. 2004. V. 49. Suppl. 1. P. 19–21.
45. Zhuo Y., Ge J., Lin M. et al. Expression of bcl-2 gene in human trabecular cells induced by dexamethasone // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003. V. 44. N 1. P. 347–354.

The contribution of Bcl-2 Protein into the Development of the Apoptotic Process in Primary Open Angle Glaucoma and its Role in Justifying the Need for Neuroprotection

O.S. Slepova¹, M.A. Frolov², N.S. Morozova², A.M. Frolov², J.N. Lovpache¹

¹Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

²Russian Peoples' Friendship University, Moscow

slepowaolga@yandex.ru

The paper is focused on the role of the antiapoptotic protein Bcl-2 in the pathogenesis of glaucomatous optic neuropathy. The content of the soluble form of Bcl-2 in blood serum (BS) and tear fluid (TF) was examined in patients with suspected glaucoma and the different stages of primary open-angle glaucoma (POAG) and its correlation with clinical parameters (perimetry, Heidelberg Retinal Tomography, etc.) before and after a systemic treatment with citicoline, the nootropic drug. The data obtained testify to the predictive value of Bcl-2 levels in TF and BS, which may be considered as a laboratory indicator of the state of the system involved in the negative regulation of apoptosis. The absence of Bcl-2 protein in TF and its low level in BS were associated with the deterioration in perimetry indices (MS, MD) and retinal tomography (RNFL). Parenteral administration of citicoline was found to promote a prognostically favorable elevation of Bcl-2 levels in both BS and TF, which correlated with the improvement of retinal photosensitivity (increased MS) and reduced scotoma area (lower MD). The therapeutic effect of the drug depends on the background levels of Bcl-2 and is most pronounced during the initial "deficiency" in TF.

Key words: glaucoma, apoptosis, Bcl-2, citicoline, tear fluid, blood serum, retinal tomography, perimetry.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:32–37

Лечение глаукомы:



**МОЩНЫЙ и
нежный**

Первый выбор для лечения
пациентов с развитой и длительно
запущенной глаукомой*

Ганфорт
(Биматопрост 0,3 мг/мл + Тимолол 5 мг/мл),
капли глазные



**Другой класс препаратов
в лечении глаукомы***

Первый выбор для пациентов
с начальной глаукомой¹

Альфаган®Р
(Бримонидин 0,15%), капли глазные



**Достижение максимального
эффекта в терапии глаукомы^{1,2}**

Комбиган
(Бримонидин 2 мг/мл + Тимолол 5 мг/мл), капли глазные

Сообщения о нежелательных явлениях следует отправлять
в адрес компании ООО «Аллерган СНГ САРЛ»
Россия по телефону +7 (495) 778-98-25 или по электронной почте:
MW-MedInfo@Allergan.com

Комбиган® (бримонидин 2 мг/мл + тимолол 5 мг/мл), капли глазные –
ЛСР-007279/10, «Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд», Ирландия

Ганфорт® (биматопрост 0,3 мг/мл + тимолол 5 мг/мл), капли глазные –
ЛСР-007278/10, «Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд», Ирландия

Альфаган® Р (бримонидин, 0,15%), капли глазные –
ЛСР-008980/10, «Аллерган, Инк», США

ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: 109004, г. Москва, ул. Станиславского, дом 21,
строение 2, тел.: +7 (495) 974 03 53, www.allergan.ru

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по медицинскому применению

*Высокоселективный альфа2-адреномиметик – единственный в России (www.rlsnet.ru)

1. Schwartzberg, Buys. Ophthalmol 1999;106:1616-20; 2. Goci et al. Eur J Ophthalmol
2005;15(5):581-590; 3. EGS Guidelines, III Edition, 2008; 4. Konstas AG et al. Br J Ophthalmol,
2010;94:209-13; 5. EGS Guidelines, III Edition, 2008.

RU/0013/2013

Изучение межокулярной асимметрии сетчатки и зрительного нерва в норме и при первичной глаукоме при оптической когерентной томографии

В.В. Страхов, В.В. Алексеев, А.В. Ермакова, Б.Х. Вали

«Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

Изучена асимметрия параметров парных глаз в норме (83 здоровых добровольца) и при первичной глаукоме (150 пациентов) с помощью оптической когерентной томографии (томограф Stratus OCT 3000, Zeiss – Meditec). Предложен универсальный показатель асимметрии для оптической когерентной Ресктомографии в виде процентного выражения асимметрии парных глаз. Выделены параметры, обладающие наибольшей изменчивостью (все параметры экскавации ДЗН) и наименьшей изменчивостью (средняя толщина RNFL и планиметрические параметры нейроретинального пояса ДЗН). Проведен сравнительный анализ асимметрии парных глаз в норме и при первичной глаукоме. Обнаружено усиление асимметрии параметров в парных глазах по мере нарастания стадии заболевания в асимметрично протекающей глаукоме.

Ключевые слова: глаукома, оптическая когерентная томография, асимметрия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:39–43

Хорошо известно, что первичная глаукома — это двустороннее заболевание, причем ее клиническое течение может носить выраженный асимметричный характер [1]. При этом факт асимметрии парных глаз в уровне внутриглазного давления (ВГД) [2], в полях зрения [8], в состоянии диска зрительного нерва (ДЗН) [9] и переднего отрезка глаза рассматривается офтальмологами едва ли не как симптом глаукомы.

Появление объективных ретинотомографических методов исследования сетчатки и зрительного нерва ознаменовало переход офтальмологической диагностики на качественно новый уровень, характеризующийся ранее недоступной объективностью, высокой разрешающей способностью, несравнимой с офтальмоскопией. Вместе с тем трудности ранней диагностики первичной глаукомы даже с использованием современных высокотехнологичных диагностических приборов связаны со многими факторами. В их числе, с одной стороны, широкий внутрииндивидуальный диапазон нормативной базы, характеризующий, например, толщину перипапиллярного слоя нервных волокон (RNFL), с другой — согласно зарубежным сообщениям, асимметрия толщины RNFL

парных глаз более 9 мкм может расцениваться как признак патологической нейрооптикопатии [6, 11]. Кроме того, затруднена интерпретация данных по ДЗН, что связано с выраженной межиндивидуальной вариабельностью его размеров в норме [10] и соответственно с зависимостью большинства параметров от размеров ДЗН [7], возраста [4], особенностей его строения [3], рефракции [5].

ЦЕЛЬЮ нашей работы было изучение асимметрии биоретинотометрических параметров парных глаз в норме и при первичной глаукоме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу нормы вошли 83 человека (166 глаз) средней и старшей возрастных групп (средний возраст $49 \pm 9,2$ года), 63 мужчины и 20 женщин, без макулярной патологии, с прозрачными средами с аметропиями от $-3,0$ до $+3,0$ дптр.

В группу исследования вошли 150 пациентов (182 глаза) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) разных стадий, из них 58 глаз — с ПОУГ I стадии, 59 глаз — с ПОУГ II стадии, 65 глаз — с ПОУГ III стадии. Средний возраст пациентов (61 мужчина,

89 женщин) составил $59 \pm 8,9$ года. Асимметричная ПОУГ (на одном глазу III, на другом I стадии) отмечена у 59 человек (118 глаз). ВГД у глаукомных пациентов было стойко компенсировано в пределах нормы на фоне применяемой местной гипотензивной терапии. Острота зрения всех обследуемых глаз была не ниже 0,6. Ни у кого из пациентов не было патологии сетчатки и тяжелой сопутствующей патологии.

Оптическая когерентная томография проводилась с помощью томографа Stratus OCT 3000 фирмы «Zeiss – Meditec» (Германия – США).

В ходе исследования макулярной зоны использовался быстрый режим сканирования – Fast Retinal Thickness Map. В протоколе исследования макулярной зоны диаметром 6 мм (Macular Thickness Map) исследовали 22 показателя, характеризующих толщину и объем сетчатки в зоне Fovea, и по секторам (Temp., Sup., Nas., Inf.), отдельно во внутренней (до 3 мм) и наружной (3–6 мм) зоне. Для исследования параметров головки зрительного нерва использовался быстрый режим сканирования – Fast Optic Disk. Изучались следующие 10 показателей: диаметр ДЗН (Disk Diameter), площадь ДЗН (Disk area), отношение диаметра экскавации к диаметру ДЗН по вертикали и горизонтали (C/D Vert. Ratio; C/D Horiz. Ratio), отношение площади экскавации к площади ДЗН (C/D Area Ratio), площадь нейроретинального пояса (Rim area), горизонтальная интегрированная площадь нейроретинального пояса (Horiz. Integrated Rim Width Area), вертикальный интегральный объем нейроретинального пояса (Vert. Integrated Rim Area Vol.), площадь и расчетный объем экскавации ДЗН (Cup area; Cup Volume, Topo, Cup area).

Для исследования толщины RNFL использовали быстрый режим сканирования – Fast RNFL Thickness. Изучались 11 параметров: средняя толщина слоя перипапиллярных нервных волокон (Avg Thickness), разница между максимальным и минимальным значением толщины RNFL (Max – Min), максимальная толщина RNFL в верхнем и нижнем секторах (Smax; Imax), средняя толщина RNFL в верхнем и нижнем секторах (Savg; Iavg), все расчетные стандартные соотношения толщины RNFL по секторам (Imax/Smax, Smax/Imax, Smax/Iavg, Imax/Iavg).

Так как анализ данных асимметрии в абсолютных значениях весьма затруднителен, прежде всего потому, что параметры измеряются в разных единицах и имеют разный порядок цифр (от целых чисел до сотых и тысячных), мы рассчитывали процентный показатель асимметрии. Это отношение асимметрии параметра парных глаз к среднему значению данного признака. Рассчитывается показатель асимметрии (ПА) по формуле:

$ПА = (|пОД - пОС|) : ((пОД + пОС) : 2) \times 100$,
где ПА – показатель асимметрии; пОД – значение ОСТ-параметра правого глаза; пОС – значение

ОСТ-параметра левого глаза; $|пОД - пОС|$ – модуль разности ОСТ-параметров парных глаз.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании асимметрии установлено, что в норме макулярные зоны на парных глазах достаточно симметричны (табл. 1). Все сектора макулярной зоны парных глаз в норме имеют примерно одинаковый показатель асимметрии – от 2 до 3,5%. Наибольшей внутрииндивидуальной изменчивостью отличается минимальная толщина сетчатки в фовеоле – ПА 4,6%.

При анализе асимметрии макулярной зоны в группе ПОУГ (I–III) прослеживается тенденция к изменению толщины и объема (см. табл. 1). Наименьшая асимметрия в этой группе выявлена у показателя Fov. Min, разница в минимальной толщине сетчатки парных глаз в фовеоле выше нормы в 2 раза, также в 3 раза выше асимметрия средней толщины сетчатки в зоне Fovea. Этот факт интересен тем, что в фовеоле и зоне фовеа отсутствуют ганглиозные клетки, с апоптозом которых связывают развитие глаукомной оптической нейропатии. Косвенно, значительное увеличение асимметрии в данных зонах указывает на поражение фоторецепторов и биполярных клеток при развитии глаукомного процесса.

Наиболее заметная разница асимметрии парных глаз при глаукоме I–III по сравнению с нормой выявлена в толщине и объеме сетчатки парных глаз в темпоральном, верхнем и нижнем внутренних секторах макулы: здесь разница между парными глазами примерно в 6 раз больше, чем в норме, что подтверждает постоянную заинтересованность этих отделов при любом типе развития глаукомы. Асимметрия параметров наружных отделов макулы парных глаз при разностадийной ПОУГ больше, чем в норме, в 5 раз. Удивительной оказалась выраженная асимметрия толщины сетчатки наружного носового сектора макулярной зоны в группе глаукомы по сравнению с нормой при ожидаемом небольшом нарастании

Таблица 1. Показатель асимметрии (ПА) толщины и объема макулярной зоны в норме и при разностадийной ПОУГ на парных глазах (%)

Биоретинотометрические параметры макулярной зоны	ПА в норме (n=83)	ПА ПОУГ I–III (n=59)
Fov. Min, мкм	4,6	9,9
Fovea, мкм	2,7	7,6
Temp. in. mac, мкм	1,9	14,5
Sup. in. mac, мкм	2,0	11,4
Nas. in. mac, мкм	2,2	9,8
Inf. in. mac, мкм	2,2	13,2
Temp. out. mac, мкм	2,5	10,6
Sup. out. mac, мкм	2,4	12,5
Nas. out. mac, мкм	2,5	12,1
Inf. out. mac, мкм	3,3	14,9
Tot. mac. vol, mm ³	2,1	11,9

Примечание. $p < 0,05$ для всех сравниваемых показателей.

тании разницы в толщине сетчатки между парными глазами в зоне, которая лишь в последнюю очередь оказывается вовлеченной в патологический процесс, но она достаточно велика — разница увеличена в 4 раза. Это может быть связано с широкой зоной нормы, составляющей 100 мкм для макулярной зоны в программном сопровождении OCT. Объемные показатели полностью отражают показатели толщины.

При оценке перипапиллярной зоны сетчатки в норме также отмечена высокая степень симметричности (табл. 2). Примечательно, что наименьший показатель асимметрии получен нами для средней толщины RNFL (3,2%). Верхний и нижний сектора слоя показывают по меньшей мере в 2 раза большую степень асимметрии. С нашей точки зрения, это важно при ранней диагностике глаукомы: именно оценка асимметрии средней толщины RNFL может оказаться наиболее чувствительным показателем начала глаукомного процесса. В абсолютных значениях в нашем материале асимметрия средней толщины RNFL в 96% парных глаз находилась в диапазоне от 0,0 до 9,6 мкм.

Разница всех параметров перипапиллярной зоны в парных глазах при асимметричной глаукоме по сравнению с нормой значительно (в десятки раз) выше. При ПОУГ I–III в 9–10 раз по сравнению с нормой возрастает асимметрия средних и максимальных показателей толщины RNFL по секторам. Особенно (в 12 раз в сравнении с нормой) при ПОУГ I–III возрастает асимметрия в нижних отделах перипапиллярной зоны парных глаз, что, возможно, объясняется нахождением в составе нижнего пери-

папиллярного сектора волокон папилломакулярного пучка, содержащего аксоны ганглиозных клеток, идущих из внутреннего темпорального отдела макулярной зоны, который в наибольшей степени подвергается глаукомному поражению на развернутой стадии. Самым асимметричным параметром оказалась средняя толщина RNFL (Avg Thickness): асимметрия в норме минимальная — 3,2%, асимметрия при ПОУГ I–III — 56,9%, что в 17,8 выше, чем в норме.

Таким образом, наибольшей асимметрией в парных глазах с разностадийной глаукомой обладают показатели толщины RNFL в верхних и нижних секторах, а также величина средней толщины RNFL перипапиллярной зоны, что полностью перекликается с полученными данными о значимости именно этих показателей перипапиллярной зоны в ранней диагностике глаукомного процесса.

Зависимость многих параметров ДЗН от его размеров, формы, особенностей вхождения заставляет тщательно исследовать индивидуальные особенности строения его отдельных структур, различия в которых могут быть весьма значительными.

В группе контроля для всех параметров ДЗН парных глаз был рассчитан показатель асимметрии (табл. 3). Величины асимметрий (ПА) показывают, что наибольшей внутрииндивидуальной изменчивостью обладают структуры ДЗН, наиболее зависимые от его размеров, в первую очередь экскавация ДЗН. Объем и площадь экскавации ДЗН даже в парных глазах, где ПА диаметров ДЗН не превышает 6%, в норме варьируют очень значительно: ПА Cup area — 45,5%, ПА Cup vol — 75,8%. Линейные и площадные соотношения экскавация/диск также вариabельны в норме: ПА C/D vert — 26,1%, C/D Horiz — 26,0%.

Конечно, такая выраженная асимметрия экскавации ДЗН у здоровых людей в объеме и площади, на первый взгляд, кажется, слишком значительной и должна обнаруживаться офтальмоскопически. Но здесь следует иметь в виду, что в реальности оценка офтальмоскопической картины ДЗН парных глаз происходит не одновременно, а попеременно. Тонкие визуальные детали ДЗН правого и левого глаз не могут быть точно проанализированы сравнительно. Кроме того, сглаживать картину ДЗН могут детали: особенности архитектуры сосудистой воронки, слабый цветовой контраст, особенно при малых размерах экскавации и выраженном объеме нейроретинального пояска. Все вместе делает офтальмоскопическую картину ДЗН правого и левого глаза в норме практически одинаковой, несмотря на планиметрическую асимметрию.

Из параметров, характеризующих нейроретинальный пояс (НРП), наибольшая изменчивость отмечена у объемного показателя (Vert. Integrated Rim Area, Vol.) — 17,3%. Наименьшую асимметрию, сравнимую с асимметрией размеров ДЗН парных глаз и толщиной перипапиллярных нервных волокон, показывают планиметрические параметры НРП:

Таблица 2. Показатель асимметрии (ПА), рассчитанный для абсолютных параметров перипапиллярной зоны (%)

Биоретинотрические параметры перипапиллярной зоны	ПА в норме (n=83)	ПА ПОУГ I–III (n=59)
Smax, мкм	7,7	61,3
Imax, мкм	6,3	63,2
Savg, мкм	7,1	66,9
Iavg, мкм	5,7	68,7
Avg thickness, мкм	3,2	56,9

Примечание. $p < 0,05$ для всех сравниваемых показателей.

Таблица 3. Показатель асимметрии (ПА) в норме и при разностадийной глаукоме на парных глазах (%)

Биоретинотрический параметр ДЗН	ПА в норме (n=83)	ПА ПОУГ I–III (n=59)
DD	5,8	4,8
C/D vert	26,0	60,4
C/D Horiz	26,1	56,5
Rim area, мм ²	7,2	77,6
Horiz. Integrated Rim Width (Area), мм ²	4,7	48,4
Cup area, мм ²	45,5	96,1
Cup vol, мм ³	75,8	132,1
C/D area	40,0	92,0
Vert. Integrated Rim Area (Vol.), мм ³	17,3	127,7

Примечание. $p < 0,05$ для всех сравниваемых показателей.

ПА Rim area — 7,2%, ПА Horiz. Integrated Rim Width (Area) еще ниже — 4,7%. В абсолютных значениях асимметрия площади НРП в 85% парных глаз находилась в диапазоне от 0,0 до 0,2 мм², асимметрия интегрированной ширины НРП в 88% парных глаз также находилась в диапазоне от 0,0 до 0,2 мм².

В группе ПОУГ I—III все исследуемые параметры ДЗН (кроме размеров самого ДЗН) показали значительное (в разы) увеличение асимметрии в парных глазах. Показатель асимметрии диаметров ДЗН остался низким и в норме, и в группе ПОУГ I—III, асимметрия линейных и площадных соотношений экскавация/диск при разностадийной глаукоме в парных глазах увеличивается практически вдвое, почти во столько же раз ПА глубины экскавации парных глаз выше при разностадийной глаукоме по сравнению с нормой.

Большая разница между величинами, характеризующими отношения экскавация/диск (Э/Д), в глазах с начальной и далекозашедшей глаукомой не удивительна, а скорее хорошо известна. Однако сравнение абсолютных значений Э/Д, особенно при больших здоровых дисках и соответственно больших экскавациях, когда Э/Д = 0,6–0,7 является нормой, с диапазоном асимметрии парных глаукомных глаз (в разы больше, чем в норме) делают последнюю гораздо контрастней и даже симптоматичной.

Особенно контрастно выглядит асимметрия параметров НРП в группе с разностадийной глаукомой в сравнении с нормой. В 7 раз выше ПА при глаукоме у объемного показателя НРП, почти в 11 раз выше асимметрия простой и интегрированной площади НРП (Rim area, Horiz. Integrated Rim Width, Area) парных глаз при глаукоме по сравнению с нормой.

Интересно, что, учитывая предполагаемое значительное увеличение глубины экскавации на «далекозашедших» стадиях ПОУГ, мы ожидали получить непропорционально большее увеличение асимметрии объемных показателей по сравнению с асимметрией площади экскавации парных глаз. Однако в реальности мы зафиксировали примерно одинаковое — в 2 раза соответственно (по площади и объему), увеличение асимметрии в парных глазах с ПОУГ I на одном и ПОУГ III на другом глазу. Следует считать, что увеличение объема экскавации при прогрессировании глаукомной оптической патологии, по-видимому, происходит не столько за счет увеличения глубины экскавации, сколько в основном за счет ее расширения, т.е. увеличения площади. Таким образом, отношения глубин экскаваций парных глаз меняются меньше, чем площади, что подтверждает мнение о преимущественной значимости в диагностике ПОУГ планиметрических параметров ДЗН в сравнении с объемными, которые обладают выраженной внутри- и межиндивидуальной изменчивостью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя параметры, наименее зависимые от размеров ДЗН, и оценивая полученные показатели

асимметрии в норме, мы выделили те, асимметрия которых сопоставима в норме и пропорционально значительно возрастает в группе разностадийной глаукомы: это все параметры перипапиллярной зоны и планиметрические параметры НРП. Остальные параметры обладают не только межиндивидуальной, но и значительной внутрииндивидуальной изменчивостью: объем и площадь экскавации, линейные и площадные соотношения экскавация/диск, объем НРП. Показатели их асимметрии представляются более пригодными для оценки динамики глаукомного процесса, чем в диагностике ПОУГ.

Необходимо подчеркнуть, что величина ПА параметров перипапиллярной зоны, как в норме, так и при разностадийной ПОУГ, сопоставима лишь с асимметрией планиметрических параметров НРП на ДЗН. Это подтверждает структурное и функциональное единство нервных волокон перипапиллярной зоны (самого информативного признака ПОУГ), интегрированной площади НРП-зоны, где перипапиллярные волокна «собираются» для формирования ДЗН и собственно площади НРП — нервных волокон уже в структуре ДЗН. Слабая корреляция с размерами ДЗН этих параметров не удивительна, ведь они зависят в первую очередь от количества нервных волокон, которое относительно постоянно — 1 200 000–1 244 000 аксонов ганглиозных клеток сетчатки.

Анализируя диапазон абсолютных значений асимметрии трех выявленных нами параметров, отражающих слой нервных волокон, мы отметили почти полное совпадение диапазонов асимметрий в парных глазах. А в одном из них — средней толщине RNFL — точное совпадение с данными последних зарубежных исследований, которые предлагают расценивать асимметрию толщины слоя нервных волокон выше 9 мкм как признак патологической нейрооптикопатии [5, 6]. По нашим данным, в 96% случаев асимметрия средней толщины RNFL находилась в диапазоне от 0,0 до 9,6 мкм. Асимметрия площади НРП и интегрированной ширины НРП соответственно в 85 и 88% случаев была в диапазоне от 0,0 до 0,2 мм². Сопоставив данные об информативности параметров перипапиллярной зоны и ДЗН в диагностике ПОУГ с полученными данными об асимметрии параметров парных глаз в норме и при разностадийной глаукоме, а также учитывая корреляционные связи параметров перипапиллярной зоны и ДЗН, были выделены структуры, информативные на ранней стадии ПОУГ, обладающие наименьшей изменчивостью как в популяции, так и в парных глазах и наименьшей зависимостью от размеров ДЗН. Это Avg Thickness — средняя толщина RNFL и все измеряемые в абсолютных значениях параметры этой зоны (Smax, Imax, Savg, Iavg), Rim area — площадь нейроретинального пояса и Horiz. Integrated Rim Width (Area) — интегрированная площадь НРП. Асимметрия этих параметров в норме достаточно мала — ПА от 3 до 8%, но при глаукоме она значительно (в разы) возрастает. Это подтверждает,

что данные структуры в сравнении с остальными структурами ДЗН и сетчатки, раньше и значительно подвержены глаукомному повреждению.

Параметр ДЗН — Horiz. Integrated Rim Width (Area) показал наименьшую асимметрию парных глаз в норме — 4,7%. По нашему мнению, именно он, как и средняя толщина RNFL, наиболее точно отражает состояние аксонов ганглиозных клеток, формирующих ДЗН. Учитывая, что количество аксонов относительно постоянно, тем более не удивительна такая низкая асимметрия парных глаз в норме. Интегрированная ширина нейроретинального пояса ДЗН (Horiz. Integrated Rim Width, Area) — это площадь сагиттального сечения ДЗН в виде «ленты», ширина которого ограничена перпендикуляром, восстановленным от места окончания пигментного эпителия в перипапиллярной зоне до внутренней пограничной мембраны сетчатки. С учетом того, что в этом месте сетчатка состоит только из одного слоя нервных волокон, этот показатель отражает весь массив нервных волокон, вошедших в зрительный нерв, причем с точной анатомической привязкой — в зоне кольца Эльшнига, непосредственно у края ДЗН. Мы предполагаем, что показатель интегральной площади нейроретинального ободка может быть весьма значимым в ранней диагностике ПОУГ, поскольку его снижение может опережать появление изменений в слое нервных волокон (RNFL), так как этот показатель характеризует состояние аксонов ганглиозных клеток в месте их перехода с перипапиллярной зоны на ДЗН. Это приобретает важность в связи с зависимостью показателя толщины RNFL от размера ДЗН. Таким образом, предложены количественные критерии оценки внутрииндивидуальной изменчивости (асимметрии) определенных биоретинметрических параметров перипапиллярной зоны и ДЗН парных глаз, усиление которой может использоваться в диагностике ПОУГ даже при нахождении абсолютного значения признака внутри нормативного диапазона.

ВЫВОДЫ

1. Предложен универсальный ПА для биоретинметрического исследования в виде процентного

выражения асимметрии парных глаз. С помощью него выделены параметры, обладающие наибольшей (все параметры экскавации ДЗН) и наименьшей (средняя толщина RNFL и планиметрические параметры НРП) внутрииндивидуальной изменчивостью.

2. Проведен сравнительный анализ асимметрии биоретинметрических параметров парных глаз в норме и при разностадийной глаукоме, прослежено усиление асимметрии параметров в парных глазах по мере нарастания стадии заболевания в асимметрично протекающей глаукоме (ПОУГ I–III).

Литература

1. Абдулкадырова М.Ж., Якубова Л.В. Особенности течения первичной открытоугольной глаукомы на парном глазу // Сборник научных статей Всерос. научно-практ. конф. «Глаукома: проблемы и решения» 2004. М., 2004. С. 13–16.
2. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М.: Медицина. 2001. 350 с.
3. Еричев В.П., Аюбян А.И. Некоторые корреляционные взаимоотношения параметров ретинотомографического исследования // Глаукома. 2006. № 2. С. 24–28.
4. Bengtsson B. The alteration and asymmetry of cup and disc diameters // Acta Ophthalmol (Copenh). 1980. V. 58. N 5. P. 726–758.
5. Bozkurt B., Irkeç M., Arslan U. Asymmetry in optic disc morphometry as measured by confocal scanning laser ophthalmoscopy in subjects with hyperopic anisometropia // J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2008. V. 45. N 3. P. 156–216.
6. Budenz D.L. Symmetry between the right and left eyes of the normal retinal nerve fiber layer measured with optical coherence tomography (an AOS thesis) // Trans Am Ophthalmol Soc. 2008. V. 106. P. 252–327.
7. Harasymowycz P., Davis B., Xu G. et al. The use of RADAAR (ratio of rim area to disc area asymmetry) in detecting glaucoma and its severity // Can J Ophthalmol, 2004. V. 39. N 3. P. 240–244.
8. Levine R.A., Demirel S., Fan J. et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Asymmetries and visual field summaries as predictors of glaucoma in the ocular hypertension treatment study // Invest Ophthalmol Vis. Sci. 2006. V. 47. N 9. 3896–4799.
9. Mansoori T., Viswanath K., Balakrishna N. Correlation between peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters using spectral domain optical coherence tomography. // J. Glaucoma. 2010. V. 19. N 9. P. 604–612.
10. Mardin C.Y., Junemann A.G. The diagnostic value of optic nerve imaging in early glaucoma // Curr Opin Ophthalmol. 2001. V. 12. N 2. P. 100–104.
11. Montgomery D.M. Measurement of optic disc and neuroretinal rim area in normal and glaucomatous eyes // Ophthalmology. 1991. V. 98. N 1. P. 50–59.

Studying the interocular asymmetry of the retina and the optic nerve in norm and primary glaucoma using optical coherence tomography

V.V. Strakhov, V.V. Alekseev, A.V. Ermakova, B.Kh. Wali

Yaroslavl State Medical University, Russia

vval-2006@yandex.ru

The paper studies the asymmetry of parameters of paired eyes in the norm and primary glaucoma with optical coherence tomography. The study involved 83 healthy volunteers and 150 people with primary open-angle glaucoma who underwent optical coherence tomography using a Stratus OCT 3000 scanner (Zeiss-Meditec). A universal index of asymmetry was proposed for optical coherence tomography as a percentage of asymmetry of the paired eyes. We revealed the parameters with the greatest variability (all parameters of optic disc excavation) and the least variability (average RNFL thickness) and planimetric parameters of the neuroretinal rim of the optic disc. A comparative analysis of asymmetries of paired eyes in the norm and primary glaucoma showed an increase in the asymmetry between the fellow eyes with the aggravation of the disease in asymmetrically developing glaucoma.

Key words: glaucoma, optical coherence tomography, asymmetry.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:39–43

Аберрации оптической системы глаза у детей с миопией, пользующихся ортокератологическими линзами ночного ношения

Е.П. Тарутта, О.О. Аляева

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

Анализ аберраций, проведенный у 18 пациентов (36 глаз), пользующихся ночными ортокератологическими контактными линзами (ОКЛ), показал снижение уровня суммарных аберраций в разные сроки после ношения ОКЛ за счет уменьшения дефокуса и повышение уровня всех аберраций высших порядков. Выявлено также увеличение аберраций при диаметре зрачка 6 мм по сравнению с аберрациями при диаметре зрачка 3 мм.

Ключевые слова: аберрации оптической системы, ортокератология, объективная аберрометрия, видеокератография, коэффициенты Зернике.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:44–48

Зрительное восприятие определяется в основном анатомией сетчатки, функциональным состоянием рецепторного аппарата, факторами нервной системы [1]. Однако значительную часть зрительного восприятия ограничивают оптические аберрации, которые могут вызываться всеми составляющими оптической системы глаза, в наибольшей степени — роговицей и хрусталиком. Благодаря бурному развитию рефракционной хирургии в последнее время были разработаны быстрые и точные приборы для определения аберраций глаза (абберометры или анализаторы волнового фронта).

Кроме сферических и астигматических, глазу присущи и другие виды аберраций. Количественной характеристикой оптического качества изображения является среднеквадратичное значение ошибок отклонения реального волнового фронта от идеального. Немецкий математик Зернике (Zernike) ввел математический формализм, использующий серии полиномов для описания аберраций волнового фронта [27]. Полиномы первого и второго, т.е. низших порядков, описывают привычные для офтальмологов оптические аберрации — дефокусировку (аметропии) и астигматизм. Аберрации третьего порядка включают кому (изображение точки напоминает запятую или комету «с хвостом») и трейлоид (3-лепестковый

дефокус). Кома — это сферическая аберрация косых пучков света, падающих под углом к оптической оси глаза. В ее основе лежит асимметрия оптических элементов глаза, в результате которой центр роговицы не совпадает с центром хрусталика и фовеолы. Трейлоид возникает при иррегулярности оптической поверхности. Среди аберраций четвертого порядка выделяют сферические аберрации, квадрантоид, вторичный астигматизм, а в аберрациях пятого порядка — вторичную кому, вторичный трейлоид, пентафоид (рис. 1). Сферическая аберрация в основном обусловлена тем, что периферия хрусталика преломляет падающие на нее параллельные лучи сильнее центра. Более высокие порядки известны как нерегулярные аберрации [2].

Оптическая система считается хорошей, если коэффициенты Зернике близки к нулю и, следовательно, среднеквадратичное значение ошибок волнового фронта меньше $1/14$ длины волны (критерий Марешаля) [24].

Технология волнового фронта и коррекция аберраций сегодня применяется повсюду — от корригирующих линз до хирургии. Чтобы оценить роль применения этой технологии, необходимо понимать основы аберраций высших порядков (АВП) и их влияние на качество зрения. АВП могут играть важную роль в успешном применении разных методов кор-

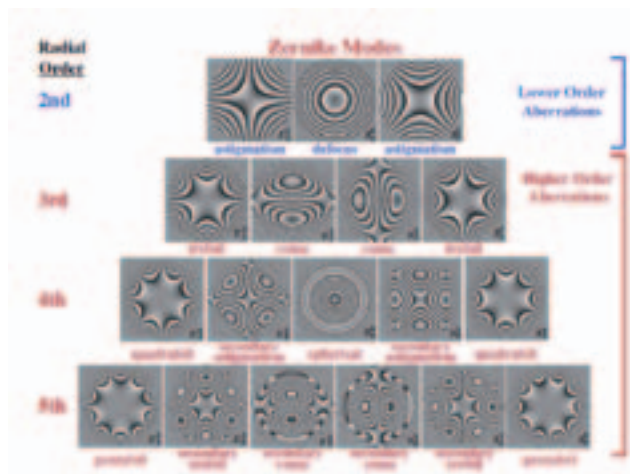


Рис. 1. Структура aberrаций волнового фронта.

рекции и улучшении качества зрения. В контактной коррекции изучение aberrаций глаза становится ценным дополнением в комплексе исследований при измененной форме роговицы (астигматизм, кератоконус, рубцовые изменения роговицы), для оценки степени деформации и прозрачности, а также эффективности применения контактных линз [4–7, 17, 19, 21]. В научных исследованиях последних лет изучение состояния АВП оптической системы «глаз+контактная линза» проводилось с оценкой их структуры по полиномам Зернике [10, 11].

Достаточно широко aberрометрия стала использоваться в рефракционной хирургии. Показано, что стандартные ФРК и ЛАЗИК эффективно устраняют aberrации второго порядка (дефокус и астигматизм), но они могут сами индуцировать АВП, снижающие качество зрения, что может выражаться в таких визуальных симптомах, как снижение остроты зрения при пониженной освещенности, появление светящихся ореолов вокруг источника света, сниженное цветовосприятие [8, 9, 18, 25].

Особую клиническую значимость aberrации оптической системы глаза приобретают в связи с распространением в последние годы ночной ортокератологии как метода коррекции и контроля прогрессирования миопии у детей, подростков и лиц молодого возраста [3, 12–15]. Современная ортокератология позволяет устранить миопию слабой и средней степени, однако изменения кривизны центральной части роговицы ведут к возникновению значительных aberrаций высших порядков, особенно сферической aberrации [16, 20, 22, 23].

Уплотнение центральной зоны роговицы с одновременным увеличением кривизны и рефракции ее парацентральных отделов, нарушение равномерности роговичной поверхности, стабильности прекорнеальной слезной пленки, а также отклонения топографических характеристик от исходных значений под влиянием ортокератологических линз (ОКЛ) могут быть причиной изменения оптических свойств роговицы и индуцирования оптических

aberrаций. ОКЛ вызывают появление значительной положительной сферической aberrации оптической системы глаза [14].

С. Joslin и соавт. [20] изучили изменения АВП (3–6 порядков) у 18 пациентов после 1 мес использования ОКЛ [20]. При ширине зрачка 3 (фактор 2,66) и 6 (фактор 2,50) мм было выявлено значительное увеличение общих aberrаций высших порядков. Среди всех aberrаций высших порядков применение ОКЛ оказало наибольшее влияние на первичную сферическую aberrацию (C_4^0): отмечено ее увеличение с $0,084 \pm 0,16$ до $0,39 \pm 0,16$ мкм при ширине зрачка 6 мм. Но также обнаружилось, что при ОКЛ возрастают внутренние оптические aberrации, что по предположению авторов свидетельствует о некотором уплощении задней поверхности роговицы. Отмечено также усиление первичной сферической aberrации приблизительно в 5 раз при зрачке 5 мм [16]. Т. Niraoka и соавт. [22] выявили увеличение среднеквадратичного значения aberrаций волнового фронта 3–4-го порядков при использовании ОКЛ у 64 пациентов. Было выявлено увеличение среднеквадратичного значения aberrаций 4-го порядка в 2 и 3 раза для зрачка 3 и 6 мм соответственно. Значительные изменения из положительной в отрицательную сторону выявлены для вертикальной комы; для горизонтальной комы отмечено выраженное отклонение в положительном направлении. Установлена четкая зависимость между коррекцией миопии и усилением АВП. Изменения волнового фронта отражены также в работе I. Stillitano и соавт. [26]. Индукция АВП в результате применения ОКЛ даже в успешных случаях может приводить к общему снижению контрастной чувствительности [23], причем потеря в контрастности более существенна, чем преимущества, достигнутые путем коррекции остроты зрения [16].

ЦЕЛЬ исследования — изучить aberrации оптической системы глаза у детей с миопией, пользующихся ОКЛ ночного ношения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 18 пациентах (36 глаз) с миопией слабой (16 глаз) и средней (20 глаз) степени и астигматизмом до 2 дптр в разные сроки после ОК-коррекции (3 мес–1,5 года). Всем пациентам данной группы были подобраны ОКЛ ночного ношения фирмы «Contex» (США) серии ОК E-System. Проводился комплекс обследований, включавший как общепринятые (визометрия, рефрактометрия, офтальмометрия, ультразвуковая биометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия), так и специальные методы исследования. Объективная aberрометрия и видеокератография проводились с помощью OPD Scan (Nidek, Япония) при естественной ширине зрачка.

В работе оценивались следующие показатели: уточненная карта рельефа роговицы (Instantaneous

тар), карта суммарного волнового фронта (средняя квадратичная ошибка суммарного волнового фронта — Root Mean Square, RMS, OPD), анализировались коэффициенты Зернике всех порядков. Преимуществами прибора OPD-scan при работе с детской возрастной группой является высокая скорость сканирования, а также возможность расчета и исследования aberrаций оптической системы глаза при действующей аккомодации для диаметра зрачка до 6 мм. Необходимо отметить, что исследование на приборе хорошо переносилось детьми и не было для них утомительным. Статистическую обработку результатов исследования проводили по программе Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная некорригированная острота зрения (НКОЗ) составила $0,1 \pm 0,09$, после ОК-коррекции — $0,87 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Динамика остроты зрения и клинической рефракции у всех пациентов в процессе ношения ОК-линз представлена в табл. 1.

Под действием ночных ОКЛ клиническая рефракция снизилась в среднем с $-3,98 \pm 0,1$ дптр до $-1,1 \pm 0,08$ дптр, а оптимальная корригированная острота зрения (ОКОЗ) с докоррекцией сферически-

ми и цилиндрическими линзами составила $0,92 \pm 0,01$, т.е. снизилась по сравнению с исходной на 0,18, очевидно, за счет индуцированных aberrаций разных порядков.

Как показано в табл. 2, по данным кератотопографии отмечено достоверное уменьшение рефракции в сильном и слабом меридианах роговицы в отдаленные сроки наблюдения: с $44,61 \pm 1,1$ до $41,4 \pm 0,8$ дптр в сильном меридиане и с $43,53 \pm 0,19$ до $40,31 \pm 0,18$ дптр в слабом меридиане.

Кератотопографическая картина в большинстве случаев выявила уплощение центральной зоны роговицы и формирование зоны корригирующего воздействия, что отражает характерные для ортокератологии изменения геометрии роговицы.

Уровень оптических aberrаций волнового фронта до и после коррекции представлен в табл. 3 и на рис. 2.

После ношения ОКЛ отмечается статистически достоверное снижение уровня суммарных aberrаций волнового фронта с $4,88 \pm 0,26$ до $3,87 \pm 0,25$ мкм, что составляет 20,7%. Это снижение обусловлено преимущественно уменьшением дефокуса, т.е. aberrаций низшего порядка. Однако сферическая aberrация низшего порядка

возросла на 253% (с $0,49 \pm 0,04$ до $1,73 \pm 0,18$ мкм). Уровень всех aberrаций высокого порядка повысился на 127% (с $0,52 \pm 0,13$ до $1,18 \pm 0,14$ мкм). Увеличение aberrаций типа «кома» составило 262%, а увеличение aberrаций типа «трефойл» и «тетрафойл» — 19,3 и 26,7% соответственно оказалось статистически недостоверным ($p > 0,05$). Увеличение сферической aberrации высокого порядка составило 498%, астигматизма высокого порядка — 162,5%. Выявлено увеличение aberrаций оптической системы глаза при диаметре зрачка 6 мм по сравнению с aberrациями при диаметре зрачка 3 мм. Количественная оценка уровня aberrаций по коэффициенту Root Mean Square OPD (RMS OPD) при диаметре зрачка 3 мм показала увеличение этого показателя в среднем с $0,15 \pm 0,07$ до $0,7 \pm 0,15$ дптр ($p < 0,05$). Индивидуальные колебания коэффициентов RMS OPD до коррекции составили $0,12-0,2$ дптр, после ОКЛ — $0,17-0,64$ дптр. При диаметре зрачка 6 мм показатель RMS OPD до ОК-коррекции колебался в среднем в диапазоне $0,08-2,99$ дптр и составлял $0,411 \pm 0,08$ дптр,

Таблица 1. Динамика остроты зрения и клинической рефракции ($M \pm m$) на фоне ночной ортокератологии

Показатель	НКОЗ	ОКОЗ	Клиническая рефракция (по сферозэквиваленту), дптр
До коррекции, n=36	$0,1 \pm 0,09$	$1,1 \pm 0,03$	$-3,98 \pm 0,1$
После коррекции, n=36	$0,87 \pm 0,1^{**}$	$0,92 \pm 0,01^{*}$	$-1,1 \pm 0,08^{**}$

Примечание. * — отличие от исходных данных статистически достоверно, $p < 0,05$;

** — отличие от исходных данных статистически достоверно, $p < 0,001$.

Таблица 2. Динамика показателей рефракции роговицы ($M \pm m$) у пациентов с близорукостью, пользующихся ОК-линзами в ночном режиме

Показатель	Исходное значение, дптр	После начала ношения ОК-линз, дптр	
		через 3 мес	через 6–18 мес
Рефракция роговицы в сильном меридиане, n=36	$44,61 \pm 1,1$	$42,21 \pm 0,72^{*}$	$41,4 \pm 0,8^{*}$
Рефракция роговицы в слабом меридиане, n=36	$43,53 \pm 0,19$	$40,3 \pm 0,2^{*}$	$40,31 \pm 0,18^{*}$

Примечание. * — отличие от исходных данных статистически достоверно, $p < 0,05$.

Таблица 3. Структура aberrации высшего порядка до и после ОК-коррекции ($M \pm m$)

Коэффициенты Зернике	До коррекции, мкм	После коррекции, мкм	Достоверность различий p
Total (общие, суммарные)	$4,88 \pm 0,26$	$3,87 \pm 0,25$	$p < 0,05$
Tilt (S1) (сферическая)	$0,49 \pm 0,04$	$1,73 \pm 0,18$	$p < 0,001$
High (высокого порядка)	$0,52 \pm 0,13$	$1,18 \pm 0,14$	$p < 0,001$
Coma (кома)	$0,21 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,11$	$p < 0,001$
Trefoil (трефойл)	$0,31 \pm 0,06$	$0,37 \pm 0,05$	$p > 0,05$
4 foil (тетрафойл, квадрафойл)	$0,15 \pm 0,07$	$0,19 \pm 0,05$	$p > 0,05$
Sph (сферическая высокого порядка)	$0,097 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,05$	$p < 0,001$
Hi ast (астигматизм высокого порядка)	$0,08 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,02$	$p = 0,01$

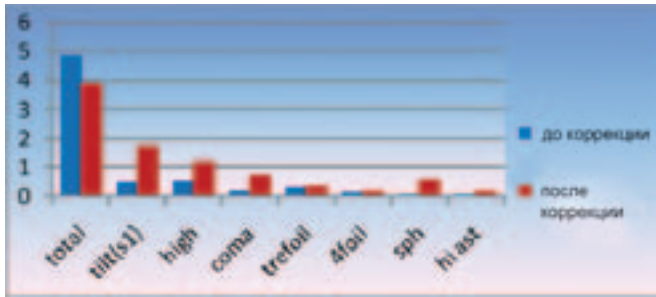


Рис. 2. Аберрации оптической системы до и после ортокератологической коррекции.

после коррекции отмечено достоверное увеличение до $1,47 \pm 0,23$ дптр (от 0,15 до 6,57 дптр).

Динамические кератотопографические и аберрометрические исследования показали, что в 22,2% случаев (на 8 из 36 глаз) индуцированные ОКЛ аберрации были нестабильными в связи различной степенью децентрации линзы. Данный факт указывает на целесообразность объективного аберрометрического контроля при оценке адекватности и эффективности ОК-коррекции.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ качественной структуры аберраций оптической системы миопических глаз у детей показал как преимущества, так и недостатки ОК-коррекции. Формирующаяся положительная сферическая аберрация, согласно современным представлениям, способствует торможению прогрессирующей близорукости за счет формирования миопического периферического дефокуса. Физиологические аберрации играют важную роль в формировании глубины, ширины фокусной области и зрительной работоспособности.

Недостатки связаны с увеличением аберраций высших порядков, очевидно, из-за незначительной децентрации линзы (кома, трейлол), а также из-за развития при ношении ОКЛ вторичного «синдрома сухого глаза», явлений гипоксической эпителио- или кератопатии.

Изучение аберраций человеческого глаза позволяет дать дополнительную оценку оптическому аппарату глаза, что расширяет возможности для более углубленной и полноценной диагностики, адекватной коррекции и эффективного лечения прогрессирующей близорукости с помощью ортокератологического метода.

ВЫВОДЫ

1. Компьютерная видеокератография и объективная аберрометрия позволяют оценить как степень изменений топографии роговицы, так и все возможные искажения волнового фронта, возникающие при воздействии ОКЛ.

2. Изменения волнового фронта определяются в основном изменениями топографии передней поверхности роговицы, которые зависят от конструкции линзы, посадки, центрации, подвижности, свойств материала и других факторов.

Литература

1. Агарвал А., Агарвал М., Агарвал С., Агарвал Т. Аберропия. Новое понятие в рефракции // Офтальмология. 2004. Т. 1. № 2. С. 26–33.
2. Балашевич Л.И. Оптические аберрации глаза: диагностика и коррекция // Окулист. 2001. Т. 22. № 6. С. 12–15.
3. Вержанская Т.Ю. Влияние ортокератологических линз на клиничко-функциональные показатели миопических глаз и течение миопии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
4. Дутчин И.В., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Сорокин Е.Л. Анализ качества зрения и причин его снижения при коррекции миопии методами ФПК и LASIK // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. Сб. науч. ст. М., 2006. С. 53–56.
5. Егорова Г.Б. Влияние жестких газопроницаемых и мягких би- и мультифокальных контактных линз на аберрации глаза и зрительные функции // Всерос. школа офтальмолога, 3-я: Сб. тр. М., 2006. С. 184–189.
6. Егорова Г.Б. Оптимизация контактной коррекции первичных и вторичных аметропий. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005.
7. Егорова Г.Б., Бородин Н.В., Бубнова И.А. Влияние бифокальных мягких контактных линз на аберрации глаза человека // Вестн. Оптометрии. 2003. № 4. С. 30–32.
8. Корниловский И.М., Годжаева А.М. Биоптический подход в фоторефракционной хирургии // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. Сб. научн. ст. М., 2006. С. 124–128.
9. Корниловский И.М., Годжаева А.М., Купцова О.Н. Новые возможности восстановительной коррекции зрения по данным видеокератографии и инфракрасного сканирования оптической системы глаза на приборе OPD-scan // Офтальмология. 2006. Т. 3. № 4. 2006. С. 72–80.
10. Костюченко Н.В. Аберрации оптической системы глаза при различных методах коррекции астигматизма у детей и подростков. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2008.
11. Кузнецова Ю.С. Влияние контактных линз на уровень оптических аберраций и зрительные функции. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
12. Мирсафиев Д.С., Хурай А.Р., Дьяковинова Е.А. Торможение прогрессирования близорукости при ортокератологии // Матер. юбилейной конф. «Невские горизонты – 2010». С.-Петербург. 2010. Т. 2. С. 113.
13. Нагорский П.Г., Белкина В.В. Клиническое обоснование применения ортокератологических линз для оптической коррекции и лечения прогрессирующей миопии у детей и подростков // Матер. юбилейной конф. «Невские горизонты – 2010». С.-Петербург. 2010. Т. 2. С. 123.
14. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Возможные механизмы тормозящего влияния ортокератологических линз на прогрессирование миопии // Рос. офтальмол. журн. 2008. Т. 1. № 2. С. 26–30.
15. Толорая Р.Р. Исследование эффективности и безопасности ночных ортокератологических контактных линз в лечении прогрессирующей близорукости. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
16. Berntsen D.A., Barr J.T., Mitchell G.L. The effect of overnight contact lens corneal reshaping on higher-order aberrations and best-corrected visual acuity // Optom Vis Sci. 2005. V. 82. N 6. P. 490–497.
17. Brabander J., Chaten N., Bouchard F. et al. Contrast sensitivity with soft contact lenses compensated for spherical aberration in high ametropia // Optom. Vis. Sci. 1998. V. 75. N 1. P. 43.
18. Chalita M.R., Waheed S., Xu M., Krueger R.R. Wave front Analysis in Post-LASIK Eyes and its correlation with visual symptoms, refraction and topography // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003. V. 44. N 5. P. 2651.
19. Fujikado T., Kuroda T., Ninomiya S. et al. Age-related changes in ocular and corneal aberrations // Am. J. Ophthalmol. 2004. V. 138. N 1. P. 143–146.
20. Joslin C.E., Wu S.M., McMahon T.T., Shahidi M. Higher-order wave front aberrations in corneal refractive therapy // Optom Vis Sci. 2003. V. 80. N 12. P. 805–11.

21. He J.C., Burns S.A., Marcos S. Monochromatic aberrations in the accommodated human eye // Vis. Res. 2000. N 40. P. 41–48.
22. Hiraoka T., Matsumoto Y., Okamoto F. et al. Corneal higher-order aberrations induced by overnight orthokeratology // Am J Ophthalmol. 2005. V. 139. N 3. P. 429–36.
23. Hiraoka T., Okamoto C., Ishii Y. et al. Time course of changes in ocular higher-order aberrations and contrast sensitivity after overnight orthokeratology // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008. V. 49. N. 10. P. 4314–4320.
24. Mareshal A. Etude des effect combines de la diffraction et des aberrations geometrique sur L' image d'un point lumineux // Revue d'optique. 1947. P. 257–277.
25. O'Keefe M.O., Nolan L. Lasik surgery in children // Br. J. Ophthalmol. 2004. V. 88. P. 19–21.
26. Stillitano I.G., Chalita M.R., Schor P. et al. Corneal changes and wave front analysis after orthokeratology fitting test // Am J Ophthalmol. 2007. V. 144, N 3. P. 378–386.
27. Zernike F. Beugungstheorie des Schneidenverfahrens und seiner verbtserten from der phasenkontrastmentode: Physica. I. 1934. V. 2. P. 689–704.

Aberrations of the Optical System of the Eye in Myopic Children Using Night Orthokeratology

E.P. Tarutta, O.O. Alyaeva

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
 alyaeva.oxana@gmail.com

Aberration analysis of 18 patients (36 eyes) using night orthokeratology contact lenses, showed a decrease in the level of total aberrations at different times after OK lens wearing due to a reduction of the defocus, and an increased level of all higher-order aberrations. Increased aberrations were also revealed for pupil diameter of 6 mm, as compared with aberrations for pupil diameter of 3 mm.

Key words: aberration of the optical system, orthokeratology, objective aberrometry, videokeratography, Zernike coefficients.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:44–48

Исследование патогенетически обусловленных клинико-функциональных нарушений органа зрения при остеохондрозе шейного отдела позвоночника

Л.П. Чередниченко, Л.И. Борисова

ГБОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»

Представлены результаты обследования 20 пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника и 10 соматически здоровых лиц. Возраст обследуемых в обеих группах составлял 20–40 лет. Показано, что при остеохондрозе на глазном дне отмечаются изменения различной степени выраженности. Установлена достоверная зависимость появления изменений на глазном дне и зрительных нарушений от развития дегенеративно-дистрофических процессов в шейном отделе позвоночника.

Ключевые слова: зрительные нарушения, проявления на глазном дне, ишемия, остеохондроз шейного отдела позвоночника.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:49–53

Еще в 1989 г. проф. А.Ю. Юсупов писал, что в области исследования микроциркуляции для изучения патогенеза, диагностики, оценки клинического состояния больных и контроля эффективности лечения при ряде патологических процессов имеются нерешенные проблемы, в частности, не изучен вопрос о специфичности изменений микрососудов глаза при различных заболеваниях. Он рассматривал концепцию о том, что сосуды конъюнктивы и сетчатки глазного яблока в зависимости от состояния организма и различных воздействий на него в определенной степени отражают состояние мозгового кровотока [21].

Среди неврологических заболеваний, сопровождающихся нарушениями мозгового кровообращения, можно выделить остеохондроз шейного отдела позвоночника как занимающий второе место по распространенности после сосудистых заболеваний [16]. Остеохондроз позвоночника проявляется у каждого четвертого работающего жителя страны. К 59 годам признаки заболевания обнаруживаются у 82,5%, среди них остеохондроз шейного отдела позвоночника составляет 35,4% [9]. Сведения об изменениях на глазном дне при остеохондрозе шейного отдела

позвоночника носят отрывочный характер. Однако для доклинической диагностики и успешного лечения, дифференциальной диагностики шейного остеохондроза от других заболеваний, сопровождающихся нарушениями церебрального кровообращения, определения стадии развития патологического процесса, возможности прогнозирования течения и восстановления зрительных функций при исследуемом заболевании необходимо иметь четкое представление о морфофункциональных особенностях состояния глазного дна и зрительных нарушениях, знать механизм их развития.

Известно, что в основе патогенеза остеохондроза шейного отдела позвоночника лежат дегенеративно-дистрофические процессы в межпозвоночных дисках и подлежащих суставных поверхностях шейных позвонков с формированием хрящевых и костных разрастаний, а также других изменений связочно-суставного аппарата, вызывающих гипертрофию межпозвоночных суставов. Поскольку через область шеи проходят важные артерии — позвоночная, сонная, питающие кровью головной мозг, там расположены симпатические центры вегетативной нервной

системы, нервные корешки и корешковые артерии, сеть лимфатических узлов и сосудов, то такие изменения могут привести к смещению и сдавлению артерий и вен, а также нервных сплетений этой зоны [14]. Это приводит к недостаточности кровообращения в вертебро-базилярной и каротидной сосудистых системах головного мозга и патологическим изменениям во всех сосудах и отделах головного мозга, составляющих бассейн этих артериальных систем, в том числе в глазничной артерии с вытекающими отсюда патологическими проявлениями на глазном дне и в функциональном статусе зрительного анализатора.

У большинства пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника появляются зрительные нарушения и жалобы на потемнение в глазах, мерцание, появление «мушек», искр, цветных пятен перед глазами и других фотопсий, скотом, выпадений полей зрения, периодов полной потери зрения [15], а также появляются изменения на глазном дне. В связи с недостаточностью церебрального кровообращения на глазном дне развиваются признаки ишемии сетчатки и ишемической нейрооптикопатии, сетчатка становится серовато-белого цвета, контуры сосудов прерывистые — «четкообразные» на фоне отечной сетчатки, появляются признаки начальной неоваскуляризации, диск зрительного нерва пастозный с сероватым оттенком, его контуры ступенчаты, физиологическая экскавация расширена, подрыва [2, 6, 26]. По данным Л.Н. Тарасовой и согласно нашим исследованиям диска зрительного нерва с использованием оптической когерентной томографии (ОКТ), при этом заболевании наблюдается простая склеротическая симметричная атрофия с псевдоглаукоматозной экскавацией, постепенно нарастающая по мере прогрессирования недостаточности мозгового кровообращения, что указывает на развитие ишемического процесса [18]. Кроме того, ретинопатия проявляется умеренным расширением вен, сужением артерий по типу обратимого (при сохранении эластичности стенки сосуда) или необратимого ангиоспазма, ангиосклероза, симптомами артериовенозного перекреста разной степени, делением сосудов под прямым углом, штопорообразной извитостью сосудов, преимущественно венул, в парамакулярной области [12]. Эти проявления в сочетании с остальными симптомами, характерными для остеохондроза шейного отдела позвоночника, можно считать подтверждающими данное заболевание, их необходимо оценивать врачу практического здравоохранения при диагностике этой патологии.

ЦЕЛЬ настоящего исследования — изучение влияния на орган зрения сосудистой и неврологической патологии, обусловленной развитием остеохондроза шейного отдела позвоночника, изучение зрительных нарушений и выявление характерных изменений глазного дна, сопоставление данных офтальмоскопии и ОКТ с тяжестью дегенеративно-дистрофических процессов при шейном остеохондрозе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данную работу включены результаты 20 клинических наблюдений пациентов с остеохондрозом шейного отдела позвоночника, не имеющих сопутствующей патологии, и 10 соматически здоровых лиц. Возраст обследуемых в обеих группах составлял от 20 до 40 лет. Так как в исследуемую группу входили пациенты, страдающие только шейным остеохондрозом, можно считать, что все симптомы у них были обусловлены именно этим заболеванием. Офтальмологический статус изучался с использованием следующих методов: наружный осмотр органов зрения, визометрия, рефрактометрия, измерение внутриглазного давления тонометром Маклакова и полей зрения на периметре Ферстера, биомикроскопия переднего отрезка глаза, гониоскопия и офтальмоскопия глазного дна с обследованием периферии сетчатки [19]. Выборочно проводились ОКТ и фоторегистрация изображений глазного дна с помощью фундус-камеры (3D OCT — 1000 optical coherence tomography, Type 1A mark 11 retinal camera TRC — NW7SF), а также компьютерная периметрия периметром «Периком» [8]. Высокая точность этих методов дает возможность обнаружить наиболее ранние офтальмологические признаки развития ишемического процесса при остеохондрозе шейного отдела позвоночника, проводить углубленное исследование этих признаков на любой стадии заболевания [13, 17].

Неврологический статус оценивался по данным наружного осмотра, пальпации позвоночника и паравертебральной области, по заключению невропатолога и результатам рентгенологического исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распространенности изменений на сетчатке глаза, сопровождающихся характерными для неполноценности мозгового кровообращения жалобами, показал, что при остеохондрозе шейного отдела позвоночника у всех пациентов отмечались той или иной степени выраженности изменения на глазном дне. Зрительные нарушения наблюдались у 18 больных (90%). Признаки ишемии сетчатки и ишемической нейрооптикопатии, подтвержденные результатами офтальмоскопии и ОКТ, обнаружены у 10 пациентов (50%) с наиболее выраженными проявлениями нарушения мозгового кровообращения в соответствии с клинической картиной, заключениями невропатолога и данными компьютерной и магнитно-резонансной томографии. У 4 из них отмечены проявления начальной неоваскуляризации (рис. 1). В контрольной группе у 1 человека наблюдалось расширение физиологической экскавации, что в данном случае не являлось признаком ишемии, а рассматривалось как вариант нормы. Умеренное расширение вен найдено у 17 человек (85%) в исследуемой группе и у 3 человек (30%) в контрольной группе, сужение артерий по типу ангиоспазма,

ангиосклероз — у 13 (65%) пациентов с шейным остеохондрозом и у 2 соматически здоровых лиц (20%). Симптомы артериовенозного перекреста разной степени обнаружены у 17 (85%) исследуемых (рис. 2), в то время как в контрольной группе у 4 (40%) встречались лишь единичные артериовенозные перекресты I степени, деление сосудов под прямым углом выявлено только среди пациентов с шейным остеохондрозом — у 9 человек (45%) (рис. 3), штопорообразная извитость сосудов — у 19 (95%), а в контрольной группе — у 4 обследуемых (40%) (диаграмма). Все показатели являются статистически достоверными по отношению к контрольной группе, т. е. обусловлены развитием исследуемого заболевания и соответствуют вероятности ошибки $p \leq 0,05$. Представленные результаты подобны данным, полученным ранее другими авторами [12, 17, 18], и подтверждают развитие ишемии сетчатки, характерной для шейного остеохондроза. Кроме того, согласно нашим результатам, ишемия сетчатки подтверждается сопоставлением офтальмоскопической картины с данными ОКТ и патогенезом шейного остеохондроза.

Все перечисленные нарушения функциональных показателей и патологические проявления на глазном дне необходимо рассматривать в соответствии со степенью недостаточности кровообращения головного мозга, вызванной развитием шейного остеохондроза. При прогрессировании этого заболевания усиливается недостаточность церебральной гемодинамики, подтвержденная данными неврологического обследования, параллельно наблюдается усиление жалоб на фотопсии, скотомы, выпадения полей зрения, появление периодов полной потери зрения, признаков ишемии на глазном дне и увеличение количества остальных ретинальных симптомов. Признаки ишемической ретино-, ангио- и нейрооптикопатии наблюдаются при любой степени нарушений церебральной гемодинамики, но их

выраженность меняется в зависимости от степени нарушений. Об этом свидетельствуют данные офтальмоскопии и ОКТ, выполненные в динамике заболевания.

Патогенетическое обоснование. В настоящее время выделяют три патофизиологических уровня в развитии ишемии глаза, обусловленной нарушением кровообращения. Первым уровнем является нарушение центрального кровообращения в крупных сосудах, вторым — нарушение органотканевого кровообращения, следствием этих процессов при остеохондрозе шейного отдела позвоночника является ишемия головного мозга и глаз. Третий уровень — это нарушение кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла. Последствиями ишемии являются гипоксия, избыток продуктов нарушенного метаболизма, ионов и некоторых биологически активных веществ, накапливающихся в ишемизированной ткани. Это ведет к нарушению специфических и неспецифических функций и процессов, а, следовательно, к развитию дистрофии, гипотрофии и атрофии тканей [4, 24]. Нарушения гемодинамики на первом уровне чаще всего являются нейрогенными — рефлекторная вазоконстрикция на фоне преобладания симпатoadреналовых влияний при раздражении симпатических структур и «механическими» — компрессионно-ирритативное сдавление позвоночной артерии дегенеративными хрящевыми и костными разрастаниями, грыжами межпозвоночных дисков и другими изменениями в межпозвоночных суставах, а также их сочетание.

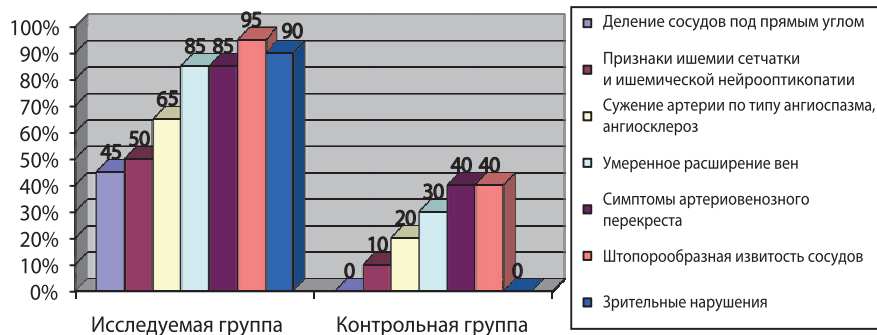


Диаграмма. Частота изменений сетчатки при остеохондрозе шейного отдела позвоночника и индивидуальных физиологических вариантов строения сетчатки у здоровых лиц (%).

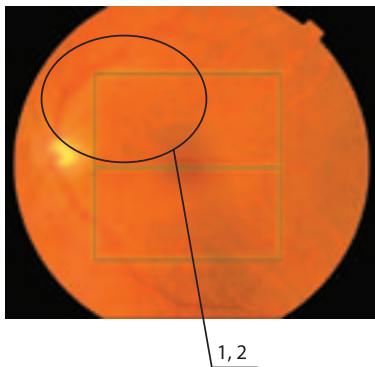


Рис. 1. Глазное дно при шейном остеохондрозе. 1 — признаки начальной неоваскуляризации; 2 — штопорообразная извитость сосудов.

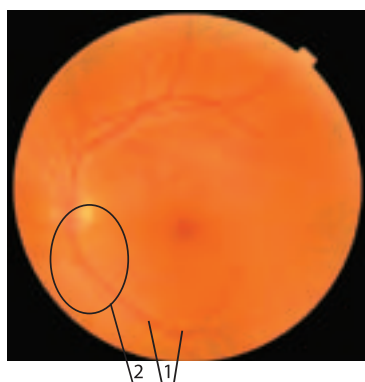


Рис. 2. Глазное дно при шейном остеохондрозе. Расширение вен. 1 — симптомы артериовенозного перекреста I-II; 2 — «четкообразность» контуров сосудов.

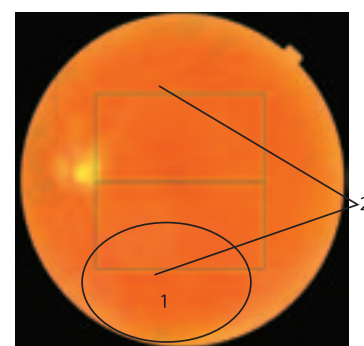


Рис. 3. Глазное дно при шейном остеохондрозе. Сужение артерий. 1 — деление сосудов под прямым углом; 2 — симптомы артериовенозного перекреста I-II.

В результате сдавления позвоночной и сонной артерий, питающих кровью головной мозг, а также симпатических центров вегетативной нервной системы, нервных корешков и корешковых артерий, лимфатических узлов и сосудов в области шеи при остеохондрозе развиваются разнообразные краниовертебральные изменения. В клинике этого заболевания часто встречаются так называемые рефлекторные синдромы. Причинами развития нарушений зрительных функций и патологических проявлений на глазном дне прежде всего являются синдром вертебробазилярной недостаточности, а также недостаточность кровообращения в системе внутренних сонных артерий [22, 23].

Так как бассейн внутренних сонных артерий является основным источником кровоснабжения глаз, то, помимо остальных симптомов недостаточности церебральной гемодинамики, могут развиваться различные офтальмологические нарушения. Учитывая анатомическое расположение позвоночной артерии в костном канале, образованном отверстиями поперечных отростков VI–II шейных позвонков (рис. 4), при развитии патологического процесса на этом уровне возможно сужение сосуда в результате механического воздействия на его стенку — сдавливания [10].

От звездчатого ганглия, расположенного позади подключичной артерии на уровне поперечного отростка VII шейного позвонка и головки I ребра, отходит ветвь, проникающая в канал поперечных отростков шейных позвонков и густо оплетающая позвоночную артерию (см. рис. 4). Раздражение эфферентных симпатических волокон этого сплетения при шейном остеохондрозе вызывает нарушение равновесия в работе симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и спазм позвоночной артерии [11].

Таким образом, в зависимости от воздействия на стенку сосуда, можно выделить две формы вертебро-базилярного синдрома: рефлекторный ангиоспазм вследствие раздражения симпатических структур при неизменном тоне парасимпатических структур и компрессионно-ирритативное сдавление самой артерии, а также их сочетание, приводящее к нарушению церебрального кровообращения [5].

С появлением органических нарушений со стороны функции мозга говорят об органической стадии синдрома, а при их отсутствии — о функциональной стадии.

Функциональная стадия синдрома вертебро-базилярной недостаточности характеризуется тремя группами симптомов: головная боль (и сопутствующие вегетативные нарушения), зрительные расстройства, кохлеовестибулярные расстройства.

В условиях продолжительных и интенсивных сосудистых спазмов возможно развитие очагов стойкой ишемии — органическая стадия вертебробазилярного синдрома. На этой стадии недостаточность кровообращения проявляется преходящими и стойкими явлениями нарушения кровообращения в головном и спинном мозге, со стороны глаз возможны различные по продолжительности скотомы, выпадения полей зрения, периоды полной потери зрения [3].

Хотя клинические проявления обеих форм вертебробазилярного синдрома и сходны, все же рефлекторный ангиоспастический синдром имеет свои отличительные признаки. Для него характерны двусторонность и диффузность церебральных вегетососудистых расстройств, преобладание вегетативных проявлений над очаговыми и относительно меньшая связь приступов с поворотом головы. Компрессионно-ирритативный синдром чаще встречается при патологии нижнешейного отдела позвоночника и сочетается с брахиальными и пекторальными синдромами, рефлекторный — при поражении верхнего и среднего шейных уровней [1].

Так как глаз кровоснабжается непосредственно из бассейна внутренней сонной артерии, то при недостаточности кровообращения в этой артериальной системе развиваются выраженные нарушения зрительных функций, такие как фотопсии и метаморфопсии, скотомы, выпадения полей зрения, периоды полной потери зрения и проявления на глазном дне. Учитывая, что неполноценность кровообращения развивается в результате рефлекторного ангиоспазма внутренней сонной артерии, в клинике проявляются особенности этой формы синдрома.

Симпатическое сплетение внутренней сонной артерии продолжается на ее ветви, в том числе на глазную артерию и далее на центральную артерию сетчатки. Как известно, строение стенки артериолы сохраняет принцип строения стенки артерии, в наружной адвентициальной оболочке расположены сосуды и нервы сосудов, следовательно, симпатическая иннервация распространяется и на артериолы сетчатки, а нарушение симпатической иннервации является одной из причин патологических изменений этих сосудов — ретинопатии. Такие изменения могут быть признаками и доклиническими проявлениями данной патологии [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При остеохондрозе шейного отдела позвоночника развиваются нарушения в вертебробазилярной и каротидной артериальных системах, которые вызывают недостаточность кровообращения и ишемию головного мозга с развитием полиорганных нарушений, в том числе со стороны зрительного анализатора. Нарушения

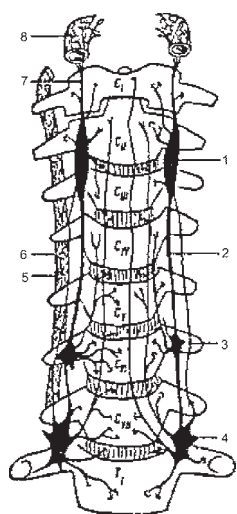


Рис. 4. Шейный отдел симпатического ствола: 1 — верхний шейный узел; 2 — межузловая ветвь; 3 — средний шейный узел; 4 — шейно-грудной (звездчатый) узел; 5 — позвоночная артерия; 6 — периартериальное симпатическое сплетение позвоночной артерии; 7 — внутренний сонный нерв; 8 — внутренняя сонная артерия и ее периартериальное симпатическое сплетение.

зрительных функций и изменения глазного дна при шейном остеохондрозе патогенетически обусловлены развитием дегенеративно-дистрофических процессов в межпозвоночных дисках и подлежащих суставных поверхностях шейных позвонков, следовательно, они являются специфичными для данного заболевания, и при наличии остальных симптомов, характерных для данной патологии, могут рассматриваться как признаки, подтверждающие это заболевание. Симптомы ишемической ретино-, ангио- и нейрооптикопатии наблюдаются при любой степени нарушений церебральной гемодинамики, но их выраженность изменяется в зависимости от степени этих нарушений. При прогрессировании шейного остеохондроза усиливается недостаточность кровообращения головного мозга, развивается ишемия всех отделов головного мозга, в том числе зрительного анализатора, при этом наблюдается отрицательная динамика его функциональных показателей, а также нарастание офтальмоскопических и ОКТ признаков ишемии сетчатки и ишемической нейрооптикопатии. Таким образом, осмотр глазного дна можно считать одним из способов оценки степени недостаточности мозгового кровообращения при исследуемом заболевании, определения степени тяжести этого заболевания и прижизненной визуальной оценки состояния сосудов в организме человека [7].

Литература

- Акимов Г.А., Одинакова М.М. Дифференциальная диагностика нервных болезней. С.-П.: Гиппократ, 2001. 664 с.
- Бровкина А.Ф., Шуко А.Г. О дифференциальной диагностике некоторых видов оптической нейропатии // Клинич. офтальмология. 2008. № 1. С. 30–33.
- Густов А.В., Сигрианский К.И., Столярова Ж.П. Практическая нейроофтальмология. Н.-Новгород, 2003. 264 с.
- Елисеева Н.М. Нейроофтальмологические аспекты синдрома доброкачественной внутриглазной гипертензии // Вестн. офтальмологии. 2008. № 3. С. 26–30.
- Киселева Т.Н., Тарасова Л.Н., Фокин А.А. Кровоток в сосудах глаза при двух типах течения глазного ишемического синдрома // Вестн. офтальмологии. 2001. № 1. С. 22–24.
- Кригер Д.Н. Патогенез и лечение оптической нейропатии различного генеза // Клинич. офтальмология. 2007. № 1. С. 40–43.
- Кушнир Г.М. К офтальмологической диагностике церебральных нарушений при шейном остеохондрозе // Вопр. офтальмологии в неврологической клинике: труды клин. мед. ин-та. Ялта. 1981. Т. 90. С. 24–25.
- Нестеров А.П., Романова Т.Б., Филиппова Т.В. Новый прибор для кинетической периметрии Периком-К в офтальмологической практике // Клинич. офтальмология. 2004. № 3. С. 105–107.
- Никитин Г.Д., Салдун Г.П., Корнилов Н.В. Костная и металлическая фиксация позвоночника при заболеваниях, травмах и их последствиях. С.-Пб.: Русская графика. 1998. 447 с.
- Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология. Вертебрология: рук.-во. М.: Медицина. 2008. 670 с.
- Попов С.Н. Остеохондроз позвоночника. Частная патология: учебное пособие. М.: Медицина. 2004. С. 202–215.
- Самойлов Н.А. Состояние микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы и сосудов глазного дна при шейном остеохондрозе // Вестн. офтальмологии. 1998. № 6. С. 37–39.
- Свиринов А.В., Кийко Ю.И., Обруч Б.В. Оптическая когерентная томография: принципы и возможности метода // Клинич. офтальмология. 2009. № 2. С. 50–53.
- Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Нервные болезни. С.-Пб.: МЕДпресс-информ. 2010. 552 с.
- Смирнов В.А., Вашкевич В.И., Грачев С.В. О некоторых симптомах нарушения кровообращения в вертебробазилярной системе при остеохондрозе шейного отдела позвоночника // Журн. неврологии и психиатрии. 1991. № 3. С. 44–47.
- Спиридонов Н.И. Шейный остеохондроз, профилактика и лечение. Ставрополь: Кн. изд-во. 1983. 48 с.
- Степушина О.А., Большунов А.В. Сочетанное использование методов калиброметрии сосудов сетчатки, адаптивной оптики и флюоресцентной ангиографии в ранней диагностике и мониторинге диабетической ангиоретинопатии и гипертонической ангиопатии // Вестн. офтальмологии. 2011. № 2. С. 29–30.
- Тарасова Л.Н., Киселева Т.Н., Фокин А.А. Глазной ишемический синдром. М.: Медицина. 2003. 176 с.
- Шамшинова А.М., Волков В.В. Функциональные методы исследования в офтальмологии. М.: Медицина. 1999. 414 с.
- Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатологии и психиатрии. 1985. № 9. С. 1281–1288.
- Юсупов А.Ю. Микроциркуляторные расстройства в системе сосудов конъюнктивы при начальных проявлениях неполноценности кровообращения мозга // Вестн. офтальмологии. 1989. № 2. С. 41–43.
- Яхно Н.Н. Общая неврология. М. 2009. 208 с.
- Aim. A. Ocular circulation // Adler's physiology of the eye. Baltimore: Mosby. 1992. P. 198–227.
- Kay M.C. Ischemic optic neuropathy. //Neurol Clin. 1991. V. 9. N 1. P. 115–129.
- Kerty E., Elde N. Chronic ocular ischemia // Acta Ophthalmol. (Kph.). 1989. V. 67. N 4. P. 386–392.
- Sivalingam A., Brown G.C., Magargal L.E. The ocular ischemic syndrome. II. Mortality and systemic morbidity // Int. Ophthalmol. 1989. V. 13. N 3. P. 187–191.

A study of visual functional disorders and their manifestations in the eye fundus in osteochondrosis of the cervical spine considering the pathogenesis of the disease

L.P. Cherednichenko, L.I. Borisova

Stavropol State Medical Academy
lubov.borisova83@mail.ru

20 patients with osteochondrosis of the cervical spine and 10 somatically healthy subjects were observed. The age of the subjects in both groups was 20–40 years. In the case of osteochondrosis in the fundus changes of varying degrees of severity were revealed. A statistically significant dependence of changes in the eye fundus and visual impairment on the development of degenerative and dystrophic processes in the cervical spine was established.

Key words: visual disorders, manifestations in the eye fundus, ischemia, osteochondrosis of the cervical spine.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:49–53

Оценка пространственно-контрастной чувствительности при артификации

А.Д. Чупров^{1, 2}, К.С. Ивонин¹, А.А. Замыров¹, Ю.В. Кудрявцева^{1, 2}

¹ Кировская клиническая офтальмологическая больница

² Кировская государственная медицинская академия

Цель работы — оценка пространственно-контрастной чувствительности (ПКЧ) у пациентов с артификацией. Обследованы 192 пациента (216 глаз) в возрасте $63 \pm 0,78$ года, оперированных по поводу катаракты (3 группы пациентов). Срок наблюдения составил 12 мес. В 1-ю (основную) группу вошли 63 пациента (72 глаза) после экстракции катаракты и имплантации отечественной трифокальной рефракционно-дифракционной ИОЛ МИОЛ-Рекорд 3. 2-ю группу составили 64 пациента (70 глаз) после экстракции катаракты и имплантации отечественной бифокальной рефракционно-дифракционной ИОЛ МИОЛ-Аккорд. В 3-й группе (65 пациентов, 74 глаза) после экстракции катаракты пациентам имплантировали отечественную монофокальную ИОЛ МИОЛ-2. ПКЧ определяли с использованием программы «Зебра» на расстоянии 25 см через 1 нед, 1, 3, 6, 12 мес после операции. Подтверждено предполагаемое снижение ПКЧ на всех пространственных частотах в 1-й и 2-й группах пациентов. Снижение ПКЧ в 1-й группе было заметнее, чем во 2-й и 3-й группах, однако различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$). В целом оценка ПКЧ у пациентов с артификацией выявила более низкие показатели при использовании мультифокальных ИОЛ, чем монофокальных, однако различие было статистически незначимым, что может быть связано с погрешностями метода или адаптацией пациентов к мультифокальным линзам.

Ключевые слова: катаракта, мультифокальные ИОЛ, пространственно-контрастная чувствительность.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:54–57

В последние годы увеличивается количество пациентов, желающих избавиться от очков после хирургии катаракты. На сегодняшний день псевдоаккомодирующие ИОЛ являются наиболее эффективным путем коррекции артификаческой пресбиопии [2, 3]. Однако, несмотря на хорошие результаты в коррекции зрения, мультифокальные ИОЛ имеют ряд недостатков, один из которых — снижение контрастной чувствительности [7, 10].

При переходе от естественного хрусталика к мультифокальной ИОЛ неизбежно уменьшение отношения величины полезного сигнала к величине шума (несфокусированного светового потока). С точки зрения современных представлений о нейрофизиологии сетчатки, указанный феномен сам по себе не может играть существенной роли в распознавании образов (процесса видения, но не формирования изображения на сетчатке глаза). Во-первых, уменьшение светового потока на сетчатке компенсируется увеличением ее чувствительности к свету. Хорошо известно, что зрительная система глаза обладает уникальной способностью к адаптации — данная система

работает в широком диапазоне освещенностей — от 10^{-6} до 10^5 лк [1]. Другими словами, для глаза может быть допустимым уменьшение светового потока на сетчатке в 10^{11} раз. На фоне такого большого диапазона уменьшение светового потока в 2–5 раз при переходе от естественного хрусталика к мультифокальным ИОЛ можно считать пренебрежимо малым. Во-вторых, также хорошо известно, что за счет сложной организации рецептивных полей сетчатки у нее есть способность отделять шум от полезного сигнала. Деление всех рецептивных полей сетчатки на два типа — с on и off центрами — позволяет передавать в головной мозг информацию не об освещенности сетчатки (величине светового потока), а о пространственном положении границы (линии на сетчатке, контура), по которой происходит переход от более освещенных участков к менее освещенным. Такое устройство позволяет сетчатке реагировать не на сам световой поток, а только на пространственное изменение освещенности (производную по координате) на поверхности сетчатки. Об этом, в частности, свидетельствуют многочисленные экспериментальные

данные: любое, сколь угодно мощное, но равномерное освещение поверхности сетчатки глаза не является стимулом для генерации нервных импульсов, передаваемых в кору головного мозга [4, 5].

Пространственная контрастная чувствительность (ПКЧ) — это величина, обратная пороговому контрасту, т.е. минимальному контрасту, при котором стимул еще различается глазом. ПКЧ позволяет выявить более тонкие характеристики зрения пациента, чем классическая методика определения остроты зрения.

Рандомизированные контролируемые сравнительные исследования моно- и мультифокальных ИОЛ подтвердили прогнозируемое снижение ПКЧ у пациентов с мультифокальными ИОЛ [9]. R. Montes-Micro и J. Alio [11] отмечают восстановление ПКЧ у пациентов с мультифокальными ИОЛ и ее приближение к ПКЧ пациентов с монофокальными ИОЛ в течение 6 мес [11]. В работе М. Packer и соавт. [12] не выявили клинически значимой разницы в ПКЧ пациентов с мультифокальной ИОЛ Tecnis ZM900 и монофокальными CeeOn 911A. A. Lanzagorta-Aresti и соавт. [8] отметили улучшение ПКЧ у пациентов с мультифокальной ИОЛ Tecnis после операции.

ЦЕЛЬ работы — оценить ПКЧ пациентов с артификацией.

МАТЕРИАЛ

В исследовании участвовали 192 пациента (216 глаз) в возрасте $63 \pm 0,78$ года, оперированных по поводу катаракты (3 группы пациентов). Срок наблюдения составил 12 мес. В 1-ю (основную) группу вошли 63 пациента (72 глаза) после экстракции катаракты и имплантации отечественной трифокальной рефракционно-дифракционной ИОЛ МИОЛ-Рекорд 3. Во 2-ю группу вошли 64 пациента (70 глаз) после экстракции катаракты и имплантации отечественной бифокальной рефракционно-дифракционной ИОЛ МИОЛ-Аккорд. 3-ю группу (контрольную) составили 65 пациентов (74 глаза) после экстракции катаракты и имплантации отечественной монофокальной ИОЛ МИОЛ-2.

МИОЛ-Рекорд 3 — заднекамерная монолитная эластичная трифокальная интраокулярная линза производства ООО «Репер-НН». ИОЛ изготовлена из пространственно-сшитого полимера плотностью $1,12 \text{ г/см}^3$ с показателем преломления 1,505, диаметр ее рефракционной зоны 6,0 мм, диаметр дифракционной зоны 3,4 мм, общий диаметр 12,5 мм. Оптическая сила линзы для зрения вдаль составляет от +10 до +25 D. Оптическая часть состоит из рефракционной линзы и дифракционной структуры прямоугольного профиля. Параметры линзы рассчитаны для дистанций резкого видения 25 см, 50 см и бесконечность.

МИОЛ-Аккорд — заднекамерная монолитная эластичная бифокальная ИОЛ (производство ООО «Репер-НН»), изготовлена из пространственно-

сшитого полимера плотностью $1,12 \text{ г/см}^3$ с показателем преломления 1,5, диаметр ее рефракционной зоны 6,0 мм, диаметр дифракционной зоны 5 мм, общий диаметр 12 мм. Оптическая сила линзы для зрения вдаль составляет от +10 до +25 D. Бифокальность обеспечивается наличием на задней плоской поверхности линзы дифракционной структуры.

МИОЛ-2 — заднекамерная монолитная эластичная монофокальная ИОЛ (производство ООО «Репер-НН»), изготовлена из пространственно-сшитого полимера плотностью $1,12 \text{ г/см}^3$ с показателем преломления 1,5; диаметр ее оптической части 6,0 мм, общий диаметр 12 мм. Оптическая сила линзы для зрения вдаль составляет от +1 до +40 D.

МЕТОДЫ

ПКЧ определяли с помощью программы «Зебра» на расстоянии 25 см через 1 нед, 1, 3, 6, 12 мес после операции.

Оригинальная программа «Зебра» разработана в 1996 г. в МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца при участии проф. А.М. Шамшиновой совместно с ООО «Астроинформ СПЕ» (автор д.б.н. А.Е. Белозеров). В условиях лаборатории клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца проведены экспериментальные и клинические исследования, показавшие эффективность метода оценки ПКЧ.

Для определения порогового контраста в «Зебре» используются черно-белые, черно-красные, черно-зеленые и черно-синие синусоидальные решетки вертикальной и горизонтальной ориентации с пространственными частотами от 0,5 до 16 цикл/град и эффективными угловыми размерами $3,1^\circ \times 3,1^\circ$. Измерения проводятся монокулярно, от низких частот к высоким. На каждой пространственной частоте измерение начинается с предъявления решетки максимального контраста для адаптации глаза к этой частоте. Испытуемый сам выбирает минимальный контраст, при котором решетка еще видна. При этом либо исследователь, либо компьютер принимает решение, какой контраст считать пороговым. Результаты измерений представляются в виде кривых зависимости ПКЧ и ее сохранности (отклонения от нормы) от пространственной частоты [6].

Математико-статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистической программы Statistica v. 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные клинические исследования подтвердили предполагаемое снижение контрастной чувствительности (КЧ) на всех пространственных частотах в 1-й и 2-й группах пациентов. КЧ была больше снижена в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами. Различия пространственной чувствительности не были статистически значимы при сравнении 1, 2, 3-й групп ($p > 0,05$).

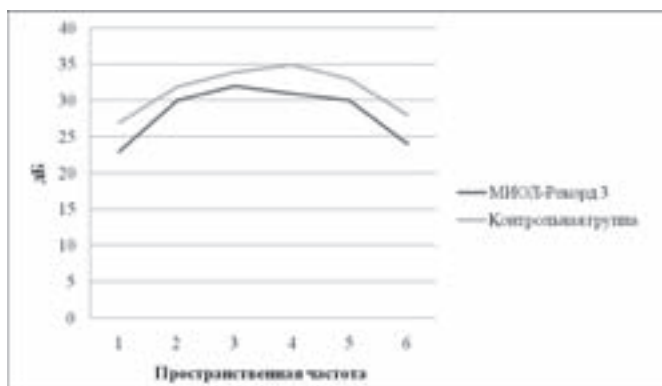


Рис. 1. Пространственно-контрастная чувствительность у пациента Б. с МИОЛ-Рекорд 3 через 1 мес после операции.

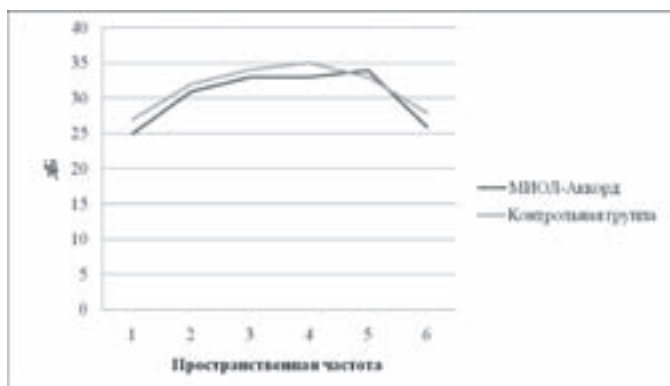


Рис. 2. Пространственно-контрастная чувствительность у пациента Ш. с МИОЛ-Аккорд через 1 мес после операции.

Таблица 1. Данные пространственно-контрастной чувствительности пациентов с МИОЛ-Рекорд 3, МИОЛ-Аккорд, МИОЛ-2 через 1 нед и 1 мес после операции

ПЧТИ, ц/г	Чувствительность, дБ					
	1 нед			1 мес		
	группа*			группа		
	1	2	3	1	2	3
0,5	21,61±0,73	23,34±0,94	25,54±0,67	23,52±0,76	25,36±0,91	27,67±0,85
1	27,93±0,87	30,58±0,92	32,47±0,68	30,80±0,85	31,76±0,96	32,54±0,78
2	30,86±0,95	31,28±0,93	34,82±0,79	32,52±0,88	33,34±0,95	34,65±0,76
4	30,80±0,95	32,25±0,66	33,65±0,96	31,81±0,95	33,45±0,67	35,48±0,94
8	28,41±1,08	31,14±0,65	32,56±0,74	30,40±1,04	34,29±0,74	33,57±0,83
16	21,45±0,77	24,56±0,84	26,84±0,79	24,50±0,75	26,75±0,81	28,63±0,79

Примечание. * — подразделение по группам: группа 1 — МИОЛ-Рекорд 3; 2 — МИОЛ-Аккорд; 3 — МИОЛ-2.

Таблица 2. Данные пространственно-контрастной чувствительности пациентов с МИОЛ-Рекорд 3, МИОЛ-Аккорд, МИОЛ-2 через 3 и 6 мес после операции

ПЧТИ, ц/г	Чувствительность, дБ					
	3 мес			6 мес		
	группа			группа		
	1	2	3	1	2	3
0,5	23,38±0,75	25,61±0,94	27,47±0,83	23,45±0,72	25,33±0,95	26,65±0,84
1	30,76±0,85	32,75±0,92	31,54±0,77	30,43±0,81	31,75±0,94	32,53±0,72
2	32,66±0,84	33,67±0,93	34,63±0,74	32,67±0,82	33,34±0,95	34,34±0,68
4	31,42±0,47	34,65±0,66	35,42±0,91	31,33±0,95	33,43±0,65	35,57±0,55
8	31,22±0,98	34,98±0,65	33,52±0,85	30,53±1,02	34,27±0,76	33,56±0,76
16	24,33±0,54	26,56±0,84	28,67±0,74	24,76±0,74	26,73±0,85	28,45±0,75

Примечание. * — подразделение по группам: группа 1 — МИОЛ-Рекорд 3; 2 — МИОЛ-Аккорд; 3 — МИОЛ-2.

Таблица 3. Данные пространственно-контрастной чувствительности пациентов с МИОЛ-Рекорд 3, МИОЛ-Аккорд, МИОЛ-2 через 12 мес

ПЧТИ, ц/г	Чувствительность, дБ		
	группа		
	1	2	3
0,5	23,62±0,74	24,33±0,94	26,57±0,84
1	30,23±0,82	31,75±0,92	32,36±0,74
2	31,43±0,86	33,33±0,94	34,78±0,77
4	30,61±0,92	33,42±0,64	35,58±0,96
8	30,75±1,01	34,26±0,78	33,85±0,86
16	24,47±0,57	26,74±0,83	28,65±0,70

Примечание. * — подразделение по группам: группа 1 — МИОЛ-Рекорд 3; 2 — МИОЛ-Аккорд; 3 — МИОЛ-2.

Через 1 мес после операции у пациентов 1-й и 2-й групп выявлено повышение КЧ, однако ее показатели были ниже, чем в 3-й группе (примеры ПКЧ пациентов представлены на рис. 1 и 2). В последующие сроки наблюдения существенных изменений ПКЧ не происходило (табл. 1, 2, 3).

Полученные данные соотносятся с результатами исследования М. Packer и соавт. [12], показавшими отсутствие значимой разницы между показателями КЧ у пациентов с монофокальными и мультифокальными ИОЛ, что, на наш взгляд, обусловлено адаптацией зрительного анализатора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка ПКЧ пациентов с артефакцией показала более низкие показатели в группах пациентов с мультифокальными ИОЛ в сравнении с группой пациентов с монофокальными ИОЛ. Однако различие было статистически незначимым, что может быть связано с погрешностями метода или адаптацией пациентов к мультифокальным линзам.

Литература

1. Ландсберг Г.С. Оптика. М.: Наука, 1976. 848 с.
2. Тахтаев Ю.В., Балашевич Л.И. Первый опыт клинического применения мультифокальных интраокулярных линз AcrySof Restor // Офтальмохирургия. 2004. № 3. С. 30–34.
3. Тахчиди Х.П., Малюгин Б.Э., Морозова Т.А. Первые результаты имплантации мультифокальных градиентных линз «Градиол-1» и «Градиол-2» // Междунар. научно-практ. конф. «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии». 2004. Сборн. научн. статей. 2004. С. 296–301.
4. Треушников В.М., Чередник В.И. Об основных характеристиках псевдоакомодирующих ИОЛ // Визит к офтальмологу. 2008. № 10. С. 4–30.

5. Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение. М.: Мир. 1990. 240 с.
6. Шамишинова А.М., Шапиро В.М., Белозеров А.Е. и др. Контрастная чувствительность в диагностике заболеваний зрительного анализатора // Методическое пособие для врачей. М., 1996. 18 с.
7. Ferrer-Blasco T., Madrid-Costa D., García-Lázaro S. et al. Stereopsis in bilaterally multifocal pseudophakic patients // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2011. V. 249, N 2. P. 245–251.
8. Lanzagorta-Aresti A., Palacios-Pozo E., Taboada-Esteve J.F. et al. Contrast sensitivity to intraocular lens TECNIS Z-9000 // Arch. Soc. Esp. Ophthalmol. 2005. V. 80. N 11. P. 651–657.
9. Leyland M., Langan L., Goolfee F. et al. Prospective randomized double-masked trial of bilateral multifocal, bifocal or monofocal intraocular lenses // Eye. 2002. V. 16. N 4. P. 481–490.
10. Mesci C., Erbil H.H., Olgun A. et al. Differences in contrast sensitivity between monofocal, multifocal and accommodating intraocular lenses: long-term results // Clin. Experiment. Ophthalmol. 2010. V. 38. N 8. P. 768–777.
11. Montes-Micro R., Alio J.L. Distance and near contrast sensitivity function after multifocal intraocular lens implantation // J of Cat. and Refr. surgery. 2003. V. 29. N 4. P. 703–711.
12. Packer M., Chu Y.R., Waltz K.L. et al. Evaluation of the aspheric Tecnis multifocal intraocular lens: one-year results from the first cohort of the food and drug administration clinical trial // Am J of Ophthalmology. 2010. V. 149. N 4. P. 577–584.

An Evaluation of Spatial Contrast Sensitivity in Pseudophakia

A.D. Chuprov^{1, 2}, K.S. Ivonin¹, A.A. Zamyrov¹, Yu.V. Kudryavtseva^{1, 2}

¹Kirov Clinical Ophthalmological Hospital, Russia

²Kirov State Medical Academy, Russia

doctor_ivonin@mail.ru

The paper offers an evaluation of the spatial contrast sensitivity in patients with pseudophakia. The study involved 192 patients (216 eyes) aged 63 ± 0.78 years operated for cataract (3 groups of patients) who were followed-up for 12 months after cataract extraction and implantation of a domestically made IOL. The first (main) group consisted of 63 patients (72 eyes) who received refractive-diffractive trifocal MIOL-Record 3 IOLs. The second group (64 patients, (70 eyes) received bifocal refractive-diffractive MIOL-Chord IOLs, while the third group (65 patients, 74 eyes) received monofocal MIOL-2 IOLs. Spatial contrast sensitivity (SCS) was measured at a distance of 25 cm using a Zebra program 1 week, 1, 3, 6, 12 months after surgery. The clinical study confirmed the anticipated decrease in SCS at all spatial frequencies in the first and the second groups. SCS dropped more in group 1 than in groups 2 and 3; however the differences were not statistically significant ($p > 0.05$). The overall assessment of SCS in patients with pseudophakia showed worse results in groups of patients with multifocal IOLs than in the monofocal IOL group but the difference was not statistically significant, which may be due to errors of the method or to the process of adaptation of patients to multifocal lenses.

Key words: cataract, multifocal IOLs, spatial contrast sensitivity.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:54–57

Взаимосвязь субъективной оценки врача и пациента результатов эксимерлазерной коррекции близорукости

С.Ю. Шукин

Медицинское частное учреждение «Поликлиника ОАО «Газпром»

Под наблюдением находились 156 пациентов со средней величиной близорукости $4,5 \pm 1,6$ дптр, которым была выполнена эксимерлазерная коррекция по стандартной методике ЛАСИК. Послеоперационное обследование включало субъективную оценку удовлетворенности врача-офтальмохирурга (СОУВ) и пациента (СОУП) результатами операции, выраженную в баллах (от 0 до 100 баллов). Полученные данные свидетельствуют о высокой корреляционной связи (коэффициент корреляции 0,81, $p < 0,001$) между показателями СОУВ и СОУП в рамках четырех диапазонов абсолютных значений. Исходя из полученных результатов, а также накопленного опыта кераторефракционной хирургии, различия между субъективной оценкой результатов операции врачом и пациентом связаны с исходным психологическим статусом пациента.

Ключевые слова: эксимерлазерная коррекция зрения, качество жизни, аномалии рефракции.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:58–60

К настоящему времени накоплен большой опыт фоторефракционных хирургических вмешательств с позиций разработки оптимальных алгоритмов операции, профилактики и лечения основных интра- и послеоперационных осложнений, а также оценки результатов восстановительной коррекции зрения по клинко-функциональным, структурно-морфологическим и офтальмоэргonomическим критериям [1–3]. В то же время анализ проведенных исследований показывает несомненный приоритет объективных (клинических) данных над субъективными показателями, характеризующими степень удовлетворенности от операции. Накопленный опыт эксимерлазерной коррекции близорукости свидетельствует, что субъективные результаты операции в достаточно большой степени определяются отношением пациента к соответствию «ожидаемого» и «реального» зрения после хирургического вмешательства. Наряду с этим офтальмохирург оценивает результаты оперативного вмешательства с позиций динамики ведущих зрительных функций и собственного опыта проведения операции. Исходя из из-

ложенного, представляется актуальным проведение сопоставительной оценки результатов эксимерлазерной коррекции зрения с позиций врача и пациента.

ЦЕЛЬ работы — исследование взаимосвязи субъективной оценки врача и пациента результатов эксимерлазерной коррекции близорукости.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 156 пациентов в возрасте 18–46 лет (средний возраст $29,6 \pm 1,2$ года) с близорукостью от 1,25 до 9,75 дптр (средняя величина близорукости $4,5 \pm 1,6$ дптр), которым была выполнена эксимерлазерная коррекция по стандартной методике ЛАСИК. Контрольное послеоперационное обследование проводилось через 6–12 мес после операции и включало наряду со стандартным клиническим обследованием субъективную оценку удовлетворенности врача-офтальмохирурга (СОУВ) и пациента (СОУП) результатами операции, выраженную в баллах (от 0 до 100 баллов). Полученные данные анализировались на основе пошагового дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты субъективной оценки удовлетворенности врача-офтальмохирурга и пациента представлены на рис. 1 и 2.

Полученные данные показывают, что СОУВ результатами операции была достаточно высокой и составляла в среднем $93,5 \pm 9,1$ балла (в диапазоне от 20 до 100 баллов). Статистическое распределение, представленное на рис. 1, показывает, что СОУВ в пределах от 91 до 100 баллов отмечалась в 69,4% случаев, от 81 до 89 баллов – в 16,9% случаев. При этом большинство исследуемых показателей (в частности, величина некорректируемой остроты зрения вдаль с учетом разницы обоих глаз, кератотопографические и aberromетрические параметры и др.) слабо коррелировали с СОУВ. Выявлено, что наиболее значимыми факторами, влияющими на результат эксимерлазерной коррекции с позиции офтальмохирурга, являются возраст пациента и величина исходной близорукости. Величина СОУП также была достаточно высокой и составляла в среднем $88,6 \pm 1,3$ балла (в диапазоне от 10 до 100 баллов). Статистическое распределение данного показателя, представленное на рис. 2, показывает, что СОУП в пределах от 91 до 100 баллов отмечалась в 55,9% случаев, от 81 до 90 баллов – в 18,6% случаев, от 71 до 80 баллов – в 7,8% случаев, от 61 до 70 баллов – в 9,7% случаев, от 51 до 60 баллов – в 8,2% случаев. При этом ведущими факторами, влияющими на результат операции с позиции пациента, являются достигнутая острота зрения и разница в остроте зрения обоих глаз.

Выявлено, что показатели субъективной удовлетворенности врача и пациента результатами операции не были взаимосвязаны при анализе абсолютных количественных (от 0 до 100 баллов) величин. В то же время при разделении данного показателя на более широкие градации (0-40; 41-60; 61-80; 81-100 баллов) установлена высокая корреляционная связь (коэф-

фициент корреляции = 0,81, $p < 0,001$), что свидетельствует примерно об одинаковом «представлении» результатов операции врачом и пациентом. Иными словами, несмотря на то, что в основе субъективной оценки лежат различные показатели, общая оценка основывается на диапазонных значениях, представленных в восприятии врача и пациента, по-видимому, как «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо».

ОБСУЖДЕНИЕ

Мировой опыт проведения кераторефракционных операций указывает на достаточно высокую эффективность восстановительной коррекции, что подтверждается средним уровнем удовлетворенности пациента, который, согласно проведенному анализу, составляет 95,4% [4]. В то же время выявлено, что на фоне группы пациентов, которые достаточно «адекватно» воспринимают результаты операции, отмечаются две крайне противоположенные оценки. В рамках первой из них пациент, несмотря на отличные (с позиций врача) результаты, предъявляет различные жалобы и даже может проявлять недовольство. И, наоборот, даже при развитии осложнений некоторые пациенты достаточно спокойно относятся к возникновению определенных проблем, осознавая собственно факт «нового» зрения с высоким уровнем удовлетворенности. При этом указанные различия зависят от ряда факторов, к которым относятся финансовое положение, эмоциональное состояние, переносимость пациентом процедуры и времени, прошедшего после операции [5]. Тем не менее полученные в рамках настоящего исследования результаты свидетельствуют о том, что при статистическом анализе диапазонных значений выявляется высокая взаимосвязь между субъективной оценкой результатов операции врача-офтальмохирурга и

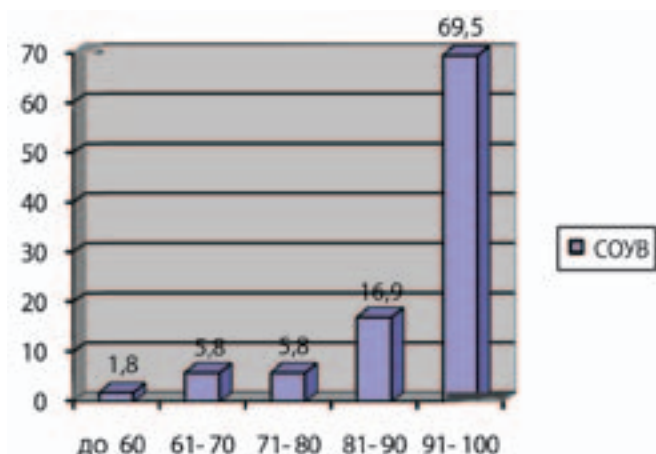


Рис. 1. Показатель субъективной оценки удовлетворенности врача (СОУВ) результатами эксимерлазерной коррекции близорукости (в % от общего числа пациентов). По оси абсцисс – диапазон СОУВ, баллы, по оси ординат – % случаев.

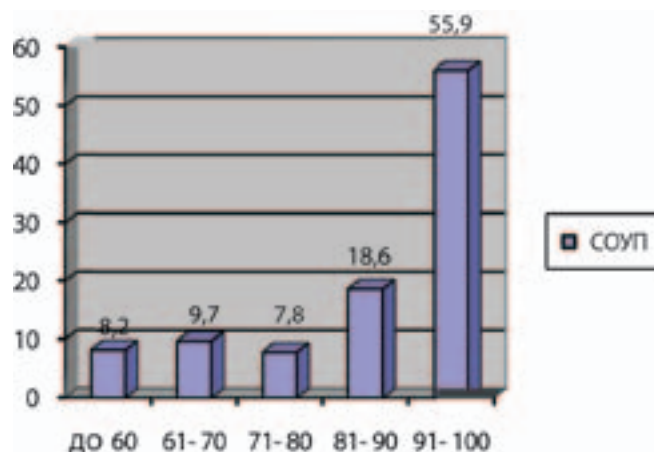


Рис. 2. Показатель субъективной оценки удовлетворенности пациента (СОУП) результатами эксимерлазерной коррекции близорукости (в % от общего числа пациентов). По оси абсцисс – диапазон СОУП, баллы, по оси ординат – % случаев.

пациента. Исходя из изложенного, по нашему мнению, различия в субъективной оценке результатов операции связаны с исходным психологическим статусом пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязь субъективной оценки результатов операции врачом-офтальмохирургом и пациентом указывает на необходимость проведения специальных исследований, направленных на разработку методики медико-психологического прогнозирования субъективных результатов эксимерлазерной коррекции зрения на основе исходного психологического статуса пациента. Практическая реализация результатов исследований обеспечит повышение уровня оперативного вмешательства и существенно снизит вероятность конфликтных ситуаций со стороны пациента при возникновении в после-

операционном периоде возможных клинических осложнений.

Литература

1. Азербайев Т.Э. Комплексная оценка отдаленных результатов хирургической коррекции близорукости методами ФРК и ЛАСИК. Автореф. дис.канд. мед. наук. М., 2003.
2. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Баталина Л.В. и др. Комплексное исследование функционального состояния зрительного анализатора после проведения ЛАСИК // Офтальмохирургия и терапия. 2001. Т. 1. № 1. С. 17–21.
3. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Овечкин И.Г. и др. Комплексная оценка лазерного in situ кератомилеза (ЛАСИК). Осложнения и критерии эффективности // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2002. Т. 2. № 1. С. 21–28.
4. Solomon K.D., Luis E., Fernandez C. LASIK World Literature Review. Quality of Life and Patient Satisfaction // Ophthalmology. 2009. V. 116. N 6. P. 691–701.
5. Zolentein W.N., Tervo T.M., Holopainen J.M. Seven-year follow-up of LASIK for myopia // J. Refractive Surgery. 2009. V. 25. N 2. P. 312–318.

The relationship of the subjective evaluation of the results of excimer laser correction of myopia by the doctor and the patient

S.Yu. Shchukin

OJSC «Gazprom» Polyclinic (private medical institution)
fako@mail.ru

We observed 156 myopic patients with an average refraction of 4.5 ± 1.6 D who underwent excimer laser correction by the standard procedure of LASIK. Postoperative examination included subjective assessment of satisfaction by the eye surgeon (SA) and the patient (PA) with the operation outcome, expressed in points from 0 to 100. The data show good correlation between SA and PA values (correlation coefficient=0.81, $p < 0.001$), arranged in four ranges of points. The results and the experience gained in keratorefractive surgery confirm that the differences between the doctor's and the patient's subjective evaluation are related to the initial psychological attitude of the patient.

Key words: excimer laser vision correction, quality of life, refractive errors.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:58–60

Динамика концентрации гемоглобина и количества эритроцитов у школьников с приобретенной близорукостью

Т.А. Ястребцева

МБУЗ Сыктывкарская детская поликлиника № 3, Сыктывкар

Проведен ретроспективный сравнительный анализ концентрации гемоглобина (Hb), эритроцитов, цветного показателя по результатам общего анализа крови школьников 12–14 лет с эметропией (n=59), миопией слабой (n=147), средней (n=30) и высокой (n=13) степени. Использован критерий Стьюдента с 95% уровнем надежности. У школьников контрольной группы с эметропией были самые высокие показатели Hb и эритроцитов во всех возрастных группах. В 6–8 лет уровень Hb у детей с приобретенной миопией разной степени был достоверно ниже, чем в контроле ($p<0,05$). В 8–10 и 12–14 лет количество эритроцитов у детей с высокой близорукостью было также достоверно ниже, чем в группе контроля ($p<0,05$). Дефицит Hb у школьников с эметропией не выявлен. Дефицит Hb у детей с миопией слабой степени определен в 6–8 и 12–14 лет. Дефицит Hb у детей с миопией средней степени выявлен в 6–8, 10–12 и 12–14 лет. Дефицит Hb у школьников с близорукостью высокой степени определен во всех возрастных группах. Показано, что для детей с приобретенной миопией характерны достоверно более низкие показатели Hb и эритроцитов по сравнению с ровесниками с эметропией с самого начала обучения в школе, что способствует развитию гипоксии и функциональной слабости организма.

Ключевые слова: приобретенная миопия, школьники, общий анализ крови, концентрация гемоглобина, количество эритроцитов.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:61–63

В последние годы уделяется большое внимание роли общесоматической патологии в возникновении и развитии близорукости у детей [2–4].

Выявлено, что до 70–96% детей с миопией страдают какими-либо общесоматическими заболеваниями [3, 7]. Ведущими сопутствующими состояниями являются болезни опорно-двигательного аппарата (травма шейного отдела позвоночника, сколиоз), вегетососудистая дистония, тубинфицирование, заболевания носоглотки (аденоиды и хронические тонзиллиты) [7, 8]. Инфекции вызывают полиорганную недостаточность, обуславливая гемодинамические и метаболические нарушения с развитием системной тканевой гипоксии. Среди школьников с близорукостью в 1% случаев определяются железодефицитные анемии [3]. Железодефицитные состояния разделяют на стадии: прелатентный дефицит железа (ДЖ), латентный дефицит железа и железодефицитные

анемии (легкой, средней, тяжелой степени). Степень тяжести анемии оценивают по уровню гемоглобина [5]. Во всех странах ДЖ значительно чаще встречается у детей. При ДЖ уровень гемоглобина находится на нижней границе возрастной нормы [5].

В патогенезе миопии имеют место ишемические и гемодинамические сдвиги, т.е. две формы гипоксии: гемодинамическая (снижение скорости тканевого кровотока) и тканевая (уменьшение расстояния эффективной диффузии кислорода в тканях) [2]. Гипоксия может усугубляться при относительно низком уровне гемоглобина и эритроцитов крови.

ЦЕЛЬ работы — провести сравнительный анализ количества эритроцитов, уровня гемоглобина, цветного показателя, дефицита гемоглобина у школьников младшего и среднего возраста с эметропией и приобретенной миопией разной степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 249 школьников 12–14 лет, из них 59 человек с эмметропией (контрольная группа), 147 человек с миопией слабой степени, 30 — с миопией средней степени и 13 — с высокой миопией. Проводили ретроспективное сравнительное исследование уровня гемоглобина (Hb, г/л), эритроцитов ($10^{12}/л$), цветного показателя (ЦП) по данным общего анализа крови из амбулаторных карт школьников (форма №112). Показатели гемограмм детей были распределены по возрастам согласно принятой классификации: с 6 до 8 лет, с 8 до 10 лет, с 10 до 12 лет, с 12 до 14 лет [1].

Остроту зрения вдаль оценивали по таблице Д.А. Сивцева, рефракцию определяли субъективным и объективным методом (скиаскопия).

Дефицит Hb — это разница между оптимальным для данного возраста уровнем Hb и реальным уровнем Hb конкретного пациента [5]. Мы определяли дефицит Hb в каждой группе школьников (контрольная, с приобретенной миопией слабой, средней и высокой степени) с распределением по возрастам.

Результаты статистически обработаны с использованием программ «Excel». Определяли стандартное отклонение генеральной совокупности и стандартную ошибку (Sx). Проводился анализ по критерию Стьюдента (t) для малых выборок с 95% уровнем надежности. В таблице приведен доверительный интервал ($X \pm tSx$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У школьников с эмметропией отмечены самые высокие показатели Hb, эритроцитов, ЦП во всех возрастных группах (см. таблицу). У детей с миопией разной степени показатели Hb и эритроцитов снижены по сравнению с контрольной группой. Количество Hb и эритроцитов находится в пределах возрастной нормы, но относительно ниже, чем у сверстников с эмметропией. В 6–8 лет уровень Hb у школьников с приобретенной миопией разной степени достоверно

ниже, чем в контроле ($p < 0,05$) (см. таблицу). У детей с близорукостью высокой степени выявлена самая низкая концентрация Hb во всех четырех возрастных группах по сравнению с ровесниками с эмметропией, миопией слабой и средней степени. В возрасте 8–10 и 12–14 лет количество эритроцитов у детей с близорукостью высокой степени достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$) (см. таблицу). У детей с близорукостью высокой степени в 10–12 лет количество эритроцитов находится на нижней границе возрастной нормы, в 12–14 лет количество эритроцитов ниже нормативного показателя (см. таблицу). Учитывая то, что уровень Hb менее 120 г/л считается пониженным для детей 5–12 лет [5], можно заключить, что у школьников с приобретенной миопией высокой степени показатель Hb близок к нижней границе нормы во всех четырех возрастных группах.

Достоверной разницы с контролем по ЦП у школьников с приобретенной миопией разной степени нет ($p > 0,05$) (см. таблицу).

Дефицит Hb у детей с эмметропией не выявлен. Дефицит Hb у школьников с миопией слабой степени определен в возрасте 6–8 и 12–14 лет. Этот показатель составил 0,4 и 3,1 соответственно. Дефицит Hb у лиц с миопией средней степени выявлен в 6–8, 10–12, 12–14 лет, составляя 1,7; 0,9; 2,7 г/л соответственно. Дефицит Hb у школьников с близорукостью высокой степени выявлен во всех возрастных группах: от 6 до 8, от 8 до 10, от 10 до 12, от 12 до 14 лет, составляя 4,1; 3,1; 0,3 и 5,3 г/л соответственно. Прослеживается тенденция нарастания дефицита Hb к подростковому возрасту у детей с приобретенной миопией разной степени.

Относительно низкий уровень Hb и эритроцитов определен у школьников с близорукостью в течение длительного периода обучения (с 6–8 до 12–14 лет). Количество эритроцитов у лиц с миопией высокой степени в 10–12 лет находилось на нижней границе нормы, в 12–14 лет было ниже нормы. Выявлено наличие дефицита Hb в группах школьников

Таблица. Динамика концентрации гемоглобина (Hb, г/л), количества эритроцитов ($10^{12}/л$), цветного показателя (ЦП) у школьников 12–14 лет с эмметропией, псевдомиопией и миопией разной степени ($X \pm tSx$)

Группы	Показатели общего анализа крови	Возраст, годы			
		6–8	8–10	10–12	12–14
Норма (оптимальная и допустимая) гемограммы [6]	Hb Эритроциты ЦП	127(113–135) 4,0–4,5 0,95(0,85–1,0)	129(115–138) 4,1–4,6 0,95(0,85–1,0)	130(114–140) 4,2–4,6 0,95(0,85–1,0)	134(117–143) 4,2–4,6 0,97(0,85–1,0)
Эмметропия (n=59)	Hb Эритроциты ЦП	132,52±2,76 4,40±0,08 0,88±0,01	131,80±2,21 4,41±0,06 0,87±0,01	133,19±2,66 4,39±0,06 0,90±0,01	133,73±2,65 4,44±0,08 0,89±0,01
Миопия слабой степени (n=147)	Hb Эритроциты ЦП	126,61±1,90* 4,30±0,06 0,87±0,01	131,13±2,20 4,36±0,06 0,89±0,01	132,15±1,93 4,36±0,06 0,89±0,01	130,89±2,24 4,35±0,07 0,88±0,01
Миопия средней степени (n=30)	Hb Эритроциты ЦП	125,31±2,82* 4,26±0,08 0,85±0,02	129,90±3,18 4,31±0,08 0,89±0,01	129,12±3,66 4,31±0,11 0,88±0,01	131,29±4,21 4,41±0,14 0,88±0,01
Миопия высокой степени (n=13)	Hb Эритроциты ЦП	122,88±5,24* 4,24±0,10 0,87±0,03	125,88±4,78 4,20±0,11* 0,90±0,03	129,67±5,27 4,26±0,17 0,89±0,02	128,66±5,47 4,14±0,15* 0,90±0,01

Примечание. * — различие по сравнению с контролем достоверно, $p < 0,05$.

с приобретенной миопией разной степени с самого начала обучения в школе. Определен рост дефицита Hb у школьников с близорукостью слабой, средней и высокой степени к 12–14 годам.

Наличие относительно более низких показателей гемограммы и дефицита Hb у лиц с приобретенной миопией разной степени можно отнести к фоновому состоянию, ослабляющему функциональные возможности организма и способствующему гипоксии органов и тканей. Состояние гипоксии является одним из провоцирующих факторов процесса миопизации. Нашими исследованиями подтверждается необходимость раннего и комплексного, с учетом статуса организма ребенка, подхода к профилактике и лечению близорукости у детей. Целесообразно применение общеоздоравливающих мер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с эметропией в младшем и среднем школьном возрасте отмечены самые высокие показатели Hb, эритроцитов, ЦП по сравнению со сверстниками с приобретенной миопией разной степени. Дефицита Hb у лиц с эметропией не выявлено. В группах школьников с приобретенной миопией отмечено снижение концентрации Hb и эритроцитов по сравнению с контролем. Достоверная разница по уровню Hb по сравнению с ровесниками с эметропией определена в 6–8 лет ($p<0,05$). Дефицит Hb у лиц с близорукостью слабой степени определен в возрастных группах 6–8 и 12–14 лет, дефицит Hb у детей с миопией средней степени — в 6–8, 10–12 и 12–14 лет. У лиц с миопией высокой степени самые низкие показатели Hb и эритроцитов. При миопии достоверная разница с контролем по уровню Hb выявлена в 6–8 лет, по количеству эритроцитов — в 8–10 и 12–14 лет ($p<0,05$), количество эритроцитов

в 12–14 лет было ниже нормы, дефицит Hb выявлен во всех четырех возрастных группах.

По нашим данным, на Севере для детей с приобретенной миопией характерны достоверно более низкие показатели Hb и эритроцитов с самого начала обучения в школе, что способствует развитию гипоксии и снижению функциональных возможностей организма. Наши исследования обосновывают необходимость системной и ранней профилактики близорукости у детей, включающей меры общего оздоровления организма с применением санаторно-курортной реабилитации.

Литература

1. Вельтищев Ю.Е., Кисляк Н.С. Справочник по функциональной диагностике в педиатрии. М., 1979. 624 с.
2. Елисеева Е.В., Шустер Ю.А., Магзумова Д.Г. Внутривенное лазерное облучение крови и гипербарическая оксигенация в реабилитации больных миопией // Труды междунар. конф. «Рефракционные и глазодвигательные нарушения». М., 2007. С. 107–108.
3. Еременко А.И., Четыр Р.Р., Гиш Ф.З. Современное комплексное лечение близорукости с санаторной реабилитацией // Труды междунар. конф. «Рефракционные и глазодвигательные нарушения». М., 2007. С. 109–110.
4. Еременко К.Ю., Федорищева Л.Е., Александрова Н.Н. Влияние некоторых внешних и внутренних факторов на течение приобретенной миопии у детей // Рос. офтальмол. журнал. 2011. Т. 3, № 1. С. 27–30.
5. Самсыгина Г.А., Казюкова Т.В., Левина А.А. Дефицит железа у детей и подростков. Учебное пособие. М., 2006.
6. Тур А.Ф., Шабалов Н.П. Кровь здоровых детей разных возрастов. М.: Медицина. 1970. 190 с.
7. Ястребцева Т.А. Роль функционального состояния системной, церебральной и локальной гемодинамики глаза в развитии и прогрессировании миопии у школьников пубертатного возраста на Севере. Дис. ... канд. мед. наук. Киров. 2004.
8. Ястребцева Т.А. Профилактика приобретенной близорукости у школьников Севера с учетом общесоматического статуса организма // Матер. XLII научно-практ. конф. с междунар. участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология». Новокузнецк. 2007. С. 139–143.

Changes of Hemoglobin and Erythrocyte Levels in Schoolchildren with Acquired Myopia

T.A. Yastrebtseva

Children's polyclinic No 3, Syktyvkar, Russia
yastat1@yandex.ru

A retrospective comparative analysis of hemoglobin level (Hb), erythrocytes and color index was performed on the medical history data of general blood tests taken by schoolchildren aged 12 to 14 with emmetropia ($n=59$), low myopia ($n=147$), moderate ($n=30$) and high myopia ($n=13$). The Student's t -test with 95% reliability level was used. The children of the emmetropic control group showed the highest Hb and erythrocyte levels in all age groups. At the age of 6 to 8, Hb level in children with acquired myopia of various degrees was significantly lower than that of the control group ($p<0.05$). At the age of 8 to 10 and 12 to 14 years the number of erythrocytes in highly myopic children was also significantly lower than in the control group ($p<0.05$). While no Hb deficiency was noted in emmetropic students, Hb was found to be deficient in all age groups of highly myopic children. It has been shown that all children with acquired myopia have significantly lower Hb and erythrocyte values as compared with their emmetropic age peers from the first years at school, which may contribute to the development of hypoxia and functional weakness.

Key words: acquired myopia, schoolchildren, general blood test, hemoglobin level, erythrocytes numbers.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:61–63

Разработка технологии лечения дефектов роговицы методом трансплантации культивированных аллогенных фибробластов в коллагеновом геле (экспериментальное исследование)

Р.А. Гундорова¹, П.В. Макаров¹, В.В. Терских², А.В. Васильев², Г.В. Ходжабекян¹,
А.А. Иванов³, Д.Н. Федоров³, В.В. Шинин², А.Э. Кугушева¹

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

² Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва

³ I Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Представлены результаты экспериментальных исследований, посвященных разработке новой клеточной технологии стимуляции регенерации поврежденной роговицы — трансплантации аллогенных культивированных фибробластов в коллагеновом геле. Проведены 2 серии экспериментов (120 кроликов, модель тяжелого щелочного ожога). После предварительной отработки методики технологию использовали на 2-е сутки после травмы (I серия) и спустя 2 нед после ожога на глазах с глубокими дефектами роговицы (II серия). Высокая экспериментальная эффективность новой технологии для заживления ожоговых ран роговицы и перспективность применения метода в клинической практике доказаны клиническими, морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями.

Ключевые слова: ожоги глаз, клеточные технологии, стимуляция регенерации ран роговицы, культивированные фибробласты.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:64–68

Ожоги органа зрения составляют от 6,1 до 38,4% от всех повреждений глаз и являются одной из сложных проблем травматологии. Более 40% пострадавших от тяжелых ожогов становятся инвалидами по зрению.

Актуальной проблемой в лечении ожоговой болезни является коррекция нарушений процессов регенерации пораженных тканей глаза. Анализ литературы свидетельствует, что наиболее перспективным направлением в регуляции регенерации при длительно незаживающих дефектах различных тканей человека являются методы клеточной биотехнологии — трансплантация культивированных клеток, выращенных вне организма [2, 7].

Привлекают внимание работы по изучению межклеточных взаимодействий и внеклеточного

матрикса (ВКМ) [1, 6, 8], на основе которых был предложен принципиально новый метод — трансплантация аллогенных культивированных клеток и доказан высокий эффект его применения в общей комбустиологии и хирургии [3–5].

ЦЕЛЬЮ исследования явилось изучение перспективы использования трансплантации живой культуры клеток для лечения ожоговых дефектов роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Трансплантат культивированных аллогенных фибробластов (ТАФ, «стромальный эквивалент») в коллагеновом геле (КГ) представляет собой трехмерный КГ, содержащий культивированные постнатальные фибробласты (ФБ) человека.

Трансплантат готовили в лаборатории проблем клеточной пролиферации НИИ биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН.

Для приготовления трехмерного КГ использовали коллаген I типа, полученный из сухожилий хвостов крыс линии «Вистар». Источником первичной культуры ФБ служила кожа здоровых обследованных на прионные инфекции пациентов косметологической клиники.

При изучении параметров процесса культивирования было установлено, что оптимальная посадочная концентрация ФБ составляет 100–200 тыс. клеток на 1 мл конечного коллагенового геля.

Культивированные ФБ вносили в КГ, после этого гель с клетками заливали в чашки Петри или в одноразовые пробирки и ставили в CO₂-инкубатор при +37°C. Характер роста и состояние культур оценивали морфологически (электронная микроскопия). Результаты исследования трансплантата свидетельствовали об активном биосинтетическом состоянии ФБ с накоплением проколлагена и гликозаминогликанов, компонентов ВКМ с организацией структуры КГ.

Экспериментальные исследования проводились на 120 кроликах (240 глаз) на традиционной модели тяжелого щелочного ожога роговицы (кеталаровый наркоз, аппликация на поверхность роговицы диска хлопчатобумажной ткани диаметром 8 мм, пропитанной 10% раствором NaOH, время экспозиции 40 с).

В зависимости от сроков после ожога животные были разделены на 2 серии. В I серии (45 кроликов) ТАФ проводили на 2-е сутки после нанесения ожога, во II серии (75 животных) — спустя 2 нед после ожога на глазах с глубокими дефектами роговицы.

В каждой серии глаза животных были разделены на 2 группы: опытную и контрольную. На всех контрольных глазах производили некрэктомию с последующим покрытием роговицы мягкой контактной линзой (МКЛ) и наложением блефарорафических швов. На опытных глазах после некрэктомии проводили ТАФ с фиксацией трансплантата МКЛ, операцию также завершали тарзорафией.

Техника выполнения ТАФ. Непосредственно перед трансплантацией проводили хирургическую некрэктомию. С помощью лезвия и скарификатора удаляли некротически измененную ткань. При проведении операции спустя 24 ч после нанесения ожоговой травмы (в I серии) по всей площади ожога роговицы (диаметр 8 мм) послойно удаляли некротически измененную ткань до прозрачных слоев. При трансплантации в поздние сроки (спустя 2 нед — во II серии) проводили послойную некрэктомию с захватом краев образовавшейся язвы (диаметр 6–8 мм).

После операции на всех глазах проводили инстилляцию 0,25% раствора левомицетина 3 раза в день в течение 3 нед с целью профилактики развития вторичной инфекции.

Клиническую оценку состояния глаз животных осуществляли по следующим признакам: степень воспалительной реакции, площадь дефекта эпителия и стромы, интенсивность помутнения роговицы и степень васкуляризации роговицы.

Патоморфологические исследования проводили на 5, 7, 14, 22, 30, 58-е сутки после трансплантации в лаборатории клеточной и молекулярной патологии ММА им. Сеченова.

Для иммуногистохимических исследований использовали следующие моноклональные (^m) и поликлональные (^p) первичные антитела к компонентам внеклеточного матрикса: Фибронектин (плазменная форма) ^p (IMTEK Ltd., Россия); Тенасцин ^m — компонент незрелого ВКМ (NovoCastra, UK); Мерозин (Ламинин-2) ^m (NovoCastra, UK), к компонентам базальной мембраны: Коллаген IV ^p типа (IMTEK Ltd., Россия); Коллаген VII ^m типа (NovoCastra, UK), к промежуточным филаментам: Цитокератины 10/13 ^m типов (NovoCastra, UK); Цитокератины 5/18 ^m типов (NovoCastra, UK); α-SMA ^m — маркер миофибробластов и гладкомышечных клеток (NovoCastra, UK), к специфическим маркерам эпителия (с-MET ^m — рецептор к фактору роста гепатоцитов), к факторам роста: TGF-β ^m — трансформирующий фактор роста β (NovoCastra, UK), для характеристики клеток воспалительного инфильтрата: CD4 ^m — Т-хелперы (NovoCastra, UK); CD8 ^m — Т-супрессоры (NovoCastra, UK); CD68 ^m — моноциты/макрофаги (NovoCastra, UK), для характеристики пролиферативной активности клеток (Ki-67 ^m — (NovoCastra, UK), для характеристики ферментов, участвующих в remodelировании внеклеточного матрикса: MMP-9 ^m — матриксная металлопротеиназа-9 (желатиназа V типа) (NovoCastra, UK); TIMP-1 ^m, TIMP-2 ^m — тканевые ингибиторы металлопротеиназ (NovoCastra, UK).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные исследования показали, что ТАФ на 2-е сутки после тяжелого химического ожога роговицы приводил к более раннему по сравнению с контролем развитию воспалительной реакции, что можно расценивать как положительное воздействие, так как воспаление является адекватной реакцией органа на травму и обязательным условием начала регенерации ткани. К 14-м и 22-м суткам степень воспалительной реакции в опытной и контрольной группах сравнивалась, а в отдаленном периоде (30-е сутки) воспаление в контроле выявлялось значительно чаще вследствие персистенции эпителиального и стромального дефектов роговицы. ТАФ значительно сокращал частоту случаев перфорации (на 21%) и сроки эпителизации роговицы: завершение эпителизации к 30-му дню отмечено в опыте в 91% случаев, в контроле — только в 40% (p<0,02). Можно предположить, что активной и

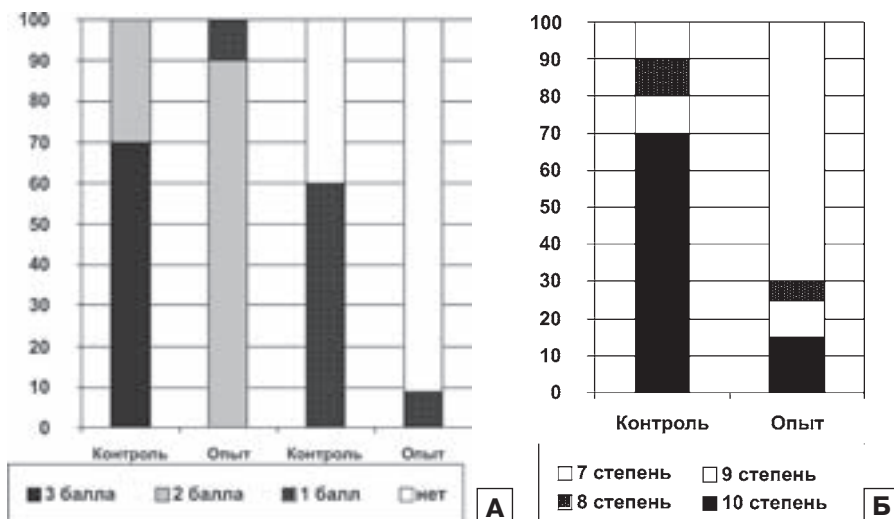


Рис. 1. Сравнительная динамика выраженности клинических критериев оценки ожогового процесса на 30-е сутки после операции (%). I серия эксперимента.

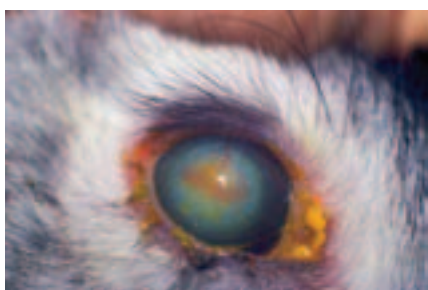


Рис. 2. Контроль. Васкуляризованное бельмо роговицы. 30-е сутки после операции. I серия эксперимента.

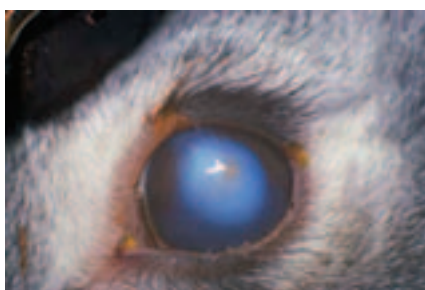


Рис. 3. Опыт. Аvascularное бельмо. 30-е сутки после операции. I серия эксперимента.



Рис. 4. Контроль. Изъязвление роговицы. 22-е сутки после операции. II серия эксперимента.

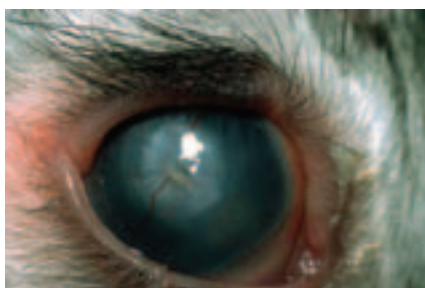


Рис. 5. Опыт. Заживление дефекта роговицы. 22-е сутки после операции. II серия эксперимента.

непродолжительной воспалительной реакцией и более быстрым заживлением дефектов объясняется меньшая степень васкуляризации роговицы в опытной группе (рис. 1, А). Следствием этого, по нашему мнению, является формирование в опыте бельма меньшей интенсивности и площади (рис. 1, Б, 2, 3).

Применение ТАФ в лечении послеожоговых язв роговицы (спустя 2 нед после травмы) также оказало значительный лечебный эффект, заключавшийся в стимуляции репаративного процесса и формировании помутнений меньшей интенсивности, чем в контроле (рис. 4, 5).

Результаты морфологических и иммуногистохимических исследований показали, что ТАФ активизирует процессы ремоделирования ВКМ в ране, являясь живым матриксом для собственных фибробластов и эпителиальных клеток (рис. 6). При применении ТАФ наблюдалось перераспределение ламинина — одного из основных гликопротеидов базальной мембраны, выполняющего роль адгезивного субстрата для эпителиальных и мезенхимальных клеток. Уже на 7-е сутки в опыте он преимущественно локализовался в стенках кровеносных сосудов в форме мерозина (ламинин-2), что является маркером созревания кровеносных сосудов, сочетается с повышением экспрессии ангиогенных факторов роста (VEGF) и умеренным синтезом протеаз, участвующих в процессах неоангиогенеза [9]. В то же время в контроле ламинин почти не выявлялся в стенках кровеносных сосудов и диффузно откладывался в матриксе незрелой грануляционной ткани раны и в прилегающей строме.

Изменения структуры ВКМ в ходе репарации ожогового дефекта в роговице проявлялись также накоплением фибронектина, особенно выраженным в «опытных» глазах, что в дальнейшем приводило к более ранней, чем в контроле, его аккумуляции в области базальной мембраны, активной эпителизации и полноценному прикреплению эпителия (рис. 7). По нашему мнению, это напрямую

связано с изначальным присутствием активных аллогенных фибробластов в области раневого дефекта. В результате исследований установлена более ранняя, чем в контроле, инфильтрация зоны повреждения моноцитами/макрофагами, приводящая к дополнительной продукции TGF-β, что влечет за собой активацию миграции и пролиферации фибробластов (рис. 8, 9). Соотношение компонентов ВКМ в формирующейся Боуеновой мембране было практически нормальным, отмечалось формирование полноценной базальной мембраны, вдоль которой происходила аккумуляция ламинина и коллагена

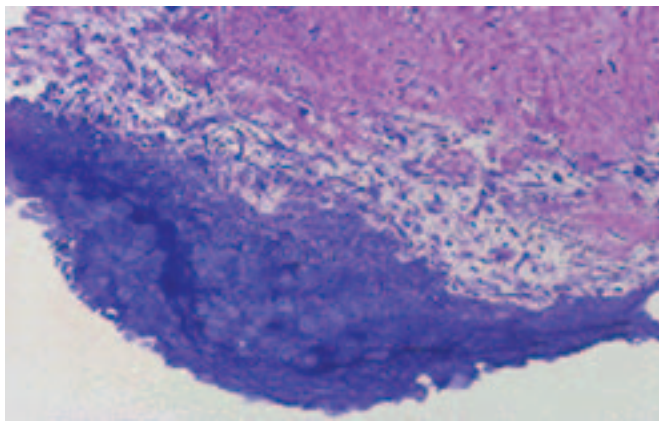


Рис. 6. Проплиферация эпителия на трансплантате. Единичные воспалительные клетки в подлежащей строме. Метиленовый синий+азур II, основной фуксин $\times 100$.

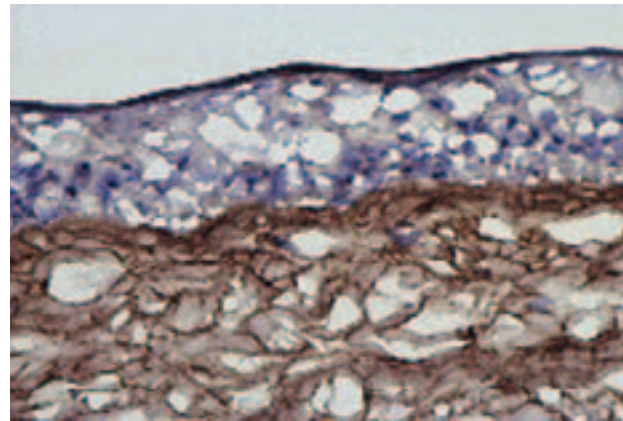


Рис. 7. Экспрессия фибронектина с аккумуляцией в области базальной мембраны. Иммунопероксидазный метод. $\times 400$

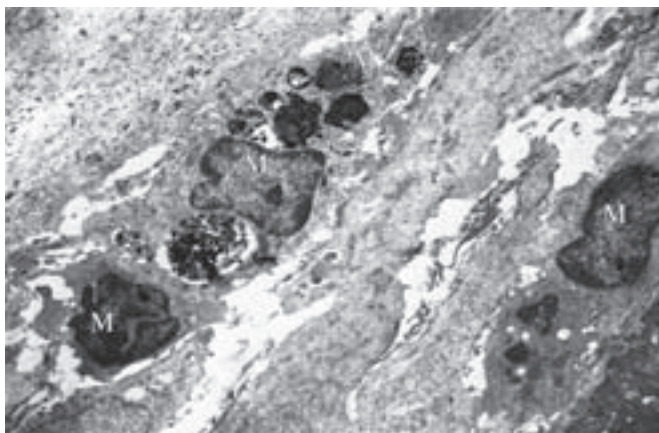


Рис. 8. Опыт. Инфильтрация клетками моноцитарного ряда (М). Электроннограмма $\times 4000$.

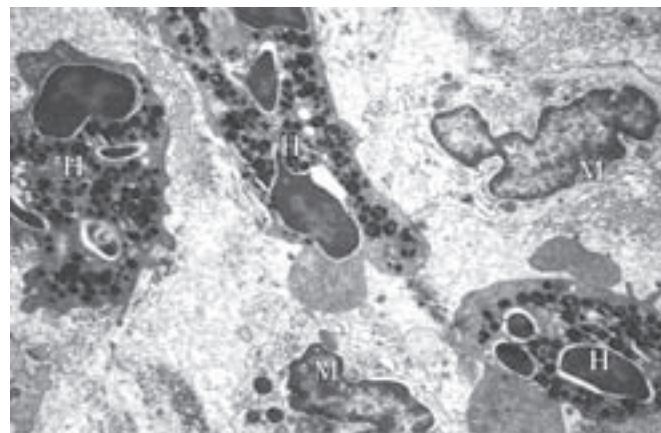


Рис. 9. Контроль. Инфильтрация нейтрофилами (Н) и моноцитами (М). Электроннограмма $\times 4000$.

IV типа. Формирование базальной мембраны сопровождалось активной пролиферацией эпителия, постепенно распространяющегося по поверхности трансплантированного геля, выполняющего область дефекта. В базальном слое эпителия определялись Ki-67⁺ клетки. Помимо этого, в новообразованном эпителии отмечена положительная реакция с антителами к с-MET, который экспрессировался во всех эпителиальных слоях. В некоторых случаях в строме выявлялись клетки, сходные по строению со стромальными фибробластами, которые при этом демонстрировали положительную реакцию с антителами к с-MET и SK10/13 типов.

ТАФ оказывал заметное корректирующее влияние на дисбаланс протеазно-ингибиторной активности, приводивший к замедлению репаративных процессов в роговице. В опытных глазах MMP-9 выявлялась только на начальном сроке репарации, а к концу исследования нарастал уровень выработки тканевых ингибиторов, в то время как в контрольной группе отмечалось усиление экспрессии MMP-9 в сочетании с крайне низким уровнем TIMP-2 и полным отсутствием TIMP-1.

Восстановленная эпителиальная базальная мембрана положительно окрашивалась при выявлении коллагена IV типа. Отрицательная реакция с антителами к коллагену VII типа, являющемуся специфическим компонентом эпидермальной базальной мембраны (БМ) кожи и не входящим в состав БМ в других органах, свидетельствует о том, что сформированная БМ является производной эпителия роговицы.

ВЫВОДЫ

1. Применение ТАФ как в ранние сроки после экспериментальной травмы, так и после возникновения изъязвлений роговицы сокращает сроки заживления ожоговой раны, способствует снижению числа случаев перфораций роговицы и формированию бельма меньшей интенсивности и площади.

2. Трансплантат в ожоговой ране посредством синтеза медиаторов воспаления и регенерации способствует миграции и пролиферации собственных эпителиальных и стромальных клеток, формированию базальной мембраны, регулирует выраженность и характер воспалительной реакции, что приводит к активному закрытию раневого дефекта роговицы.

3. Полученные результаты свидетельствуют о высокой перспективности клинического применения метода ТАФ в лечении ожоговых дефектов роговицы и необходимости дальнейших исследований по разработке показаний к использованию метода в клинической практике.

Литература

1. Васильев А.В. Клеточные механизмы репарации тканевых повреждений. Дис. ... докт. биол. наук. М., 2003. 302 с.
2. Биология стволовых клеток и клеточные технологии / Под ред. Пальцева М.А. М.: Медицина. 2009. Т. 1. С. 31–67.
3. Колокольчикова Е.Г., Будкевич Л.И., Бобровников А.Э. и др. Морфологические изменения ожоговых ран после пересадки аллогенных фибробластов // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2001. № 1. С. 107–111.
4. Леонов С.В. Применение модифицированного дермального эквивалента для лечения гранулирующих ран. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 102 с.
5. Саркисов Д.С., Туманов В.П., Глуценко Е.В. и др. Использование культивированных фибробластов при лечении ожоженных // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 1990. № 3. С. 400–402.
6. Ashkenas J., Muschler J., Bissel M.J. The extracellular matrix in epithelial biology: shared molecules and common themes in distant phyla // Dev. Biol. 1997. V. 180. P. 433–444.
7. Rheinwald J., Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells // Cell. 1975. V. 6. P. 331–344.
8. De Luca M., Pellegrini G., Traverso C.E. et al. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium // Lancet. 1997. V. 349. P. 990–993.
9. Vitolo D., Ciocchi L., Baroni C.D. Laminin 2-chain (merosin m-chain) and metastatic potential of microcitoma // Virchow Arch. 2001. V. 439. P. 362.

Developing the technique of treatment of corneal defects by transplantation of allogeneic cultured fibroblasts in collagen gel (an experimental study)

R.A. Gundorova¹, P.V. Makarov¹, V.V. Tersikh², A.V. Vasilyev², G.V. Khodjabekyan¹, A.A. Ivanov³, D.N. Fedorov³, V.V. Shinin², A.E. Kugusheva¹

¹*Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia*

²*N.K. Koltzov Institute of Developmental Biology, RAS, Moscow, Russia*

³*I.M. Sechenov State Medical University, Moscow, Russia*

anya_kugusheva@mail.ru

The paper presents the results of experimental studies on the development of a new cell technology that stimulates regeneration of damaged cornea. The method consists in the transplantation of allogeneic cultured fibroblasts in collagen gel. Two series of experiments were conducted on 120 rabbits with modeled severe alkali burns. After preliminary adjustment of the technique, the technology was used on the second day after the injury (series I) and 2 weeks after the eye burn with severe corneal damages (series II). High experimental efficiency of the new technology for the healing of burn wounds of the cornea and the prospects of applying the method in clinical practice has been proven by clinical, morphological and immunohistochemical studies.

Key words: eye burns, cell technologies, stimulation of corneal injuries regeneration, cultured fibroblasts.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:64–68

Модификация тестов, направленных на выявление аутоиммунных реакций при заболеваниях глаз

И.Г. Куликова, О.С. Слепова, С.Л. Илуридзе

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

Предлагается модификация методов оценки клеточного и гуморального иммунитета, широко применяемых в диагностике целого ряда глазных заболеваний. Данные модификации позволяют существенно сократить объем исследуемых проб и реагентов, время проведения реакции, а также автоматизировать обработку результатов, тем самым повышая степень их достоверности.

Ключевые слова: аутоиммунная реакция, антигены тканей глаза, реакция торможения миграции лейкоцитов, латексная агглютинация.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:69–72

Развитие патологического процесса при аутоиммунных заболеваниях глаз (симпатическая офтальмия, посттравматические и эндогенные увеиты, различные формы патологии сетчатки и др.) оценивается в лабораторной практике по активации клеточного и гуморального звена органоспецифического и межорганного иммунитета [1, 5]. Для определения состояния клеточного иммунного ответа на тканевые антигены широко используется реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), которая имеет ряд модификаций (капиллярный метод, миграция в агарозе и др.). Исследование гуморального ответа, т.е. выявление аутоантител, проводится с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и реакции пассивной гемагглютинации эритроцитов (РПГА). Эти тесты имеют большое клиническое значение при травмах, воспалениях, хирургических вмешательствах, так как позволяют определить тяжесть и характер течения заболевания, прогнозировать развитие обострения, контролировать эффективность лечения. Однако наиболее широко применяемые на практике методы (капиллярный РТМЛ и РПГА) имеют ряд существенных недостатков: 1) для постановки капиллярной РТМЛ требуется большой объем пробы (10–15 мл плазмы цельной крови), что затрудняет обследование, прежде всего детей; 2) трудоемкость приготовления эритроцитарных диагностикумов для РПГА; 3) большой расход реактивов и антигенных

препаратов в РТМЛ, которые готовятся из тканей глаз крупного рогатого скота непосредственно в лаборатории, так как в коммерческой продаже отсутствуют; 4) отсутствие возможности автоматизировать обработку результатов.

В настоящее время разработаны микрометоды, которые устраняют эти недостатки:

— *скрининговый тест* клеточной миграции (СТКМ¹), предложенный А.П. Сусловым и соавт. [6], является вариантом РТМЛ;

— *латексная агглютинация* (РЛА²), предложенная Ю.В. Лукиным и соавт. [8, 9] — аналог РПГА, в котором в качестве носителей антигена используются не эритроциты барана, а частицы полистирольного латекса.

Многими научными исследованиями показана высокая информативность этих тестов в клинике [7]

¹ Метод основан на способности сенсibilизированных лимфоцитов при повторном контакте с антигенами (тканевыми, инфекционными и др.) продуцировать в среду растворимые медиаторы — МИФ (факторы, ингибирующие миграцию) и МСФ (факторы, стимулирующие миграцию), которые в свою очередь контролируют подвижность лимфоцитов в зоне воспаления и мобилизуют защитные свойства этих клеток. Баланс МИФ и МСФ очень важен для нормальной иммунофизиологии лимфоцитов и при нарушении способствует развитию иммунопатологических реакций.

² Метод основан на реакции образования стойких комплексов между антителами, находящимися в исследуемых сыворотках крови больных, и антигенами (тканевыми, инфекционными и др.), конъюгированными с латексными частицами. При наличии в тестируемой сыворотке специфических антител наблюдается агглютинация.

и эксперименте [2, 3, 9] для оценки клеточного (СТКМ) и гуморального (РЛА) иммунитета, однако в офтальмоиммунологии они практически не использовались.

ЦЕЛЬ работы — модификация скринингового теста клеточной миграции и латексной агглютинации для диагностики аутоиммунных реакций при глазных заболеваниях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено иммунологическое обследование 130 пациентов с разными клиническими формами глазных заболеваний (увеиты, проникающие ранения, ожоги, язвы роговицы, пациенты с различной патологией роговицы, которым проводилась кератопластика). Группу контроля составили 25 условно здоровых доноров крови. Материалом для лабораторного исследования служила периферическая кровь из локтевой вены (сыворотка и плазма крови). В качестве антигенных препаратов использовались экстракты роговицы, увеаретинальной ткани, хрусталика, приготовленные непосредственно в нашей лаборатории, и S-антиген сетчатки (высокоочищенная фракция), полученный в лаборатории нейробиологии Института биохимической физики РАН (зав. лаб. — проф. Г.Р. Каламбаров).

Обследование проводилось по двум направлениям: 1) состояние клеточного иммунного ответа оценивалось параллельно по микро- и капиллярной РТМЛ; 2) состояние гуморального иммунного ответа оценивалось методом латексной агглютинации (РЛА) и параллельно сравнивалось с РПГА.

Микро-РТМЛ проводили в 96-луночных микропланшетах по схеме СТКМ [2], что позволило при минимальном объеме плазмы цельной крови (5 мл) одновременно использовать разные дозы антигенов. Клеточную суспензию получали стандартным способом — аналогично капиллярному методу, при этом не исключали этап лизиса эритроцитов, в отличие от авторов разработки СТКМ. Для постановки реакции необходимо специальное устройство — штатив «Мигроскрин», который вставлялся в угловые лунки планшета, остальные лунки предварительно заполнялись по 100 мкл культуральной средой RPMI 1640 («Sigma») с 10% эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС), содержащей антигены. В качестве отрицательного контроля использовали среду без добавления антигена, для положительного контроля — митоген-фитогемагглютинин (ФГА, «Sigma»). Каждый тестируемый образец анализировали параллельно не менее 3–5 лунок. Одноразовые накопечники с клеточной суспензией по 5 мкл опускали вертикально в гнезда штатива системы «Мигроскрин» и выдерживали при комнатной температуре на подставке со льдом в течение 1 ч. За это время происходило оседание клеток суспензии на дно лунок, где формировались стандартные исходные клеточные микрокультуры. После удаления штатива



Рис. 1. Миграция лейкоцитов в культуральной среде с антигеном.

планшет с микрокультурами помещали в эксикатор с $\text{CO}_2^{\uparrow}$ и культивировали при 37°C в течение 18–20 ч.

Количественный учет результатов производили на сканере Epson Perfection V 700 Photo (возможен вариант инвертированного микроскопа с видеокамерой) с помощью компьютерной программы, разработанной ЗАО «Токад» (рис. 1).

При оценке результатов за норму принимали интервал индекса миграции (ИМ), рассчитываемого как соотношение площадей круга опыта и контроля (от 0,8 до 1,20). Согласно предыдущим разработкам [1, 4, 5], показания ниже 0,80 расценивали как «торможение» миграции лейкоцитов; выше 1,20 — как «стимуляцию» миграции. Положительным ответом считались как «торможение», так и «стимуляция» в РТМЛ.

Для постановки реакции латексной агглютинации применительно к обследованию больных с офтальмопатологией необходимо было получить высокочувствительные диагностикумы на тканевые антигены (роговица, увеа, S-антиген). Иммобилизация антигенов на латексных частицах включала: 1) определение оптимального размера латексных частиц (1370 нм, серия А-63-22), полученных в Институте биоорганической химии РАН им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова; 2) определение состава буфера (был выбран боратный буфер, $\text{pH}=8,2$); 3) подбор концентраций антигенов. При проведении реакции выявлялась неспецифическая реакция, которую удалось устранить путем промывки диагностикума боратным буфером с добавлением 1% твина и 30-минутным нагреванием сыворотки в водяной бане ($t=56^{\circ}\text{C}$).

Постановка РЛА проводилась аналогично методу РПГА в 96-луночных круглодонных планшетах. Подготовленную сыворотку раститровывали от 1:25 до 1:800 в боратном буфере с 1% овальбумином и антигеном. В качестве контроля использовали боратный буфер ($\text{pH}=8,2$) с 1% овальбумином. После добавления во все лунки по 25 мкл латексного диагностикума микропланшет встряхивали и инкубировали при комнатной температуре. Предварительный учет результатов производили через 2–3 ч, окончательный — через 18–20 ч. Титром антител в исследуемом образце считали последнее разведение, в котором была получена положительная или слабоположительная реакция (рис. 2).

Статистическую обработку проводили по программе «Биостат» (критерий Стьюдента).



Рис. 2. Оценка интенсивности агглютинации в РЛА.

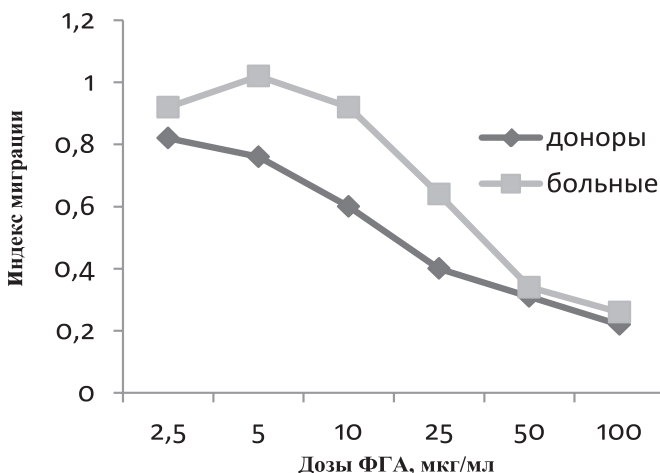


Рис. 3. Средние значения индекса миграции в микро-РТМЛ в ответ на разные дозы ФГА у доноров и больных.

Таблица 1. Сравнительные данные микро-РТМЛ и капиллярного метода РТМЛ

Антигены	Число проб	Капиллярный РТМЛ			Микро-РТМЛ			% совпадений	% несовпадений
		Т	С	N	Т	С	N		
Увеа	45	2 4%	8 17%	35 78%	3 7%	7 16%	35 77%	38 84%	7 16%
Хрусталик	38	6 16%	8 21%	24 63%	3 8%	11 29%	24 63%	28 74%	6 26%
Роговица	21	1 5%	2 10%	18 85%	1 5%	3 14%	17 81%	20 95%	1 5%
S-антиген сетчатки	4	0 0%	0 0%	4 100%	0 0%	1 25%	3 75%	3 75%	1 25%
Всего проб	108	9 8%	18 17%	81 75%	7 7%	22 20%	79 73%	89 82%	15 18%

Примечание. Т — торможение (ИМ<0,8); С — стимуляция (ИМ>1,20); N — норма (ИМ от 0,8 до 1,20 включительно).

Таблица 2. Сравнительный анализ результатов РЛА и РПГА

Антигены	Число проб СК	РПГА		РЛА		% совпадений	% совпадений «+» результатов РПГА и РЛА*
		+	-	+	-		
S-антиген	80	2 2%	78	2 2%	78	100%	100%
Хрусталик	80	2 2%	78	14 7%	66	85%	100%
Роговица	80	0 0%	80	0 0%	80	100%	
Всего проб	240	4 2%	236	16 7%	224	95%	100%

Примечание. * — по отношению к количеству положительных результатов РПГА.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Предварительный этап разработки микро-РТМЛ включил подбор оптимальной дозы митогена (ФГА) в качестве положительного контроля. Для различных концентраций митогена: 2,5; 5; 10; 25; 50; 100 мкг/мл — определяли индекс миграции (ИМ) в группе доноров и больных (рис. 3).

Сравнительный анализ показал, что: 1) у доноров на все использованные дозы ФГА в РТМЛ выявлялся ответ только по типу «торможения» (в 100% случаев на дозы от 10 до 100 мкг/мл и в 50% случаев на более низкие дозы); 2) у больных ответ в РТМЛ проявлялся по типу как «торможения», так и «стимуляции»; 3) с увеличением дозы ФГА как у здоровых людей, так и у пациентов наблюдалось усиление реакции «торможения» миграции лейкоцитов (чем больше доза, тем ниже индекс РТМЛ); 4) максимальная разница в показателях микро-РТМЛ между группами доноров и больных отмечалась при концентрации ФГА 10 мкг/мл ($p=0,002$). Эту оптимальную дозу мы использовали в дальнейшей работе для положительного контроля реакции. При использовании дозы 25 и 5 мкг/мл разница была достоверной, но менее значительной ($p=0,029$). При минимальных дозах 2,5 мкг/мл ($p=0,087$) и максимальных дозах 50–100 мкг/мл ($p=0,798$, $p=0,809$) различие отсутствовало.

Следует отметить, что при оптимальной концентрации 10 мкг/мл наблюдается отсутствие ответа на ФГА у больных людей в 22% случаев. Полагаем, что это свидетельствует об ослаблении активности Т-лимфоцитов, является показанием к дальнейшему обследованию и коррекции клеточного звена иммунитета. Реакцию микро-РТМЛ на ФГА можно использовать не только как положительный контроль, но и как самостоятельный тест для оценки функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета.

В микро-РТМЛ использовали те же концентрации тканевых антигенов, которые были отработаны для капиллярного метода: роговица — 65 мкг/мл, увеа — 60 мкг/мл, хрусталик — 50 мкг/мл, S-антиген сетчатки — 25 мкг/мл. Результаты микро-РТМЛ сравнивались с результатами полученных в капиллярном методе РТМЛ для указанных выше доз антигенов (табл. 1).

В микро-РТМЛ использовали те же концентрации тканевых антигенов, которые были отработаны для капиллярного метода: роговица — 65 мкг/мл, увеа — 60 мкг/мл, хрусталик — 50 мкг/мл, S-антиген сетчатки — 25 мкг/мл. Результаты микро-РТМЛ сравнивались с результатами полученных в капиллярном методе РТМЛ для указанных выше доз антигенов (табл. 1).

Анализ показал, что совпадения составили 82%, при этом несовпадение можно объяснить более точным автоматизированным учетом результатов в микро-РТМЛ в отличие от субъективного учета в капиллярном РТМЛ.

Метод латексной агглютинации протестировали на 80 пациентах (табл. 2)

Сравнительный анализ результатов РЛА и РПГА (см. табл. 2) показал, что при редком в целом обнаружении органоспецифических аутоантител в сыворотке крови результаты РЛА (7%) и РПГА (2%) имели высокий процент совпадений (95%). При этом положительные результаты РПГА всегда подтверждались в РЛА, тогда как для части отрицательных РПГА отмечался положительный результат РЛА (5% от общего числа результатов), который во всех случаях коррелировал с клинической картиной, что свидетельствовало о более высокой чувствительности РЛА.

Отмечая преимущества разработанных модификационных методов РТМЛ и латексной агглютинации, следует сказать, что для их внедрения в практику лабораторных исследований требуются специальное оборудование (компьютер, видеокамера, сканер) и соответствующее программное обеспечение, что необходимо для унифицирования оценки результатов.

ВЫВОДЫ

1. Разработан и внедрен в клиническую практику скрининговый тест клеточной миграции (микро-РТМЛ) для диагностики аутоиммунных реакций при глазных заболеваниях.

2. Отмечается высокий процент (82%) совпадений результатов традиционного капиллярного метода РТМЛ и микромодификационного РТМЛ. Преимуществами микро-РТМЛ являются сокращение количества используемого антигена и культуральной среды в 4 раза, объема крови в 2–3 раза, минимальная травматизация клеток, возможность применения для регистрации реакции видеоцифровых технологий и автоматизации обработки результатов.

3. В качестве положительного контроля (на подавление миграции) в микро-РТМЛ следует ис-

пользовать дозу 10 мкг/мл митогена (ФГА). Реакцию на ФГА можно использовать как самостоятельный тест для определения функциональной активности Т-лимфоцитов.

4. Разработанная латексная агглютинация по сравнению с гемагглютинацией сокращает трудозатраты на подготовку диагностикумов, постановку реакции (от 3 дней до 1 дня, возможна предварительная оценка результатов через 2–3 ч), позволяет отказаться от требующих предварительной обработки (стабилизации формалином) эритроцитов баранов. Недостатком может быть небольшой срок хранения латексного диагностикума (1 мес).

Литература

1. Илуридзе С.Л. Значение реакций клеточного и гуморального иммунитета при кератопластике в клинике: Дис. ... канд. мед. наук. М., 1981.
2. Кожушный А.П. Разработка экспресс-тестов для оценки ранних реакций клеточного иммунитета: Дис. ... канд. биол. наук. М., 2010.
3. Симонова А.В., Латышева Т.В., Чиревон Е.Ф. и др. Оценка специфического клеточного иммунитета с помощью современной модификации реакции торможения миграции лейкоцитов // Иммунология. 2006. № 5. С. 304–306.
4. Слепова О.С. Реакция бласттрансформации лимфоцитов и торможения миграции лейкоцитов в патогенезе и дифференциальной диагностике герпетической болезни глаз: Дис. ... канд. биол. наук. М., 1980.
5. Слепова О.С. Органоспецифический аутоиммунитет при воспалительной патологии сетчатки и увеального тракта: Дис. ... докт. биол. наук. М., 1991.
6. Суслов А.П., Головин В.П., Скворцов В.Т., Коронцов Т.А. Скрининговый тест клеточной миграции (СТКМ) из микрокультур *in vitro* // Иммунология. 1989. № 2. С. 73–76.
7. Чиревон Е.А. Применение реакции торможения миграции лейкоцитов для оценки иммунной системы у больных с инфекционными заболеваниями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
8. Lukin Yu.V., Generalowa A.N., Tyrtyshev T.V., Eremin S.A. Detection of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid by noninstrumental latex immunoassay // Immunochemical Technology for Environmental Applications. ACS Symposium Series 657. Ed.: Diana S. Aga, E.M. Thurman. Am. Chemical Society. Washington, DC. 1997. Chapter 8. P. 97–105.
9. Lukin Yu.V., Pavlova I.S., Generalowa A.N. et al. Immunoreagents based on polymer dispersions for immunochemical assays // J. of Molecular Recognition. 1998. V.11. P. 185–187.

A Modification of Tests Identifying Autoimmune Reactions in Eye Diseases

I.G. Kulikova, O.S. Slepova, S.L. Iluridze

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
ig-kulikova@yandex.ru

The paper offers modifications of popular techniques for evaluating cellular and humoral immunity, widely applied in the diagnostics of a variety of eye diseases. These modifications can significantly reduce the amount of samples to be tested, the required chemicals and the time required for the tests and help automate the processing of the results, thereby increasing the degree of their reliability.

Key words: autoimmune reaction, antigens of eye tissues, reaction of leukocyte migration inhibition, latex agglutination.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:69–72

Экспериментальные доказательства деструктивного воздействия рекомбинантной проурокиназы (гемазы) на фибронектин дренажной зоны больных первичной глаукомой методом иммунофлюоресценции и SDS-электрофореза

А.В. Лапочкин¹, В.В. Нероев¹, В.Н. Симирский², В.И. Лапочкин³

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

² Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва

³ НКОЦ «Леге Артис», Москва

С помощью иммунофлюоресцентного анализа in vitro и цветной электронной микроскопии выявлено значительное количество отложений фибронектина в дренажной зоне глаз больных первичной глаукомой. С помощью SDS-электрофореза, иммунофлюоресцентного анализа и электронной микроскопии изучено деструктивное воздействие на фибронектин протеолитического фермента — рекомбинантной проурокиназы (гемазы) в дозировке 500 МЕ.

Ключевые слова: гемаза, плазмин, плазминоген, иммунофлюоресцентный метод, SDS-электрофорез, первичная глаукома.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:73–77

Одной из основных причин повышения внутриглазного давления у больных первичной глаукомой начальной и развитой стадии считается нарушение дренажной функции трабекулярного аппарата глаза. На наружной поверхности трабекул скапливается значительное количество пигментных и псевдо-экзофоллиативных отложений, что подтверждается при гониоскопическом исследовании [3, 4, 6]. В отечественной и зарубежной литературе также имеются сведения о важной роли фибронектина в патогенезе первичной глаукомы. Его значительные отложения в трабекулярной сети приводят к затруднению оттока внутриглазной жидкости [1, 13]. По данным А.Н. Журавлевой и В.В. Нероева, при первичной открытоугольной глаукоме

содержание фибронектина повышается также в глубоких и внутренних слоях склеры [2].

Фибронектин — высокомолекулярный гликопротеин с молекулярной массой около 220 кДа, в нативном состоянии представлен в виде гомодимера из двух полипептидов, связанных друг с другом дисульфидными связями на С-концевой части молекулы (рис. 1).

В организме фибронектин присутствует в виде двух форм: фибриллярной (тканевой фибронектин, локализован на клеточной поверхности и во внеклеточном матриксе) и растворимой. Фибронектин синтезируется большинством типов клеток, в том числе макрофагами, фибробластами и клетками эндотелия сосудов, а также фибробластами

трабекулярной сети [8, 14, 16]. Концентрация растворимого фибронектина в плазме крови достигает 200–300 мкг/мл [2]. Водянистая влага передней камеры глаза содержит около 0,1–0,2 мкг/мл фибронектина, в секрети которого, по-видимому, принимают участие клетки трабекулярной сети, эндотелия роговицы и эпителия хрусталика [12, 15].

Компоненты внеклеточного матрикса могут расщепляться протеазами, как в норме, так и при патологических процессах. Многие протеазы синтезируются в качестве неактивных предшественников, например, неактивная сериновая протеаза плазминоген — предшественник плазмина. При прямой или не прямой активации плазминоген превращается в активную форму — плазмин, который способен не только лизировать фибриновые сгустки, но и обладает более широкой специфичностью. В частности, плазмин способен расщеплять фибронектин и ламинин [9, 11].

В качестве фармакологического препарата, способного катализировать превращение плазминогена в плазмин мы выбрали отечественный препарат гемазу.

В связи с изложенным выше нами была поставлена задача изучить деструктивное влияние протеолитического фермента — рекомбинантной проурокиназы (гемазы) на фибронектин дренажного аппарата глаза больных первичной глаукомой в дозировках, разрешенных Минздравом России для интраокулярного введения (500–1000 ЕД).

ЦЕЛЮ данного экспериментального исследования явилось изучение научно обоснованной возможности применения гемазы для улучшения показателей оттока камерной влаги у больных первичной глаукомой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основным биоматериалом для иммунофлюоресцентного исследования служили блоки тканей склера — трабекула — шлеммов канал размером 2–2,5×1 мм, удаляемые у пациентов со 2–3-й стадией первичной глаукомы в ходе операции синустрабекулектomie. В течение 2–3 ч материал доставлялся в колбах с холодным физиологическим раствором в переносной холодильной камере в лабораторию Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН для проведения исследования.

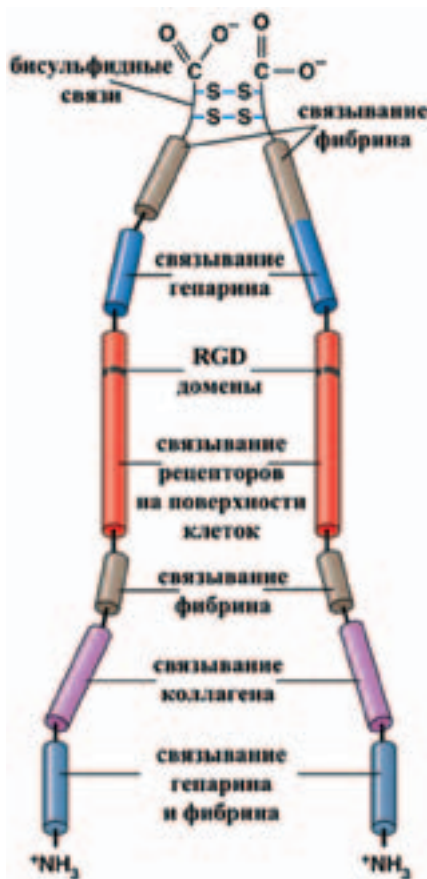


Рис. 1. Доменная структура фибронектина (модифицировано по E. Brian [7]).

Использовался непрямой метод флюоресцирующих антител на замороженных срезах. Основными этапами анализа явились: 1) гистологическая обработка материала (приготовление срезов и фиксация); 2) обработка материала антителами — связывание антител с антигеном (фибронектин); 3) визуализация комплекса антиген — антитело; 4) обработка подготовленных тканевых срезов гемазой (в дозе 500 ЕД) в сочетании с плазмой или плазминогеном.

Методика иммунофлюоресцентного анализа. Образцы тканей (блок тканей склера — трабекула — шлеммов канал) замораживали в OCT (Tissue Tek, CA, США) жидким азотом и делали замороженные срезы толщиной 16 мкм на криостате Leica CM1900 (Leica, Германия). Срезы прикрепляли на гистологические стекла SuperFrost Plus (Амтео, Россия — Menzel, Германия) и хранили при минусовой температуре (–80°C) до начала опыта. На первом этапе срезы обрабатывали гемазой в сочетании с плазмой или с плазминогеном в течение 1–18 ч при 37°C. Затем

срезы отмывали фосфатным буфером 2–3 раза по 15 мин, чтобы удалить ферменты и фрагменты переваренного фибронектина. Срезы фиксировали смесью ацетон — метанол (1:1) при минусовой температуре (–20°C) и обрабатывали блокирующим буфером (2% БСА в фосфатном буфере, 20 мМ, pH 7,3) в течение 30 мин. Иммунофлюоресцентный анализ проводили с помощью кроличьих поликлональных антител к фибронектину (Имтек, Россия) в разведении 1:200 — 1:250 и вторичных антител к иммуноглобулинам кролика, меченных AlexaFluor 568 (Molecular Probes, OR, США) в разведении 1:400. ДНК в клеточных ядрах окрашивали с помощью Хехст 33258 (Sigma-Aldrich, США). Обработанные срезы заключали в глицерин, содержащий 0,1% раствор пара-фенилендиамина (Sigma-Aldrich, США), и просматривали в конфокальном микроскопе Leica DM RXA2 (Leica, Германия). Специфичность реакций оценивали по сравнению с традиционными контролями [5]. Микрофотографии обрабатывали и анализировали с помощью программ Adobe Photoshop (ver. 7.0, Adobe Systems Inc., CA, США), ImageJ (ver. 1.46p, Bethesda, MD, США) и Helicon Focus Pro (ver. 4.60.3, Helicon Soft Ltd, Украина).

Вторым экспериментальным методом, доказывающим деструктивное воздействие гемазы на фибронектин, был SDS-электрофорез.

Электрофорез по U. Laemmli [10] в полиакриламидном геле (ПААГ) с использованием додецилсульфата натрия (SDS) позволяет фракционировать белки в соответствии с их молекулярной массой. Избыток SDS связывается с белком за счет гидрофобных связей, за счет остатков сульфокислоты придает ему отрицательный заряд и распрямляет полипептидную цепь. Для того, чтобы обеспечить полную диссоциацию белка, его дополнительно обрабатывают бета-меркаптоэтанолом, который разрывает S-S связи. В итоге электрофоретическая подвижность комплекса белок — SDS в ПААГ становится обратно пропорциональной молекулярной массе полипептида и не зависит от суммарного заряда самого полипептида. Электрофорез проводили по стандартной методике в 10% ПААГ [10]. Молекулярную массу определяли по сравнению со стандартными белками (Sigma-Aldrich, США). Гели окрашивали кумасси ярко-синим R250 (Хеликон, Россия) и фотографировали на установке Gel Doc XR (BioRad Labs, США) (170-8170).

Для того чтобы повысить разрешающую способность метода, используют ступенчатый электрофорез. Материалом исследования служили раствор гемазы в различных концентрациях и плазминоген.

Фибронектин (Имтек) растворяли в трис-HCl буфере (pH 8,0, 20 мМ). Раствор фибронектина (50–100 мкг/мл) инкубировали в присутствии гемазы, плазминогена или их смеси в течение разного времени при 37°C и с различными концентрациями фермента гемазы. В задачи исследования входило выявление деструктивного действия гемазы на фибронектин путем биохимического превращения плазминогена в его активную форму — плазмин под влиянием рекомбинантной проурокиназы (гемазы).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Иммунофлюоресцентная реакция на фибронектин на замороженных срезах блока тканей склера — трабекула — шлеммов канал, удаленных из глаз пациентов с глаукомой при синустрабекулэктомии, показана на рис. 2, 3.

В результате проведенного иммунофлюоресцентного анализа (рис. 2) в срезах блока тканей трабекула — шлеммов канал — склера обнаружено значительное количество фибронектина, который локализован во внеклеточном матриксе в виде гранулярных скоплений.

Результаты деструктивного воздействия гемазы на фибронектин на срезах блока тканей трабекула — шлеммов канал — склера представлены на рис. 3 (толщина среза ткани около 16 мкм). Наблюдается выраженное красное фоновое окрашивание, свидетельствующее о значительном количестве фибронектина в исследуемых образцах (см. рис. 3, А). Уже после 1-часовой инкубации с ферментами (гемаза 500 ЕД + плазминоген) на срезах тканей отмечено снижение интенсивности специфического свечения, что соответствует снижению содержания фибронектина, а также умеренное разрыхление соединительной ткани трабекулярной зоны (см. рис. 3, Б).

Следует отметить, что даже после 18-часовой инкубации реакция на фибронектин не исчезала полностью, что можно предположительно объяснить несколькими факторами, которые могут препятствовать полной деградации фибронектина в этих условиях. Во-первых, при использовании плазмы крови (в качестве источника плазминогена) фибронектин самой плазмы может конкурировать с фибронектином на срезе в реакции с ферментами. Во-вторых,

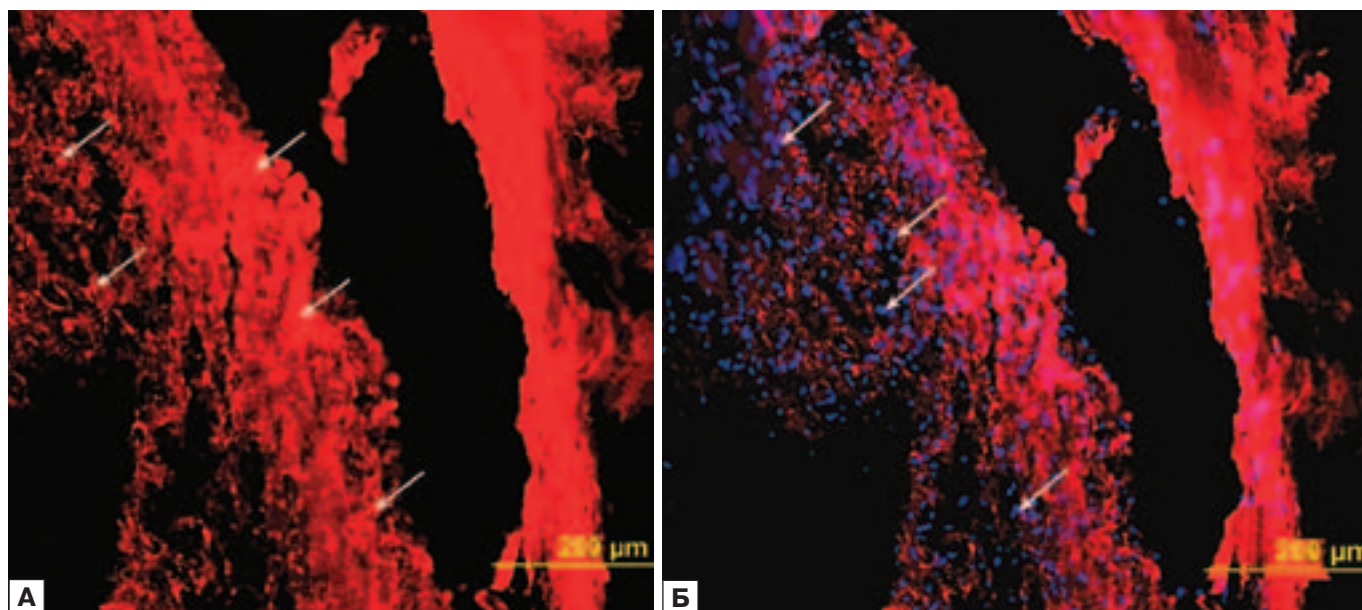


Рис. 2. Иммунофлюоресцентная реакция на фибронектин на замороженных срезах трабекулярной зоны, удаленной из глаз пациентов с глаукомой (без обработки гемазой): А — локализация фибронектина (указано стрелками, красное окрашивание); Б — тот же срез, показано совмещение локализации фибронектина (красное окрашивание) и клеточных ядер (показано стрелками, синее окрашивание Хехстом).

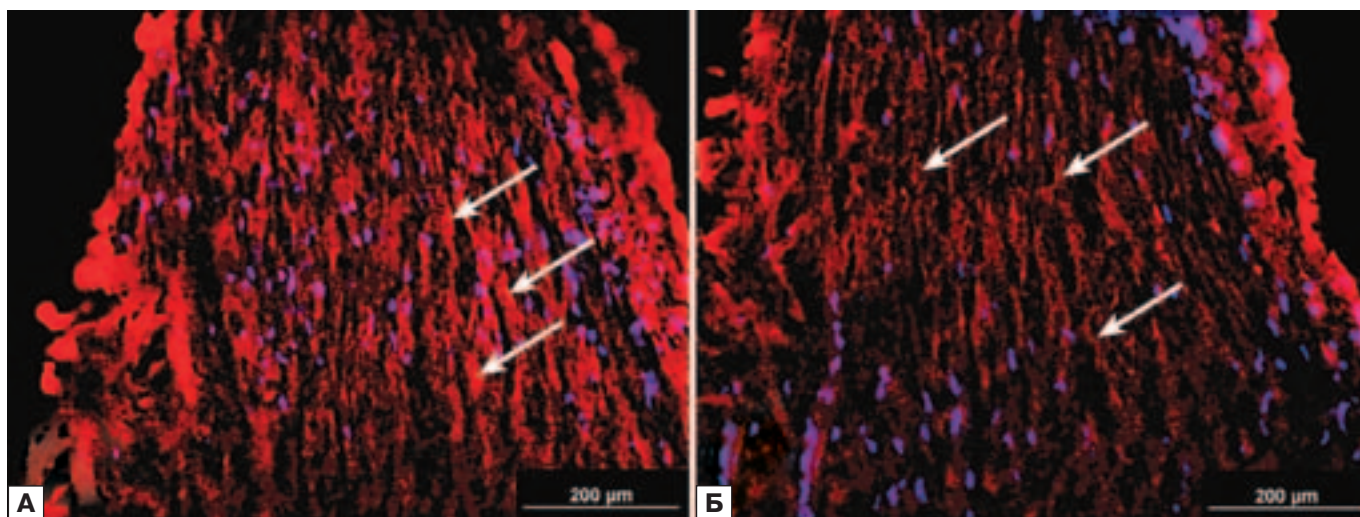


Рис. 3. Иммунофлюоресцентная реакция на фибронектин на замороженных срезах трабекулярной зоны, удаленной из глаз пациентов с глаукомой: А – срез без обработки (контроль); Б – обработка смесью гемазы (500 ед/мл) и плазмы крови в течение 1 ч. Красный – фибронектин (показано стрелками), синий – ядра (окраска Хехстом).

даже при использовании вместо плазмы крови очищенного плазминогена, определенная часть пептидов, которые образуются после деградации фибронектина на срезах, может иметь относительно большие размеры и не полностью удаляться при отмывке срезов буфером. Используемые в работе антитела могут частично сохранять реакцию с этими фрагментами, так как они являются поликлональными и «распознают» фибронектин по нескольким антигенным детерминантам.

В результате SDS-электрофореза отмечено, что гемаза и плазминоген по отдельности не действовали на фибронектин в растворе, тогда как при совместной инкубации они полностью переваривали фибронектин уже через 5 ч инкубации при 37°C (рис. 4). Увеличение концентрации ферментов и/или увеличение продолжительности инкубации приводило к более полной деградации фибронектина (оставались полипептиды, не превышающие 97 кДа). Гемаза (рекомбинантная проурокиназа) активирует плазминоген, расщепляя его на два фрагмента (дорожка 9). Очевидно, в проведенных исследованиях гемаза расщепляет плазминоген до плазмина, который и переваривает фибронектин. На дорожках 1, 2 и 3 стрелка вверх указывает на фибронектин (мол. масса около 200 кДа). На дорожках 4, 5 и 6 уже видно отсутствие фибронектина, так как он полностью переваривается смесью гемазы и плазминогена. На дорожках 7 и 8 стрелками показаны плазминоген (мол. масса около 95 кДа) и гемаза (мол. масса около 42 кДа).

ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью иммунофлюоресцентного анализа убедительно показано присутствие значительного количества фибронектина в дренажной зоне глазного яблока пациентов с первичной глаукомой. Это еще раз подтверждает важную роль адгезивного

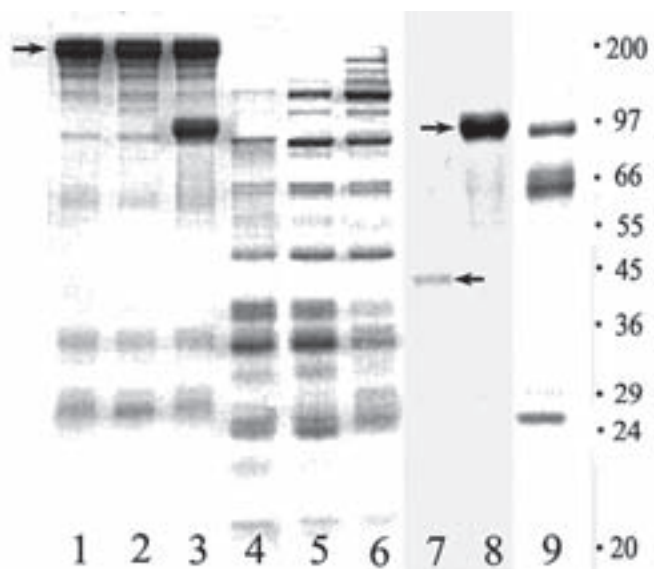


Рис. 4. Действие гемазы и плазминогена на фибронектин в растворе. Электрофорез в присутствии додецилсульфата натрия в 10% полиакриламидном геле. Окраска кумасси ярко-синим R250. Справа по вертикали – мол. масса, кДа. 1 – фибронектин (0,3 мкг), 2 – фибронектин + гемаза (50 ед.), 3 – фибронектин + плазминоген (4 мкг), 4 – фибронектин + гемаза (50 ед.) + плазминоген (4 мкг), инкубация 17 ч, 5 – фибронектин + гемаза (50 ед.) + плазминоген (4 мкг), инкубация 5 ч, 6 – фибронектин + гемаза (17 ед.) + плазминоген (1,3 мкг), инкубация 5 ч, 7 – гемаза (50 ед.), 8 – плазминоген (4 мкг), 9 – гемаза (50 ед.) + плазминоген (4 мкг).

гликопротеина фибронектина в развитии трабекулярной блокады путей оттока водянистой влаги, в механизме ретенции как одном из звеньев патогенеза глаукомы.

С помощью иммуногистохимического метода получены также доказательства эффективного деструктивного воздействия гемазы (500 ЕД) в присутствии плазминогена на фибронектин, локализованный в тканях дренажной зоны.

Результаты SDS-электрофореза подтвердили, что гемаза действительно катализирует превращение плазминогена в его активную форму — плазмин, которая в свою очередь и воздействует на фибронектин. В исследовании показана деградация фибронектина в присутствии гемазы и плазминогена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает целесообразность дальнейшего изучения использования гемазы при интраокулярном введении в переднюю камеру глаза для восстановления дренажной способности трабекулярной сети у больных первичной глаукомой.

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 12-04-00186).

Литература

1. Бродская М.В., Бабижаев М.А., Ермолин Г.А. Об участии фибронектина в механизмах дистрофических изменений дренажной системы глаз при открытоугольной глаукоме // Вестн. Офтальмол. 1988. Т. 104. № 6. С. 10–13.
2. Журавлева А.Н., Нероев В.В., Теплинская Л.Е., Андреева Л.Д. Изучение тканевого и плазменного фибронектина при первичной открытоугольной глаукоме // Офтальмология. 2009. № 3. С. 15–19.
3. Казарян Э.Э. Современные методы мониторинга первичной открытоугольной глаукомы // Вестн. Офтальмол. 2009. № 4. С. 41.
4. Краснов М.М. Клеточные взаимодействия радужной оболочки и трабекулярного аппарата глаза и открытоугольная глаукома // Вестн. Офтальмол. 2000. № 1. С. 3–4.
5. Михайлов А.Т., Смирский В.Н. Иммунохимические методы в биологии развития. Практическое руководство. М.: Наука. 1991. 280 с.
6. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина. 1995. 119 с.
7. Brian E. Principles of Cell Biology. Review course. <http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BES.html>. 2011.
8. Floyd B.B., Cleveland P.H., Worrhenf D.M. Fibronectin in human trabecular drainage channels. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985. V. 26. P. 797–804.
9. Gold L.I., Schwimmer R., Quigley J.P. Human plasma fibronectin as a substrate for human urokinase // Biochem. J. 1989. V. 262. P. 529–534.
10. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. // Nature. 1970. V. 227. P. 680–685.
11. Liotta L.A., Goldfarb R.H., Brundage R. et al. Effect of plasminogen activator (urokinase), plasmin, and basement membrane thrombin on glycoprotein and collagenous components of basement membrane // Cancer Res. 1981. V. 41. P. 4629–4636.
12. Probst K., Fijnheer R., Schellekens P. et al. Intraocular and plasma levels of cellular fibronectin in patients with uveitis and diabetes mellitus // Br J Ophthalmol. 2004. V. 88. P. 667–672.
13. Quigley H.A. Glaucoma // Lancet. 2011. V. 377. P. 1367–1377.
14. Ueda J., Yue B.Y. Distribution of myocilin and extracellular matrix components in the corneoscleral meshwork of human eyes // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003. V. 44. N 11. P. 4772–4779.
15. Vesaluoma M., Mertaniemi P., Mannonen S. et al. Cellular and plasma fibronectin in the aqueous humour of primary open-angle glaucoma, exfoliative glaucoma and cataract patients // Eye (Lond). 1998. V. 12. P. 886–890.
16. Yun A.J., Murphy C.G., Polansky J.R. et al. Proteins secreted by human trabecular cells. Glucocorticoid and other effects // Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989. V. 30. N 9. P. 2012–2022.

Experimental Evidences of the Destructive Effect of Recombinant Prourokinase (Gemase) on the Drainage Area Fibronectin in Patients with Primary Open Angle Glaucoma Obtained by Immunofluorescence Microscopy and SDS Electrophoresis

A.V. Lapochkin¹, V.V. Neroev¹, V.N. Simirsky², V.I. Lapochkin³

¹Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

²N.K. Koltzov Institute of Developmental Biology, RAS, Moscow, Russia

³Lege Artis Research and Clinical Ophthalmological Center, Moscow
lapochkin_av@rambler.ru

The presence of a significant amount of fibronectin in the drainage area of the eyes with primary glaucoma was detected using immunofluorescence analysis in vitro and color electron microscopy. A destructive effect on fibronectin of a proteolytic enzyme — recombinant prourokinase (gemase) in 500 IU dosage was studied using SDS electrophoresis, immunofluorescence, and electron microscopy.

Key words: gemase, plasmin, plasminogen, immunofluorescence, SDS electrophoresis, primary glaucoma.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:73–77

Разработка патогенетически обоснованной стандартной экспериментальной модели пролиферативной витреоретинопатии, индуцированной цитокинами

И.П. Хорошилова-Маслова, Н.Л. Лепарская, М.К. Набиева, Л.Д. Андреева

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

Разработана новая модель пролиферативной витреоретинопатии (ПВР), индуцированная рекомбинантным интерлейкином-1β. Изучены ее основные морфологические проявления на 20 глазах кроликов породы Шиншилла: формирование клеточно-волокнутой эпиретинальной мембраны, слабая воспалительная реакция в хориоиде и цилиарном теле, диссоциация ретинального пигментного эпителия, сохранность нейрональных компонентов сетчатки. Экспериментальная модель отражает особенности патогенеза ПВР, начальную альтеративно-воспалительную стадию. Имеет 100% воспроизводимость, адекватна клинической картине ПВР человека, что позволяет оценить ее как стандартную модель, пригодную для использования при оценке эффективности лекарственной терапии и профилактики ПВР.

Ключевые слова: пролиферативная витреоретинопатия, цитокиновая модель, ретинальный пигментный эпителий, эпиретинальная мембрана, интерлейкин-1β.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:78–80

Пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) представляет собой заболевание заднего отдела глаза, которое возникает после травмы или после хирургического вмешательства по поводу отслойки сетчатки [6]. В основе ПВР лежит формирование клеточно-волокунистых мембран на внутренней или наружной поверхности сетчатки (эпиретинальные или субретинальные). Контрактивные свойства этих мембран способствуют развитию тракционной отслойки сетчатки, что сопровождается снижением зрения.

Лечение ПВР отличается преимущественно хирургической направленностью — удалением эпиретинальных мембран. Однако последующие рецидивы делают необходимым разработку профилактики ПВР при наличии риска ее развития путем медикаментозного воздействия. Подобное исследование требует создания экспериментальной модели ПВР.

Наиболее часто используется тромбоцитарная модель ПВР [1] — введение плазмы, обогащенной тромбоцитами. Вместе с тем тромбоциты предопределяют выраженный деструктивный характер модели с повреждением нейрональных компонентов сетчатки, что отягощает процесс моделирования.

Общим недостатком моделирования ПВР является механистический подход, когда создаются искусственные условия моделирования, предпочтительные для оценки воздействия того или иного препарата, при этом не учитываются основные факторы патогенеза ПВР [3–5]. Поэтому весьма актуальным является создание модели, отражающей патогенетические особенности ПВР и адекватную клиническую картину заболевания, и отличающуюся постоянными функционально-морфологическими проявлениями.

ЦЕЛЬ исследования: разработка экспериментальной модели ПВР с учетом особенностей ее патогенеза и отличающейся однотипностью клинико-

морфологических проявлений пригодной для оценки эффективности медикаментозной ингибиции ПВР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве модельного материала мы использовали провоспалительный цитокин интерлейкин 1 β (ИЛ-1 β), способный вызывать воспалительную реакцию, отражающую раннюю, начальную альтеративно-воспалительную стадию цитопатогенеза ПВР [2]. В работе мы применяли рекомбинантный интерлейкин ИЛ-1 β в дозах 500 Е, 1000 Е и 2000 Е.

В эксперименте использовались 10 кроликов (20 глаз) породы Шиншилла весом 2–2,5 кг при стандартных условиях ухода и освещения. Клиническое исследование включало офтальмологические методы — биомикроскопию и офтальмоскопию глазного дна. Модельный материал вводился эндовитреально объемом 0,1 мл однократно. Срок наблюдения составил 4 нед, после чего животные выводились из эксперимента.

Наиболее доказательным, объективным методом изучения ПВР является морфологический. Поэтому в данном эксперименте мы большое внимание уделили гистопатологическому исследованию. Энуклеированные глаза фиксировались в 10% забуференном формалине, затем вскрывались путем разрезания на три части. Центральная часть заливалась в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону. Для микроскопического исследования использовали микроскопическую систему фирмы Leica.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Весь экспериментальный материал был разделен на три серии.

В I и II серии (8 глаз) ИЛ-1 β вводился в дозах 500 Е и 1000 Е соответственно. Через 4 нед животные

выводились из эксперимента. При клиническом и гистопатологическом исследовании изменений в 8 глазах кроликов не выявлено.

В III серии (12 глаз) интравитреально вводили ИЛ-1 β в дозе 2000 Е. Через 4 нед животные выводились из эксперимента. Через неделю клинически отмечена легкая смешанная инъекция конъюнктивы, при офтальмоскопии — плавающие помутнения в стекловидном теле. Через 4 нед при наличии весьма скудных воспалительных изменений в переднем отрезке на глазном дне отмечалось небольшое очаговое утолщение сетчатки и депигментация.

При гистопатологическом исследовании характерным морфологическим компонентом было формирование эпиретинальной мембраны в виде нежного тонко-волокнистого образования, которое местами было спаяно с сетчаткой, местами свободно отделено от нее (рис. 1). Отмечались участки складчатости сетчатки в зоне спаивания с мембраной (рис. 2), свидетельствующие о ее тракционных свойствах. В мембранах определялись преимущественно фибробластоподобные клетки, клетки с наличием гранул пигмента, лимфоциты, а также волокнистые структуры.

Вторым морфологическим компонентом был воспалительный, который характеризовался появлением лимфоидной инфильтрации в передних отделах стекловидного тела, на внутренней поверхности цилиарных отростков, в воронке зрительного нерва.

Третьим морфологическим компонентом модели были изменения в ретинальном пигментном эпителии (РПЭ), отмечались очаги диссоциации РПЭ, его миграция в стекловидное тело с оседанием на внутренней поверхности сетчатки.

Четвертым закономерным морфологическим проявлением в модели была структурная сохранность нейрональных элементов.

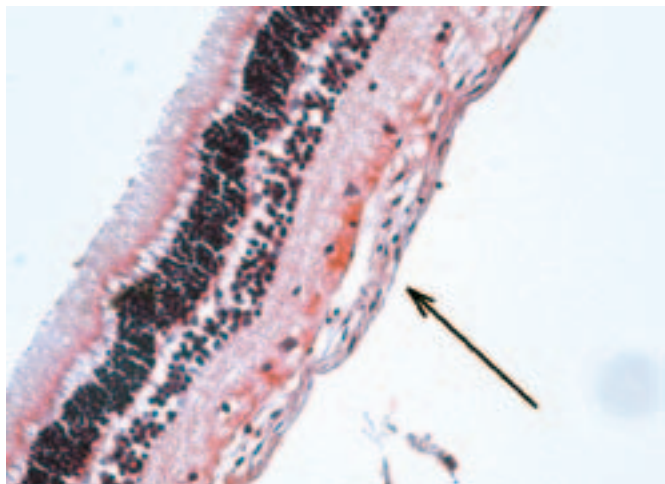


Рис. 1. Экспериментальная ПВР (ИЛ-1 β , доза 2000 Е), 4 недели. Формирование клеточно-волокнистой эпиретинальной мембраны (→). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$. Микросистема Leica.

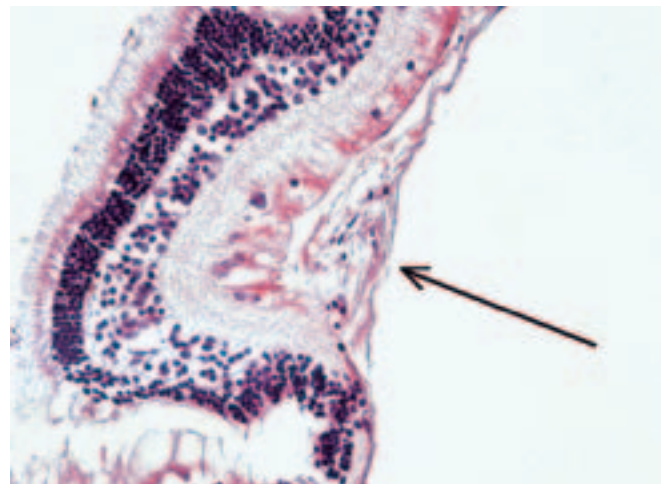


Рис. 2. Экспериментальная ПВР (ИЛ-1 β , доза 2000 Е), 4 недели. Складчатость сетчатки в зоне формирования эпиретинальной мембраны, обладающей тракционными свойствами (→). Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$. Микросистема Leica.

Таким образом, введенный интравитреально И-1 β в дозе 2000 Е вызывал развитие ПВР, которая характеризовалась появлением тонко-волокнистой структуры, формирующей эпиретинальную мембрану. Учитывая тот факт, что более низкие дозировки И-1 β в предыдущих экспериментах не вызывали пролиферативного процесса, следует полагать, что действие интерлейкина носит дозозависимый характер. Более интенсивная доза оказывала индуцирующее влияние на развитие пролиферативного процесса. Общим для данной модели являлась слабая выраженность клинических проявлений. Основным акцент патологических изменений сосредоточен на морфологической картине, которая имела специфический характер в виде формирования тонковолокнисто-клеточной эпиретинальной мембраны и отличалась 100% воспроизводимостью. Описанная клинко-морфологическая картина экспериментальной модели адекватна клинической картине, наблюдаемой у человека, для которой характерен длительный, торпидно текущий, слабый воспалительный процесс ПВР. Морфологическая сохранность сетчатой оболочки свидетельствует о ее слабом участии в пролиферативном процессе и о возможности восстановлении ее функции после хирургического или медикаментозного удаления мембраны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена в эксперименте модель ПВР, основанная на использовании провоспалительного цитокина — интерлейкина-1 β при его однократном интравитреальном введении. Основным доказательным методом развивающейся ПВР являлось морфологическое исследование, позволяющее объективно констатировать основные признаки пролиферативного процесса. Показан дозозависимый характер воздействия И-1 β . Исследование И-1 β в дозе 500 Е, 1000 Е, 2000 Е выявило, что только доза 2000 Е вызывала патологические изменения, приводя-

щие к развитию ПВР. Эксперимент показал, что морфологические проявления ПВР носят стабильный характер и сопровождаются формированием клеточно-волокнистых эпиретинальных мембран с тракционными свойствами, замедленным развитием воспалительного процесса в цилиарном теле и хориоиде с изменением в РПЭ при морфологической сохранности сетчатки. Таким образом, разработанная экспериментальная модель ПВР с применением цитокинов отражает особенности патогенеза ПВР, отличается стабильными морфологическими проявлениями, имеет 100% воспроизводимость и адекватна клинической картине ПВР у человека, что позволяет оценить ее как стандартную модель для оценки эффективности лекарственной терапии и профилактики ПВР. Вместе с тем к недостаткам модели можно отнести длительный процесс появления ПВР и весьма слабое проявление ее клинической картины, что делает необходимым дальнейшее усовершенствование цитокиновой модели.

Литература

1. Бойко Э.В., Ян А.В., Сосновский С.В. и др. Проллиферативная витреоретинопатия как осложнение хронического миеломы // Сборн. научн. трудов «Проллиферативный синдром в офтальмологии». 2012. С. 125–126.
2. Хорошилова-Маслова И.П. Концепция цитопатогенеза пролиферативной витреоретинопатии // Труды конференции «Макула 2006». С. 143–146.
3. Kuo H.K., Wu P.C., Yang P.M. et al. Effect of topoisomerase II inhibitors on retinal pigment epithelium and experimental proliferative vitreoretinopathy // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2007. V. 23. N 1. P. 14–20.
4. Liang C.M., Tai M.C., Chang Y.H. et al. Glucosamine inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and migration of retinal pigment epithelium cells in culture and morphologic changes in a mouse model of proliferative vitreoretinopathy // Acta Ophthalmol. 2011. V. 89. N 6. P. 505–514.
5. Lei H., Velez G. et al. N-acetylcysteine suppresses retinal detachment in an experimental model of proliferative vitreoretinopathy // Am. J. Pathol. 2010. V. 177. N 1. P. 132–140.
6. Pastor J.C. Proliferative vitreoretinopathy: an overview // Surv. Ophthalmol. 1998. V. 43. N 1. P. 3–18.

The Development of a Standard Pathogenetically Valid Experimental Model of Proliferative Vitreoretinopathy Induced by Cytokines

I.P. Khoroshilova-Maslova, N.L. Leparskaya, M.K. Nabieva, L.D. Andreeva

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
namaka@inbox.ru

A new model of proliferative vitreoretinopathy (PVR), induced by recombinant interleukin-1, has been developed. Its main morphological manifestations have been studied on 20 eyes of Chinchilla rabbits: the formation of a cell-fibrous epiretinal membrane, low inflammatory response in the choroid and the ciliary body, the dissociation of the retinal pigment epithelium, the preservation of neuronal components of the retina. The experimental model reflects the features of PVR pathogenesis and the initial alternative inflammatory phase. It is 100% reproducible and adequately corresponds to the clinical PVR picture in humans, due to which this model can be viewed as a standard model, suitable in evaluating the effectiveness of drug therapy and prevention of PVR.

Key words: proliferative vitreoretinopathy, cytokine model, retinal pigment epithelium, epiretinal membrane, interleukin-1 β .

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:78–80

Сравнительное экспериментальное исследование влияния глазных капель на основе производных 3-оксипиридина (мексидола и эмоксипина) на локальные метаболические процессы и заживление ожоговой раны глаза кролика различной локализации.

Сообщение 1. Рана центральной области роговицы

Н.Б. Чеснокова¹, О.В. Безнос¹, Т.А. Павленко¹, О.Е. Серебрякова¹, А.В. Григорьев¹,
А.А. Забозлаев², М.В. Павлова²

¹ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

²ООО «Научно-производственная компания «Фармасофт», Москва

Изучено действие производных 3-оксипиридина (Мексидола и Эмоксипина) при местном применении в виде глазных капель на течение раневого процесса в глазу и локальные метаболические процессы после щелочного ожога центральной зоны роговицы. У кроликов моделировали дозированный по глубине и площади щелочной ожог роговицы III степени. Препараты инстиллировали 3 раза в день в течение 28 дней, контрольная группа получала инстилляцию плацебо. В слезе определяли антиокислительную активность (АОА) и содержание плазминогена. Обнаружено, что Мексидол способствует уменьшению глубины и площади дефекта роговицы после ожога, увеличивает АОА слезы и приводит к росту содержания плазминогена в слезе на 1–3-и сутки после ожога. Эмоксипин таким действием не обладает. Таким образом, Мексидол оказывает благоприятное воздействие на заживление ожоговой раны роговицы, что связано с его способностью повышать локальный антиоксидантный потенциал и усиливать протеолиз в ранние сроки после травмы, способствующий своевременному очищению раны. Инстилляции Мексидола следует начинать сразу после травмы и продолжать не более 2 нед.

Ключевые слова: мексидол, эмоксипин, слеза, антиокислительная активность, плазминоген, ожоги глаз.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:81–85

Воспаление сопровождается развитием окислительного стресса, гипоксии, ацидоза, а также выбросом и активацией большого числа протеолитических ферментов. Все эти процессы взаимосвязаны и часто приводят к образованию так называемых «порочных кругов». Активация свободнорадикального окисле-

ния и протеолитических ферментов способствует развитию глубоких язв роговицы. Поэтому при лечении ожогов глаз применяют препараты антипротеолитического и антиоксидантного действия.

Ожоги глаз являются показанием к применению отечественного препарата Эмоксипин. По хи-

мическому строению он относится к производным 3-оксипиридина. Эти вещества обладают антиоксидантной активностью (АОА), которая обусловлена их способностью окислять и/или хелатировать ионы двухвалентного железа и взаимодействовать с водорастворимыми радикалами и супероксид-анион радикалом [7, 14]. Кроме того, они структурно близки к соединениям группы витамина В₆, которые являются необходимыми компонентами ключевых ферментативных процессов обмена аминокислот и биогенных аминов [14].

В литературе имеются данные о том, что Эмоксипин является высокоэффективным ингибитором гидроксильных радикалов, первичных и вторичных радикалов пептидов [12]. Он оказывает влияние на процессы ПОЛ, катализируемые НАДФ-зависимой электронтранспортной цепью, и в меньшей степени на процессы ПОЛ, катализируемые липоксигеназой неэстерифицированной липоевой кислоты [4]. Кроме того, производные 3-оксипиридина обладают мембранопротекторным эффектом, который обусловлен их непосредственным модифицирующим действием на физико-химические характеристики фосфолипидов мембран [2].

Эмоксипин в виде глазных капель широко применяется в офтальмологии при воспалительных процессах в роговице, гифеме, глаукоме, близорукости, для защиты роговицы при ношении контактных линз. Имеются данные о нейропротекторном действии Эмоксипина на сетчатку [15].

На основе оксипиридина был создан еще один препарат — Мексидол, который отличается от Эмоксипина наличием в его структурной формуле радикала сукцината [14]. Исследования Г.И. Клебанова показали, что АОА Мексидола выше, чем Эмоксипина [7]. Возможно, это объясняется именно наличием в его молекуле сукцината. Показано, что АОА сукцината соизмерима с таковой синтетического антиоксиданта ионола [16]. Выявлено также, что применение Мексидола приводит к повышению активности ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы и каталазы [13], что дополнительно усиливает его антиоксидантное действие.

Мексидол хорошо зарекомендовал себя при системном применении в качестве нейропротекторного средства, антигипоксанта и антиоксиданта, оказывающего энерготропное воздействие при ишемических состояниях и метаболических нарушениях [1, 3]. Установлено также, что Мексидол влияет на свойства клеточных и внутриклеточных мембран, воздействуя, таким образом, на состояние ионных каналов, рецепторных комплексов, мембраносвязанных ферментов и ферментов, находящихся внутри мембранных образований клеток [17].

В основном Мексидол применяется перорально и в виде инъекций. При местном применении для лечения ран, а также в стоматологии показано, что Мексидол оказывает антинекротическое и раноза-

живляющее действие [6]. Для офтальмологического применения ООО «НПК «Фармасофт» была разработана лекарственная форма Мексидол глазные капли.

ЦЕЛЬ данной работы — изучить действие производных 3-оксипиридина (Мексидола и Эмоксипина) при местном применении в виде глазных капель на течение раневого процесса в глазу и локальные метаболические процессы в слезной жидкости при ожоге центральной области роговицы у кроликов.

Нами была выбрана модель тяжелого щелочного ожога центральной области роговицы у кроликов, при котором развиваются глубокие язвы роговицы. В качестве индикатора выраженности окислительного стресса мы использовали АОА слезы в отношении гидроксильного и супероксид-анион радикалов. Определяли также уровень плазминогена в слезе как показателя активности локальной фибринолитической системы, поскольку известно, что она играет одну из ведущих ролей в развитии язв роговицы [18].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали 15 кроликов (30 глаз) породы шиншилла весом 2,5–3,0 кг. Дозированный по площади и глубине щелочной ожог III степени моделировали на обоих глазах кролика под общей и местной анестезией. Круги из хлопчатобумажной ткани Ø10 мм, пропитанные 10% раствором NaOH, наносили на центральную область роговицы. Через 40 с ткань удаляли и промывали глаз 20 мл физиологического раствора.

Инстилляции 2% раствора Мексидола (78 мМ) и 1% Эмоксипина (58 мМ) проводили с 1-го по 28-й день после нанесения ожога 3 раза в день по 1 капле в оба глаза. Контрольная группа получала инстилляции плацебо (буферный раствор). Все группы состояли из 4 кроликов (8 глаз).

Клиническую картину ожоговой болезни глаз оценивали на 1, 3, 7, 14, 21, 28-е сутки после ожога роговицы путем биомикроскопии с окрашиванием 0,5% раствором флюоресцеина. Оценивали глубину и площадь дефекта роговицы, длину и густоту новообразованных сосудов, выраженность инъекции конъюнктивы, отека и гиперемии век, отека роговицы. Показатели выражали в условных баллах по принятой в лаборатории схеме.

Слезную жидкость у животных забирали до ожога и на 1, 3, 7, 14, 21, 28-е сутки после травмы с помощью кружков фильтровальной бумаги, которые помещали в нижний свод конъюнктивального мешка на 5 мин. Компоненты слезы элюировали физиологическим раствором, элюат центрифугировали, надсадочную жидкость использовали для исследования. АОА определяли в тот же день, для определения плазминогена супернатант замораживали и хранили при –20°C.

АОА слезы определяли по параметрам кинетики хемилюминесценции в модельной системе «гемоглобин–Н₂O₂–люминол» [5]. Для построения

калибровочной кривой использовали синтетический водорастворимый антиоксидант тролокс (все реактивы Sigma-Aldrich, Германия). Длительность латентного периода хемилюминесценции характеризует активность антиоксиданта в основном в отношении гидроксильного радикала ($\text{AOA-OH}^\cdot$), а максимальная интенсивность хемилюминесценции — супероксид-анион радикала ($\text{AOA-O}_2^{\cdot-}$). Измерение динамики хемилюминесценции проводили на хемилюминиметре Биотокс-7 (НПО Энергия).

Измерение уровня плазминогена проводили путем определения способности образца расщеплять специфический хромогенный субстрат For-Ala-Phe-Lys-pNA • HBr после добавления стрептокиназы, образующей активный комплекс с плазминогеном [11]. Скорость гидролиза нитроанилиновой связи зависит от концентрации плазминогена. Измерение уровня плазминогена проводили с помощью набора реактивов ХромоТех_{TM}-Плазминоген (Россия). Величину оптической плотности образцов измеряли на микропланшетном фотометре Synergy M^x (Bio-Tek, США).

Для контроля влияния внешних факторов использовали группу интактных животных (3 кролика, 6 глаз). Все показатели рассчитывали в процентах от таковых у животных этой группы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием статистических пакетов программ "Excel" и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение первых 2 нед после ожога площадь дефекта роговицы в группе кроликов, получавших Мексидол, была на 30% меньше, а у получавших Эмоксипин — на 10–15% больше, чем в контроле (рис. 1, А). Однако на 21-й день в обеих опытных группах площадь дефекта стала больше, чем в контроле, а к 28-м суткам сравнялась с ним. Это указывает на то, что применение Мексидола должно быть ограничено 2 нед после ожога. Эмоксипин в отличие от Мексидола отрицательно влиял на сокращение площади дефекта роговицы.

У кроликов, получавших Мексидол, во все периоды наблюдения глубина дефекта роговицы была меньше, чем у животных, получавших плацебо и Эмоксипин (рис. 1, Б). Особенно велика эта разница была на 28-е сутки.

Помимо этого, Мексидол усиливал расширение перикорнеальных сосудов при ожоге, что могло способствовать проникновению необходимых для репарации компонентов крови в роговицу. Эмоксипин влияния на перикорнеальную инъекцию не оказывал.

Под влиянием Мексидола к 14-м суткам образовывались более густые, чем в контроле, сосуды в роговице, а под влиянием Эмоксипина — более редкие. Рост сосудов в роговице в этот период способствует проникновению в зону повреждения клеток и биологически активных веществ, необходимых для репарации. Возможно, активный рост сосудов снижает уровень гипоксии в зоне воспаления.

Известно, что Эмоксипин обладает целым комплексом свойств, способствующих защите глаза при гипоксии: нормализует энергетический обмен, стабилизирует мембраны эритроцитов, ингибирует агрегацию тромбоцитов и полимеризацию фибрина [15]. Мексидол обладает еще более широким спектром свойств, чем Эмоксипин, что было показано в экспериментальных и клинических исследованиях при системном введении препарата [1, 3, 17]. Во многом это объясняется наличием в его молекуле сукцината, поскольку переход на преимущественное окисление сукцината является одним из механизмов повышения устойчивости клетки к гипоксии [9].

Исследование биохимических показателей в слезной жидкости выявило следующее. В группе, получавшей плацебо, с 1-х суток после ожога происходило значительное снижение АОА, сохранявшееся до 28-х суток. Ранее нами было показано, что после ожоговой травмы глаза в слезной жидкости на длительное время снижается АОА, что свидетельствует о дефиците эндогенных антиоксидантов и развитии окислительного стресса [5, 10]. Под

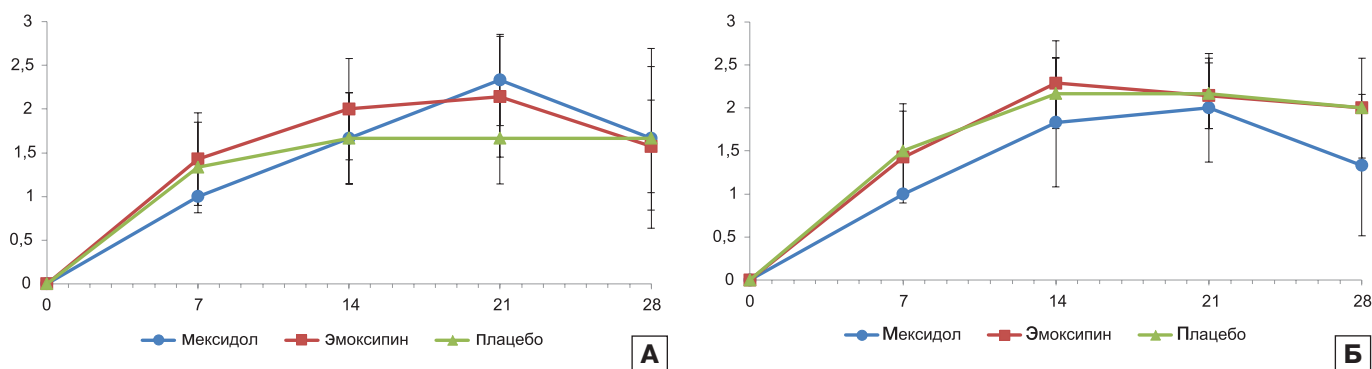


Рис. 1. Влияние инстилляций Мексидола, Эмоксипина и плацебо на заживление дефекта роговицы у кроликов с ожогом центральной области роговицы. По оси абсцисс — время после ожога (сутки); по оси ординат — интенсивность изъязвления (баллы). А — площадь дефекта; Б — глубина дефекта.

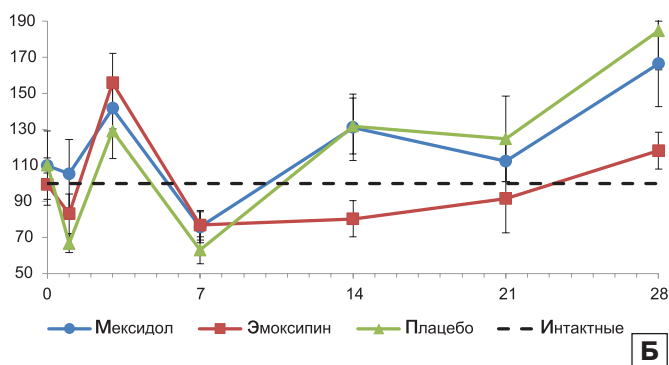
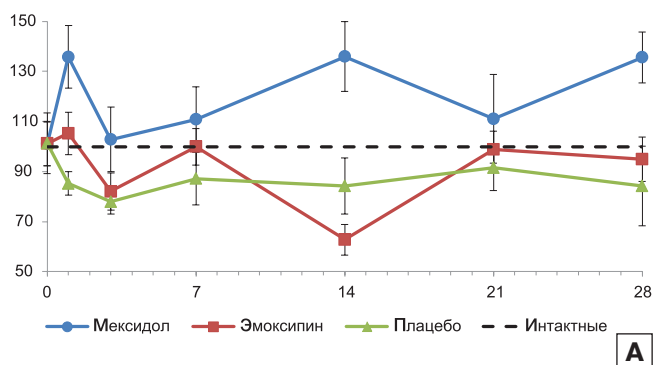


Рис. 2. Влияние инстилляций Мексидола, Эмоксипина и плацебо на антиокислительную активность слезы при ожоге центральной области роговицы у кроликов. По оси абсцисс – время после ожога (сутки); по оси ординат – антиокислительная активность (% от нормы). А – АOA в отношении гидроксильного радикала; Б – АOA в отношении супероксид-анион радикала.

влиянием инстилляций Мексидола происходило достоверное увеличение АОА-ОН⁻ по сравнению с плацебо (на 1, 14, 28-е сутки, $p \leq 0,05$) (рис. 2, А). Эмоксипин такого действия не оказывал. Если у животных, получавших инстилляцию плацебо и Эмоксипина, АОА в отношении гидроксильного радикала на протяжении всего периода заживления оставалась ниже нормы, то у получавших Мексидол она ни разу не опускалась ниже этого уровня, что свидетельствует о благоприятном влиянии Мексидола на сопротивление тканей окислительному стрессу.

На АОА в отношении супероксид-анион радикала Мексидол оказывал слабое влияние, а инстилляцией Эмоксипина вызвали существенное снижение этого показателя на 14–28-е сутки по сравнению как с Мексидолом, так и с плацебо (рис. 2, Б).

Таким образом, инстилляцией Мексидола при щелочном ожоге роговицы не только восстанавливают местный антиоксидантный потенциал, но и способствуют его усилению.

Одним из необходимых участников процесса репарации является сериновая протеаза плазмин. Этот фермент присутствует в слезе в виде неактивного предшественника плазминогена, который после активации превращается в активный плазмин. Плазмин расщепляет поврежденные молекулы белков роговицы, подготавливая ее к регенерации,

а также контролирует ход эпителизации раны, расщепляя адгезивные белки фибронектин и ламинин [18]. Кроме того, плазмин способен активировать другие протеолитические ферменты, в том числе коллагенолитические.

Определение уровня плазминогена в слезе показало, что инстилляцией Мексидола привели к его повышению в течение первых 3 сут после ожога (рис. 3), способствуя таким образом увеличению концентрации активного плазмينا, а значит, очищению раны и эффективной подготовке ее к последующей регенерации. Эмоксипин вызывал повышение содержания плазминогена в слезе позже — на 7-е сутки после ожога, что могло привести к чрезмерной активации протеолитических ферментов, разрушающих структурные белки роговицы, а, следовательно, к появлению язв роговицы, которые мы наблюдали при оценке клинической картины ожоговой болезни.

Вероятно, сочетание всех многочисленных механизмов действия, благодаря которым Мексидол является препаратом так называемого «коктейльного» типа [3], приводит к тому, что он оказывает благоприятное действие на заживление ожоговой раны роговицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инстилляцией Мексидола улучшают заживление ожоговой раны глаза у кроликов. Инстилляцией Эмоксипина, напротив, могут способствовать увеличению площади дефекта роговицы. При ожогах глаз инстилляцией Мексидола следует начинать сразу после травмы и продолжать не более 2 нед. Более длительное применение снижает положительный эффект и замедляет заживление ожоговой раны. Оценка локальных метаболических процессов при применении инстилляций Мексидола и Эмоксипина при ожогах глаз у кроликов показала, что благоприятное действие Мексидола на заживление ожоговой раны роговицы связано с его способностью повышать локальный антиоксидантный потенциал и усиливать протеолиз в ранние сроки после травмы, способствуя своевременному очищению раны.

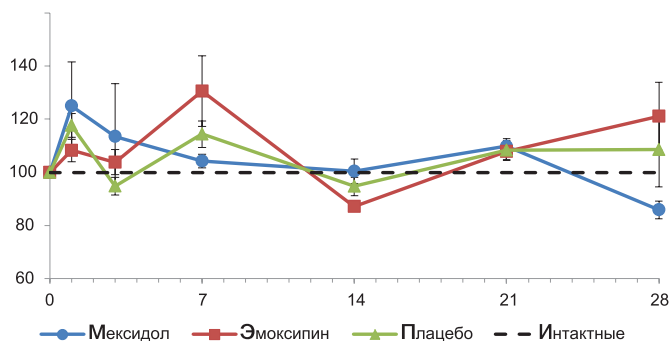


Рис. 3. Содержание плазминогена в слезе после ожога центральной области роговицы у кроликов. По оси абсцисс – время после ожога (сутки); по оси ординат – содержание плазминогена (% от нормы).

Литература

1. Андреева Н.Н. Экспериментальные и клинические аспекты применения мексидола при гипоксии // Мед. альманах. 2009. Т. 4. № 9. С. 193–197.
2. Бурлакова Е.Б. Модификация липидов наружной мембраны митохондрий печени мышей и кинетических параметров мембраносвязанной MAO in vivo и in vitro // Вопр. мед. хим. 1984. №1. С. 66–71.
3. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейротропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. № 1. С. 2–12.
4. Германова Э.Л., Чернобаева Г.Н., Романова В.Е. Изучение антигипоксических свойств производных 3-оксипиридина на различных моделях гипоксии // II Всесоюзная конф. «Фармакологическая коррекция гипоксических состояний». Гродно. 1991. С. 140–141.
5. Гулидова О.В., Любичкий О.Б., Клебанов Г.И. и др. Изменение антиокислительной активности слезной жидкости при экспериментальной ожоговой болезни глаз // Бюлл. экспер. биол. и медицины. 1999. Т. 128. № 11. С. 571–574.
6. Жинко Ю.Н. Применение перевязочных материалов с мексидолом, иммобилизованным методом текстильной печати, для лечения гнойных ран: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
7. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Вопр. мед. хим. 2001. № 3. С. 88–300.
8. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С. и др. О сигнальной и субстратной роли янтарной кислоты при гипоксии // IV Рос. конф. «Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция». 2005. С. 12–14.
9. Макаров П.В., Туткова С.М., Ануров М.В. и др. Изучение состояния местной антиоксидантной системы глаза при экспериментальной ожоговой травме роговицы и перспективы фармакологической коррекции ее показателей // Вестник офтальмологии. 2005. № 6. С. 40–43.
10. Момот А.П., Мамаев А.Н., Баркаган З.С. и др. Метод определения плазминогена с отечественным хромогенным субстратом и его диагностическое значение // Клини. Лаб. Диагн. 2000. № 3. С. 21–24.
11. Пальмина Н.П. Изучение изменения антиокислительной активности липидов некоторых органов мышей в ранние сроки после облучения и действие ингибиторов радикальных процессов // Радиобиология. 1972. Т. 12, Вып. 5. С. 737–741.
12. Петрушина А.Д., Левитина Е.В. Патогенетическое обоснование применения мексидола в лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии у детей // Рос. педиатрич. журн. 2001. № 6. С. 4–8.
13. Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. 3-оксипроизводные шестичленных азотистых гетероциклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства // Хим. фарм. журнал. 1982. Т. 16. № 4. С. 28–44.
14. Ставицкая Т.В., Топчиева Г.В., Древалъ А.А. Изучение влияния способа введения эмоксипина на его фармакокинетические и фармакодинамические свойства // Глаз. 2006. № 5. С. 24–29.
15. Терапевтическое действие янтарной кислоты / Под ред. Кондрашовой М.Н. Пушкино: Наука. 1996. 236 с.
16. Чечет И.В., Чечет О.Ю., Кузин В.Б. Фармакологические свойства производных 3-гидроксипиридина — препаратов эмоксипин и мексидол // НМЖ. 2006. № 8. С. 153–157.
17. Berman M., Manseau E., Law M. et al. Ulceration is correlated with degradation of fibrin and fibronectin at the corneal surface // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1983. V. 24. N 10. P. 1358–1366.

A comparative experimental study of the effect of 3-oxypyridine derivatives (Mexidol and Emoxipin) in eyedrops on local metabolism and healing of alkali burn wounds of various localizations of rabbit eyes.

Report 1: Central cornea wounds

N.B. Chesnokova¹, O.V. Beznos¹, T.A. Pavlenko¹, O.E. Serebryakova¹, A.V. Grigoryev¹, A.A. Zabozaev², M.V. Pavlova²

¹Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

²Ltd. Farmasoft Research and Producing Company, Moscow, Russia
nchesnokova2012@yandex.ru

We studied experimentally the topical application effect of 3-oxypyridine derivatives (Mexidol and Emoxipin) in eyedrops on corneal wound healing and local eye metabolism after a severe alkali burn of the central corneal area. A severe alkali burn of the central cornea (Ø10 mm) was modeled on both eyes of rabbits. Mexidol and Emoxipin eyedrops were instilled 3 times per day for 28 days after the burn. The control group received placebo instillations. Antioxidant activity and plasminogen level in the tear were determined. Mexidol was found to reduce the depth and the areas of the corneal defect after the burn and to increase the plasminogen level in tear fluid starting from the first — third day after the burn. Emoxipin had no such effect. Thus, Mexidol could be said to have a favorable effect on the corneal alkali wound healing due to its capacity to increase local antioxidant activity and enhance proteolysis in the first days after the burn, which contributes to rapid wound cleaning. Instillations of Mexidol should be started immediately after the burn and last no longer than two weeks.

Key words: Mexidol, Emoxipin, tear, antioxidant activity, plasminogen, eye burns.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:81–85



ФАРМАСОФТ

МЕКСИДОЛ®

Возрождая
**ЭНЕРГИЮ
ЖИЗНИ**

Антиоксидант и антигипоксанта
прямого энергизирующего действия
с широким спектром
фармакологических эффектов

Области применения Мексидола®:

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

•открытоугольная глаукома

НЕВРОЛОГИЯ

ТЕРАПИЯ

КАРДИОЛОГИЯ

ПСИХИАТРИЯ

НАРКОЛОГИЯ

ХИРУРГИЯ



В клинической практике с 1996 года

www.mexidol.ru
www.pharmasoft.ru



Эффективность препарата Вигамокс® (моксифлоксацин) для профилактики инфекционных воспалительных осложнений в офтальмохирургии

И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, Ю.Ю. Калинин, Г.Т. Хачатрян, Р.Р. Тагиева

ФГБУ «Клиническая больница», Москва

Оценена эффективность препарата Вигамокс® (моксифлоксацин) для профилактики инфекционных воспалительных осложнений при хирургическом лечении 574 больных с катарактой и нарушениями рефракции. Хорошая переносимость препарата, отсутствие субъективных жалоб во время инстилляций и неосложненное течение послеоперационного периода при факоемульсификации катаракты и проведении рефракционных операций позволяет рекомендовать его для профилактики бактериальной инфекции.

Ключевые слова: офтальмохирургия, Вигамокс, профилактика инфекционных осложнений.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:87–90

Для профилактики внутриглазных инфекций в офтальмохирургии предпочитают использовать фторхинолоны, которые имеют широкий спектр активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, способны лучше антибиотиков других классов проникать во влагу передней камеры [1, 7, 11, 19]. Европейское общество катарактальных и рефракционных хирургов рекомендовало схему применения фторхинолонов для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений при факоемульсификации катаракты [4, 5, 13].

Однако в последние десятилетия наблюдается рост резистентности различных классов микроорганизмов к фторхинолонам прежних поколений за счет их широкого системного применения при лечении общих заболеваний [9, 11, 14]. Поэтому появление нового — четвертого поколения фторхинолонов, одним из которых является препарат моксифлоксацин (Вигамокс®, Alcon) продиктовано объективными факторами. Препарат представляет собой изотонический раствор, содержащий борную кислоту, натрия хлорид и 0,5% раствор моксифлоксацина с pH 6,8. Антибиотик оказывает широкое антибактериальное действие в отношении большинства инфекционных агентов, имеет высокую проникающую способность во все структуры глазного яблока [6, 17, 18].

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность препарата Вигамокс® (моксифлоксацин) для профилактики инфекционных воспалительных осложнений в собственной офтальмохирургической практике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 2011–2012 года под наблюдением находились 574 пациента, в том числе с возрастными (133) и осложненными (239) катарактами, нарушениями рефракции (157) и кератоконусом 1–3-й стадии по Амслеру (45), которым выполнено хирургическое вмешательство.

В группе 372 больных с катарактой в возрасте от 19 до 87 лет (в среднем $67,7 \pm 0,6$ года) средняя острота зрения без коррекции составляла $0,343 \pm 0,07$ (от 0,01 до 0,8), средний уровень внутриглазного давления (ВГД) — $18,7 \pm 0,07$ (от 14 до 22) мм рт. ст. (табл. 1).

У больных с катарактами диагностирована следующая сопутствующая патология: глаукома различных стадий (69, 18,5%), в том числе ранее оперированная (42), псевдоэкзофолиативный синдром (59, 15,9%), дистрофия роговицы (22, 5,9%), заболевания сетчатки и зрительного нерва (74, 19,9%), травма (9, 2,4%), увеит (6, 1,6%). Большинство больных (291, 78,2%) имели общую сопутствующую патологию в стадии ремиссии: сахарный диабет обоих

типов, бронхиальную астму, хронический бронхит и синусит, заболевания почек и суставов, гипертоническую болезнь и др.

У 157 пациентов в возрасте от 21 года до 55 лет (средний возраст $29 \pm 1,4$ года) с нарушениями рефракции, в том числе с миопией различной степени (144) и гиперметропией (13), острота зрения без коррекции составляла $0,1 \pm 0,25$, уровень ВГД колебался от 11 до 19 мм рт. ст. (в среднем $14 \pm 0,7$ мм рт. ст.).

Средний возраст 45 больных с кератоконусом составил $24 \pm 1,25$ (от 19 до 30) года, острота зрения без коррекции — $0,26 \pm 0,14$ (от 0,05 до 0,5), ВГД — $13,0 \pm 0,3$ (от 11 до 18) мм рт. ст. (табл. 1).

Факоэмульсификация выполнена всем 372 больным амбулаторно без осложнений на факоэмульсификаторе «Infiniti Vision System» (Alcon) по технологии Ozil IP через роговичный тоннель длиной 2,2 мм. Использовалась методика «Phaco chop».

Рефракционные операции 157 пациентам осуществлялись на фемтосекундном лазере VisuMax (Carl Zeiss) и эксимерном лазере MEL 80 с CRS-Master (Atlas) (Carl Zeiss).

Имплантация интрастромальных роговичных сегментов (ООО «НЭП Микрохирургия глаза») выполнена 45 больным с кератоконусом 1–3-й стадии по Амслеру.

Операционное поле больного обрабатывали 5% раствором повидон-йода (бетадином) и 0,05% раствором хлоргексидина, конъюнктивальную полость — 0,05% раствором антисептика витабакт, специальными стерильными салфетками ограничивали операционное поле с изоляцией ресниц.

С целью профилактики инфекционного воспаления за 2 дня до операции всем больным назначались закапывания в конъюнктивальную полость 0,5% раствора моксифлоксацина по 1–2 капли 4 раза в день. Непосредственно перед операцией (за 60 и 30 мин) и сразу после нее продолжали инстилляцию антибиотика. В послеоперационном периоде схема инстилляций была различной при катарактальной и рефракционной хирургии. После факоэмульсификации катаракты к фторхинолону Вигамокс®, который

назначался в течение недели, добавлялись стероидные противовоспалительные средства (0,1% раствор дексаметазона) в течение 2 нед по снижающей схеме с 4 до 2 раз в день и нестероидные противовоспалительные препараты (0,1% раствор индоколлина) 4 раза в день в течение 1 мес. После рефракционных операций продолжали инстилляцию лишь моксифлоксацина 4 раза в день в течение 7 дней, а после имплантации интрастромальных колец к антибиотику присоединяли 0,1% раствор дексаметазона в течение 3 нед по снижающей схеме и корнерегель в течение 1 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты находились под офтальмологическим контролем в 1-й, 3-й, 7-й дни и через 4 нед после операции. Оценивались субъективные ощущения больных на фоне инстилляций моксифлоксацина до операции и после нее и клиническое течение послеоперационного периода. Не выявлено каких-либо изменений или выраженных признаков раздражения глаз, связанных с лечением, как до операции, так и после нее. Субъективно большинство больных хорошо переносили препарат, только в единичных случаях (0,3%) отмечались умеренные боли или жжение при закапывании моксифлоксацина еще на дооперационном этапе (табл. 2), что потребовало замены антибиотика.

Клинически течение раннего послеоперационного периода у большинства больных проходило адекватно. Анализ результатов ВГД, остроты зрения, данных биомикроскопии не выявил никаких патологических изменений, связанных с местным офтальмологическим применением Вигамокса®. При этом в большинстве случаев отсутствовала перикорнеальная инъекция глазного яблока при всех типах операций (табл. 3, 4, 5). Роговица сохраняла свою прозрачность или отмечался ее легкий отек в области операционного разреза как после факоэмульсификации, так и после рефракционных операций и имплантации интрастромальных колец при кератоконусе (рис. 1).

После факоэмульсификации катаракты влага передней камеры в большинстве случаев (97,3%) была прозрачной, лишь в 2,7% случаев отмечался феномен Тиндаля 1–2-й степени (рис. 2). На фоне более интенсивных инстилляций моксифлоксацина (до 6–8 раз в день), глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов и мидриатиков воспалительную реакцию удалось купировать в течение 2–3 дней.

Зрительные функции после операции повысились у всех пациентов. Максимальная скорректированная острота зрения $0,4–1,0$ в 1-й послеоперационный день была достигнута в 88,4% (329 больных)

Таблица 1. Данные предоперационного обследования больных (n=574)

Вид операций	Число больных	Возраст, годы	Острота зрения без коррекции	ВГД, мм рт. ст.
Факоэмульсификация	372	$67,7 \pm 0,6$	$0,343 \pm 0,07$	$18,7 \pm 0,07$
Рефракционные операции	157	$29,0 \pm 1,4$	$0,1 \pm 0,25$	$14,0 \pm 0,7$
Имплантация интрастромальных колец	45	$24,0 \pm 1,25$	$0,26 \pm 0,02$	$13,0 \pm 0,3$

Таблица 2. Оценка субъективных ощущений больных перед операцией (n=574)

Жалобы	Отсутствуют	Умеренные	Выраженные
Боль, жжение	+	1	—
Покраснение	+	—	—
Ощущение инородного тела	+	—	—
Затуманивание зрения после закапывания	+	—	—
Всего	+	1	—

после факоэмульсификации, 0,7–1,0 — в 94,4% (148 больных) случаев после рефракционных операций, 0,3–0,9 — в 91,1% (41 больной) после имплантации интрастромальных колец при кератоконусе. Острота зрения менее 0,4 чаще всего отмечалась при патологии сетчатки и зрительного нерва, амблиопии и 3-й стадии кератоконуса.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день большинство диагностических, лечебных и хирургических манипуляций в офтальмологии проводятся амбулаторно, поэтому к профилактике и лечению бактериальных инфекций глаз предъявляются повышенные требования [2, 3, 12].

По данным многочисленных исследований, наиболее частой причиной воспалительных осложнений в офтальмохирургии является проникновение микроорганизмов из конъюнктивальной полости или из наружных источников — инструментов, расходных материалов, интраокулярных линз [1, 7, 8]. Задачей применения антибактериальных средств профилактики воспаления является максимальное

снижение бактериальной интервенции во время проведения операции и через края раны в ближайшем послеоперационном периоде.

Доказанную эффективность в отношении сокращения бактериальной флоры на поверхности конъюнктивы имеют большинство используемых в офтальмохирургии антибиотиков, которые до настоящего времени довольно часто применяются в виде подконъюнктивальных инъекций в конце операции. Однако данный метод, по нашему мнению, необоснован, так как однократное использование антибиотика не может создать его оптимальную концентрацию во внутриглазных структурах, достаточную для профилактики бактериальных осложнений.

Антибактериальные препараты фторхинолонового ряда чаще всего используются в последние годы в катарактальной и рефракционной хирургии в виде инстилляций [2, 4, 6]. Основными аргументами для их широко использования с целью профилактики послеоперационных осложнений в офтальмохирургии являются доказанная активность в отношении как грамположительных,

так и грамотрицательных бактерий, а также высокая проникающая способность во влагу передней камеры [2, 7, 16]. Так, многоцентровое исследование показало, что назначение фторхинолонов до операции дает достоверное снижение уровня микроорганизмов в конъюнктивальной полости и как следствие, уменьшение числа эндофтальмитов после операций по поводу катаракты [13]. Предложенная Европейским обществом катарактальных и рефракционных хирургов схема профилактики инфекционных осложнений с включением фторхинолонов была использована нами у 466 больных с осложненными катарактами до, во время и после факоэмульсификации и показала хорошую переносимость и высокую эффективность в профилактике воспалительных осложнений [4, 5].

Однако длительное применение фторхинолонов (как и всех антимикробных препаратов) может приводить к росту количества резистентных микроорганиз-

Таблица 3. Степень послеоперационной реакции глаза

Вид операции	Перикорнеальная инъекция		
	отсутствует	легкая	умеренная
Факоэмульсификация, n=372	362 (97,3%)	7 (1,9%)	3 (0,8%)
Рефракционные операции, n=157	153 (97,5%)	4 (2,5%)	—
Имплантация интрастромальных колец, n=45	43 (95,6%)	2 (4,4%)	—

Таблица 4. Послеоперационное состояние роговицы

Вид операции	Отек роговицы		
	отсутствует	в области разреза	складки десцеметовой мембраны
Факоэмульсификация, n=372	357 (96,0%)	12 (3,2%)	3 (0,8%)
Рефракционные операции, n=157	153 (96,8%)	5 (3,2%)	—
Имплантация интрастромальных колец, n=45	42 (93,3%)	3 (6,7%)	—

Таблица 5. Степень выраженности послеоперационной воспалительной реакции

Вид операции	Феномен Тиндаля		
	0 степень	1-я степень	2-я степень
Факоэмульсификация, n=372	362 (97,3%)	8 (2,2%)	2 (0,5%)

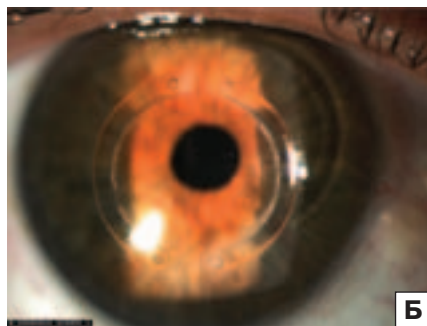
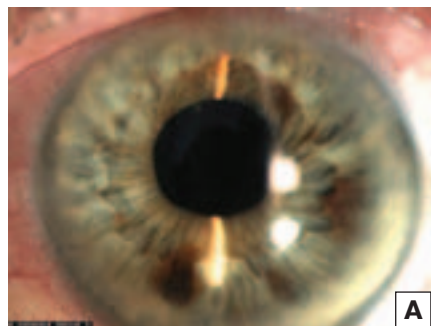


Рис. 1. Отек роговицы в области послеоперационного разреза. А — 1-й день после факоэмульсификации катаракты на фоне оперированной глаукомы; Б — 1-й день после имплантации роговичных сегментов при кератоконусе.

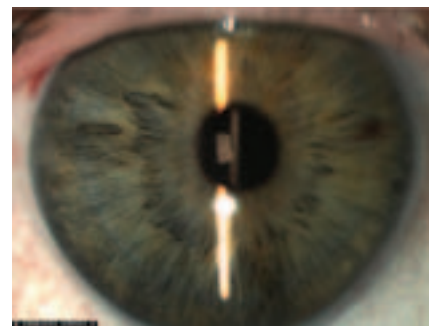


Рис. 2. 1-й день после факоэмульсификации катаракты, феномен Тиндаля 1-й степени.

мов и грибов [14, 15]. К основной причине развития резистентности следует отнести широкое применение фторхинолонов в общей практике. Годовое использование фторхинолонов в офтальмологии составляет всего 0,02% от их общего количества, применяемого в терапии и хирургии. Кроме того, резистентность с большой вероятностью может возникать, когда субпопуляция бактерий последовательно подвергается воздействию нелетальных доз фторхинолонов, а также в случаях прерывистого или уменьшающегося воздействия в течение длительного времени. Продemonстрировано частое возникновение высокорезистентных к фторхинолонам стафилококков в глазах, леченных в течение 4 нед снижающимися дозами цiproфлоксацина [15].

Надежное и быстрое уничтожение бактерий — это лучший способ предотвратить развитие их устойчивости к антибиотикам, поэтому предпочтение первичного применения новых фторхинолонов в офтальмохирургии, особенно при наличии сопутствующих общих заболеваний, дает возможную стратегию на опережение развития резистентности.

Внедренные в клиническую практику в 2011 г. фторхинолоны четвертого поколения (в частности, моксифлоксацин) заняли в настоящее время первую линию антимикробной обороны в офтальмохирургии благодаря их широкому спектру действия, хорошей переносимости и минимальному токсическому действию на глаз [3, 6, 10, 16–19].

В собственной практике в качестве предоперационной подготовки Вигамокс® назначался, как правило, за 2 дня до операции, использовался в течение 1 нед после нее и оказался щадящим в отношении глазной поверхности препаратом. Большинство пациентов отметили хорошую субъективную переносимость, отсутствие жжения и затуманивания зрения при инстилляциях. Низкая токсичность препарата обусловлена его высокой растворимостью при нейтральном уровне pH среды. Клинически у большинства больных отсутствовали инъекция глазного яблока и отек роговицы, лишь в 6,2% случаев имела место реакция глаза (ирит) на операционную травму в виде феномена Тиндаля 1–2-й степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В силу недавнего появления препарата Вигамокс® (моксифлоксацин) на офтальмологическом рынке данных о его клиническом применении опу-

бликовано немного. Настоящая работа показывает хорошую переносимость препарата, отсутствие субъективных жалоб во время инстилляций и неосложненное течение послеоперационного периода при факоэмульсификации катаракты и проведении рефракционных операций, что позволяет рекомендовать его применение для профилактики бактериальной инфекции при офтальмохирургических операциях.

Литература

1. Астахов С.Ю., Вохмяков А.В. Офтальмологические фторхинолоны в лечении и профилактике глазных инфекций // Клин. офтальм. 2005. Т. 9. № 1. С. 28–30.
2. Вохмяков А.В., Околов И.Н., Гурченко П.А. Выбор оптимального антибиотика для профилактики инфекционных осложнений в офтальмохирургии (обзор литературы) // Клин. офтальм. 2007. Т. 8. № 1. С. 37–40.
3. Гринина О.В., Эйнахан Р. Профилактика послеоперационного эндофтальмита с помощью фторхинолонов четвертого поколения // Новое в офтальмологии. 2009. № 1. С. 53–54.
4. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Калинин Ю.Ю., Хачатрян Г.Т. Профилактика инфекционных воспалительных осложнений при факоэмульсификации осложненных катаракт // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2010. Т. 10. № 4. С. 38–42.
5. Иошин И.Э., Толчинская А.И. Профилактика инфекционных воспалительных осложнений при факоэмульсификации катаракты // Eye World. 2011. Т. 4. № 3. С. 52–53, 56.
6. Кундызбекова Г.Д. Наш опыт применения препарата Вигамокс в лечении конъюнктивитов // Офтальм. журн. Казахстана. 2010. № 2. С. 58–59.
7. Малюгин Б.Э., Шпак А.А., Морозова Т.А. Фармакологическое сопровождение современной хирургии катаракты. М., 2010. 23 с.
8. Сергиенко Н.М. Профилактика послеоперационного эндофтальмита // Офтальмол. журнал. 2006. № 3. С. 151–152.
9. Хакимов А.М. Эндофтальмит в хирургии катаракты (обзор литературы) // Офтальмохирургия. 2008. № 2. С. 48–54.
10. Яковлев С.В., Мохов О.И. Моксифлоксацин — препарат нового поколения фторхинолонов для лечения дыхательных путей // Инфекции и антимикробная терапия. 2000. № 2. С. 48–54.
11. Barry P., Behrens-Baumann W., Pleyer U., Seal L. (Ed.) ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis. Version 2. 2007. P. 9–12.
12. Buzard K., Liapis S. Prevention of endophthalmitis // J. Cataract Refract. Surg. 2004. V. 30. N 9. P. 1953–1959.
13. ESCRS Endophthalmitis Study Group // J. Cataract Refract. Surg. 2007. V. 33. P. 978–988.
14. Garg P., Sharma S., Rao G.N. Ciprofloxacin-resistant Pseudomonas Keratitis // Ophthalmology. 1999. V. 106. N 7. P. 1319–1320.
15. Hodge W.G., Bui D.P., Cevallos V. et al. Frequency of recovery of ciprofloxacin-resistant ocular isolates following topical ciprofloxacin therapy // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1995. V. 36. S. 155.
16. Ong-Tone L. Aqueous humor penetration of gatifloxacin and moxifloxacin eyedrops given by different methods before cataract surgery // J. Cataract Refract. Surg. 2007. V. 33. N 1. P. 59–62.
17. Price M.O., Prise F.W., Maclellan D. Effect of gatifloxacin 0,3% and moxifloxacin 0,5% ophthalmic solution on human corneal epithelium following 2 dosing regimens // J. Cataract Refract. Surgery. 2005. V. 31. N 11. P. 2137–2141.
18. Silver L.H., Moodsie A.M., Montgomery D.B. Clinical Safety of Moxifloxacin Ophthalmic Solution 0,5% (Vigamox®) in Pediatric and Nonpediatric Patients with Bacterial Conjunctivitis // Alcon Research, Ltd., Fort worth, TX, USA.
19. Solomon R., Donnenfeld E.D., Perry H.D. et al. Penetration of topically applied gatifloxacin 0,3%, moxifloxacin 0,5% and ciprofloxacin 0,3% into the aqueous humor // Ophthalmology. 2005. V. 112. P. 466–469.

The Efficiency of Vigamox® (Moxifloxacin) in the Prevention of Infectious Inflammatory Complications in Ophthalmic Surgery

I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, U.U. Kalinnikov, G.T. Khachatryan, R.R. Tagieva

Federal State Institution «Clinical Hospital», Moscow
atolchinskaya@mail.ru

The paper estimates the efficiency of Vigamox® (Moxifloxacin) for the prevention of infectious inflammatory complications. The study involved 574 patients who had been operated for cataract and refraction disorders. Due to good tolerability, absence of subjective complaints during instillations and uncomplicated postoperative period after cataract and refractive surgeries Vigamox® could be recommended for prevention of bacterial infections.

Key words: Vigamox, prevention of infectious complications, ophthalmic surgery.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:87–90



ГЛУБИНА И БЕСКОМПРОМИССНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ЭФФЕКТА



Благодаря хорошей проникающей
способности Вигамокс®
действует там, где необходимо¹,
эффективен в отношении
как грамположительных,
так и грамотрицательных микроорганизмов^{2,3}

Реклама Март 2012

Ссылка: 1. Wagner RS, Abelson M, et al. Evaluation of moxifloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, ofloxacin, and levofloxacin concentrations in human conjunctival tissue. Arch Ophthalmol. Sept. 2005; 123:1282-1283. (Барнер Р.С., Абельсон М. и др. Определение концентрации моксифлоксацина, ципрофлоксацина, гатифлоксацина, офлоксацина и левофлоксацина в конъюнктиве человека). Арх.Офтальм., Сентябрь, 2005, 123:1282-1283.) 2. Kowalski, et al. An ophthalmologist's guide to understanding antibiotic susceptibility and minimum inhibitory concentration data. Ophthalmology 2005;112:1987-1991. (Ковальски и др. Гид для офтальмологов

для понимания чувствительности и минимальной ингибирующей концентрации. Офтальмология 2005;112:1987-1991.) 3. Stroman DW et al. In vitro and in vivo potency of moxifloxacin and moxifloxacin ophthalmic solution 0.5%, a new topical fluoroquinolone. Survey of ophthalmology, November 2005; 50 (suppl1):17-18. (Сtroman Д.В. и др. Эффективность моксифлоксацина и офтальмологического раствора моксифлоксацина 0,5% (нового местного фторхинолона) в пробирке и в организме. Обзор офтальмологов, Ноябрь 2005; 50 (прил.1):17-18.)

Регистрационное удостоверение № ЛСР-003706/10 от 04.05.2010

Alcon®

ООО «Алкон Фармацевтика»
109004 Москва, Россия, ул. Николоямская, 54
а Novartis company Тел.: +7 (495) 961 13 33 Факс: +7 (495) 258 52 79

Вигамокс®
(моксифлоксацин 0,5%, глазные капли)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Опыт применения фиксированной комбинации Дорзопт Плюс у пациентов с различными клиническими разновидностями первичной открытоугольной глаукомы

Д.Н. Ловпаче

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

Изучена гипотензивная эффективность, переносимость и безопасность фиксированной комбинации — препарата Дорзопт Плюс (Romparm Company) у пациентов с различными клиническими разновидностями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Выявлено снижение офтальмотонуса в среднем на 32,4% от исходного уровня при суточных колебаниях 3,4 мм рт. ст. Отмечена разная эффективность препарата у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы: при ПОУГ — 31,8%, при псевдоэксфолиативной глаукоме — 30,1%, при глаукоме нормального давления — 34,2% от исходного уровня. Успешная компенсация ВГД позволила стабилизировать и в ряде случаев отметить тенденцию к улучшению показателей периметрии и состояния зрительного нерва. Местные и системные побочные эффекты отмечены в редких случаях. Отсутствует влияние препарата на показатели системной гемодинамики, что позволяет рассчитывать на его длительное эффективное и безопасное применение.

Ключевые слова: гипотензивная терапия, колебание офтальмотонуса, клинические разновидности глаукомы.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:92–95

Около 105 млн человек в мире страдают от глаукомы, более 1 млн из них проживают в России. Даже при нормализации внутриглазного давления (ВГД) различными методами у значительной части больных продолжается прогрессирование заболевания. Согласно данным международных мультицентровых исследований, для уверенной стабилизации патологического процесса следует стремиться к 30% снижению уровня ВГД от исходного уровня, а также минимальным суточным колебаниям офтальмотонуса. Давление «цели» — безопасное давление, позволяющее сохранить зрительные функции и обеспечить минимальную скорость прогресса, — не постоянный показатель. С развитием глаукомы и прогрессированием изменений зрительного нерва и поля зрения величина безопасного давления должна быть минимальной. Назначая лечение, следует

помнить о том, что основополагающим критерием терапии является ее длительная эффективность и уверенная безопасность. Известно, что 60% больных глаукомой, находящихся под наблюдением, обращаются к врачу с развитой и далекозашедшей стадиями болезни. Как правило, в таких случаях рассчитывать на успех монотерапии для длительного достижения искомого уровня офтальмотонуса вряд ли возможно. Через 2 года после начала лечения 75% пациентов нуждаются в дополнительном препарате. При этом назначение комбинированной терапии должно не просто обеспечить сохранение зрительных функций, но и сохранить качество жизни пациента с минимальными побочными эффектами. Высокая гипотензивная результативность, отсутствие эффекта «вымывания», удобство применения, меньшее количество консервантов, менее выражен-

ные побочные эффекты позволяют использовать фиксированные комбинации в качестве препаратов выбора, иногда первого выбора.

ЦЕЛЬ исследования — оценка гипотензивной эффективности фиксированного комбинированного препарата Дорзопт Плюс (Rompharm Company) в терапии разных клинических разновидностей глаукомы. Активными веществами препарата являются дорзоламид 20 мг и тимолол 5,0 мг. Изучали также возможность суточной стабилизации офальмотонуса, местные побочные эффекты, влияние на системную гемодинамику, тенденцию динамики функциональных показателей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 пациентов в возрасте 62–77 лет (32 женщины, 28 мужчин) с различными клиническими разновидностями глаукомы: простая первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — 20 больных, псевдоэксфолиативная глаукома (ПЭГ) — 20 больных, глаукома нормального давления (ГНД) — 20 больных. Все пациенты имели развитую стадию глаукомы и суб- и декомпенсацию ВГД (в—с по классификации А.П. Нестерова). Отбор данных клинических групп обусловлен, с одной стороны, необходимостью, как правило, в развитой стадии задумываться об усилении гипотензивного режима, с другой, — возможностью оценить изучаемую эффективность препарата у пациентов при разных клинических разновидностях глаукомы, находящихся в одной и той же стадии патологического процесса. Как известно, ответ на терапию и необходимые целевые значения офальмотонуса различны в силу особенностей этих разных клинических ситуаций. До включения в исследование пациенты находились на монотерапии (бета-блокаторы). Период «отмывания» составил 4 нед. Режим инстилляций исследуемого препарата: 2 раза в день в 7 и 19 ч. Срок наблюдения составил 3 мес.

Контроль офальмотонуса (тонометрия по Маклакову) осуществляли до лечения, через 1, 4, 8, 12 нед на фоне применения препарата Дорзопт Плюс. Суточные колебания ВГД (тонометрия по Маклакову) оценивали в 7-9-11-13-15-17-19-21 ч (в условиях стационара). Для оценки тенденции патологического процесса (срок 3 мес не поз-

воляет судить о полной стабилизации процесса) проводили статическую периметрию (программа Threshold Center 1, периметр KOWA AP-500), лазерную сканирующую ретинографию (HRT-3) до лечения и через 12 нед на фоне применения препарата. Для выявления потенциальных системных побочных эффектов проведен мониторинг суточной гемодинамики (Schiller BK-102) через 12 нед после применения препарата Дорзопт Плюс. Контроль местных побочных явлений осуществляли по субьективной переносимости лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке гипотензивной эффективности Дорзопта Плюс в группе пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня офальмотонуса у большинства пациентов в среднем на 32,4% по сравнению с исходным. При этом эффективность препарата оказалась разной у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы: при ПОУГ она составила 31,8%, при ПЭГ — 30,1%, при ГНД — 34,2% от исходного уровня (рис. 1).

Суточные колебания офальмотонуса при всех клинических разновидностях глаукомы отличались,

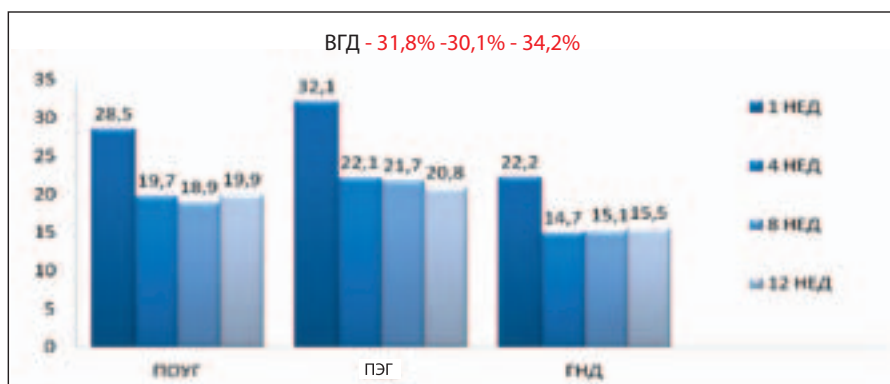


Рис. 1. Средняя гипотензивная эффективность у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы.

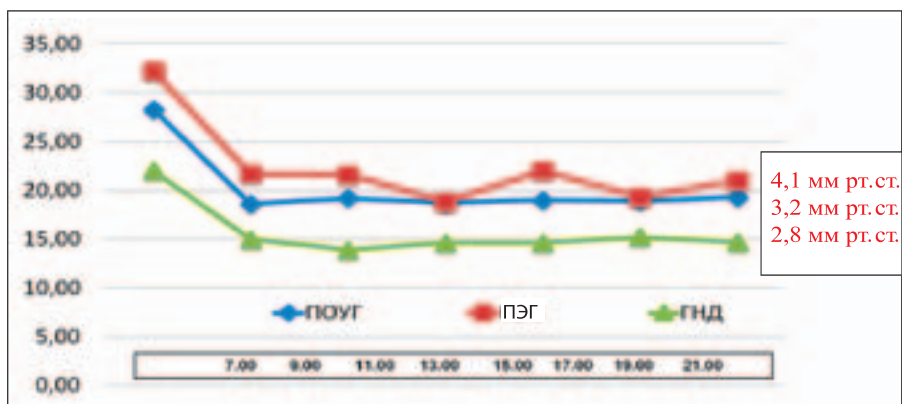


Рис. 2. Средние колебания офальмотонуса у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы.

укладывались в физиологическую норму и в среднем составили 3,4 мм рт. ст. (рис. 2).

Учитывая возраст пациентов и наличие почти у всех нарушений системной гемодинамики, не леченных или контролируемых медикаментозно, проводился суточный мониторинг артериального давления и пульса на фоне предложенного лечения в стационарных

или домашних условиях. Значительных колебаний исследуемых параметров не отмечено (рис. 3, 4).

Оценку морфометрических показателей диска зрительного нерва и полей зрения у пациентов на фоне применения препарата Дорзопт Плюс проводили через 3 мес. Короткий временной промежуток, как правило, не предполагает значительной динамики

исследуемых параметров. Отмечено незначительное увеличение объема нейроретинального пояса (НРП) у пациентов с ПОУГ и стабилизация параметров у пациентов других групп (табл. 1).

Отмечается положительная динамика периметрических показателей у всех исследуемых пациентов. Более выраженным оказалось увеличение показателя суммарной пороговой чувствительности. Динамика периметрических индексов отмечена только в группе пациентов с ПОУГ (табл. 2). Однако об уверенной стабилизации патологического процесса можно говорить только при длительном наблюдении.

Среди местных побочных эффектов в 15% случаев пациенты отмечали незначительное кратковременное жжение, в 3,1% — покраснение после закапывания и в 4,3% выявлена эпителиопатия. Системные побочные эффекты отмечены только у пациентов с ГНД. У 3,1% больных при суточном (стационарном или домашнем) контроле артериального давления отмечены значимые колебания с тенденцией к гипотонии и у 2% появилась брадикардия. В этих случаях препарат был отменен.

ВЫВОДЫ

- Гипотензивная эффективность препарата Дорзопт Плюс (Rompharm Company) в среднем составляет 32,4%. Суточные колебания ВГД не превышают 3,4 мм рт. ст.

- Более выраженная гипотензивная эффективность и минимальные суточные колебания офтальмотонуса отмечены у пациентов с глаукомой нормального давления.

- Тенденция к улучшению параметров зрительного нерва и пока-

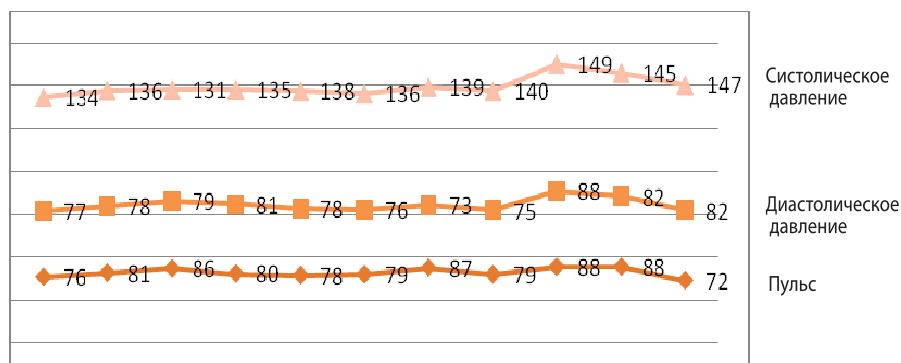


Рис. 3. Суточный мониторинг показателей системной гемодинамики у пациента с артериальной гипертензией (клинический пример).

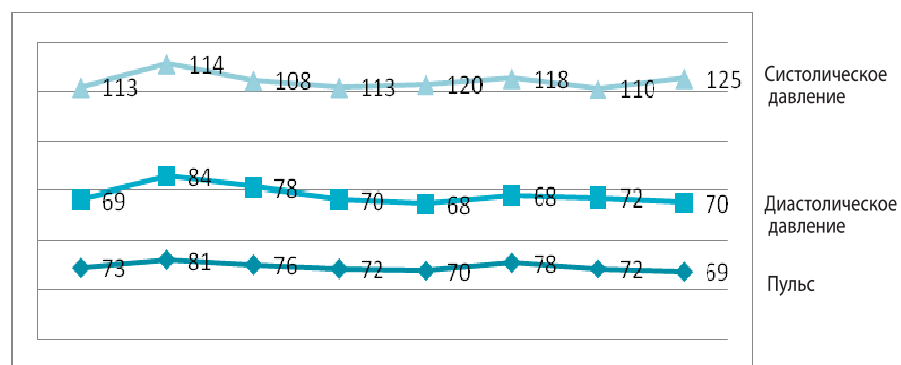


Рис. 4. Суточный мониторинг показателей системной гемодинамики у пациента с артериальной гипотонией (клинический пример).

Таблица 1. Динамика морфометрических показателей диска зрительного нерва у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы на фоне лечения

Показатели	ПОУГ		ПЭГ		ГНД	
	до	после	до	после	до	после
Площадь НРП	1,52	1,56	1,45	1,43	1,40	1,41
Объем НРП	0,54	0,60	0,44	0,45	0,21	0,24
Э/Д	0,57	0,55	0,66	0,67	0,78	0,79
Толщина нервных волокон	0,20	0,30	0,17	0,19	0,16	0,17

Таблица 2. Динамика показателей центрального поля зрения у пациентов с различными клиническими разновидностями глаукомы на фоне лечения, дБ

Показатели	ПОУГ		ПЭГ		ГНД	
	до	после	до	после	до	после
ЦПЗ						
Суммарная пороговая чувствительность	2151	2353	1811	1912	1987	2003
MD	-3,25	-2,93	-4,74	-4,42	-4,67	-4,43
PSD	3,51	3,32	3,45	3,38	3,89	3,75

зателей периметрии выявлена у пациентов с ПОУГ. Стабилизация функциональных показателей отмечена у пациентов всех клинических разновидностей глаукомы.

- Стабильные показатели системной гемодинамики с минимальными колебаниями в ночное время зафиксированы у большинства пациентов.

- Местные и системные побочные эффекты при применении Дорзопта Плюс не отличались от возможных побочных эффектов данной группы препаратов, что в большинстве случаев позволяет рассчитывать на его длительное применение.

An experience of using a fixed combination Dorsopt Plus in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma

J.N. Lovpache

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

dlovpache@mail.ru

We investigated the hypertensive effect, tolerance and safety of the fixed combination Dorsopt Plus (Rompharm Company) in patients with various clinical forms of primary open angle glaucoma (POAG). As shown by the study, this medication can successfully reduce intraocular pressure (IOP) by about 32.4% from the baseline and helps achieve well controlled daily intraocular pressure (no more than 3.4 mmHG during the day). Different efficiency of the preparation was noted in patients with various glaucoma forms: the decrease with regard to the initial level was 31.8% in patients with POAG, 30.1% — in patients with pseudoexfoliative glaucoma and 34.2% in patients with normotensive glaucoma. Controlling the blood pressure during the treatment by dorsopt-plus is marked by daily stabilization of the studied parameters. Successful IOP control correlates well with the stabilization of perimetric data and optic nerve status. Local and general side effects were very low. This allows a long-term use of this medication

Key words: hypotensive therapy, intraocular pressure fluctuation, different types of primary open angle glaucoma.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:92–95

Основные направления лечения гемангиом орбитальной и параорбитальной локализации у детей

С.Г. Бережнова

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

Обзор литературы посвящен различным методикам лечения гемангиом орбитальной и параорбитальной локализации у детей. Обсуждаются основные показания к лечению, а также риск рецидивов и возможные осложнения, ассоциированные с применением отдельных методик.

Ключевые слова: гемангиома, дети, орбита, локальная деструкция, пропранолол, глюкокортикостероиды, цитостатики, интерферон, лучевая терапия, эндоваскулярная окклюзия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:96–102

Гемангиома — доброкачественная опухоль сосудистого происхождения. Гемангиомы встречаются у 5–10% детей 1-го года жизни и составляют около 60% всех опухолей головы и шеи у детей [64]. Наиболее часто гемангиомы наблюдаются у детей в регионах Кавказа и у недоношенных детей (22%). У девочек гемангиомы орбитальной локализации встречаются чаще, чем у мальчиков [2]. Приблизительно в 55% случаев гемангиомы являются врожденными, в остальных случаях появляются через 4–8 нед после рождения [30, 35].

Активно растущие гемангиомы орбитальной и параорбитальной локализации могут привести к деструкции века, массивным кровотечениям, присоединению вторичной инфекции, приводящей к развитию сепсиса. Среди офтальмологических осложнений данной патологии наиболее опасными являются развитие не поддающейся лечению обскуриционной амблиопии и возможная гибель глаза при распространении опухоли в глазницу [32]. Кроме того, возможно развитие экзофтальма и протрузии глазного яблока с поражением роговицы, появление астигматизма, вызванного сдавлением глазного яблока [29].

Возможности хирургического лечения гемангиом орбитальной и параорбитальной локализации. Попытки хирургического лечения предпринимаются с тех пор, как E. Azegadoo провел успешное удаление орбитальной гемангиомы по методу, предложенному Naffziger [6]. Как известно, в глазнице содержится ряд

анатомических образований, таких как зрительный нерв, глазные артерии и вены, а также мышцы, обеспечивающие движения глазного яблока. Наличие этих структур делает оперативное вмешательство в данном регионе весьма затруднительным. Несмотря на это, хирургами разработаны методики оперативного лечения данной патологии, включающие латеральную орбитотомию, трансконъюнктивальный и надглазничный доступы.

Для удаления образований, локализующихся в дорсолатеральных отделах глазницы, предпочтителен надглазничный доступ [67]. Однако основная часть данных образований локализуется в заднем глазничном пространстве, что оправдывает применение латеральной или передней орбитотомии как методов выбора при данной патологии [76].

При планировании операции хирург должен оценить 2 параметра: возможность наиболее полного удаления опухолевой массы и обеспечение максимального косметического эффекта [1]. С развитием микрохирургии с тотальным удалением опухоли проблем стало меньше, и вопрос о косметическом эффекте вышел на первый план, так как любое повреждение костной структуры может привести к ужасающим косметическим последствиям [69].

Основным осложнением данного метода лечения является бессимптомный прогрессирующий проптоз зрительного нерва, достигающий 5–6 мм, который возникает в течение 2 лет после

хирургического лечения. Из осложнений также отмечают диплопию и ограничение подвижности глаза. Реже наблюдали отеки нижнего века, уменьшение его длины и изменение формы, снижение остроты зрения. При клиническом обследовании пациентов в послеоперационном периоде отмечали страбизм (косоглазие), бледность диска зрительного нерва и его отек, выступающие массивные образования нижнего века [57].

В качестве компромисса открытому хирургическому вмешательству возможно эндоскопическое удаление опухолевой массы [46]. Среди его преимуществ отмечают уменьшение инвазивности вмешательства и, как следствие, снижение послеоперационных осложнений [12]. М. Karaki и соавт. сообщают о проведении ими трансэктоидального удаления гемангиомы, локализуемой в области дна глазницы [45]. М. Locatelli и соавт. проводили удаление гемангиом при помощи эндоскопических трансмаксиллярного, трансэктоидального и трансфеноидального доступов [54].

Оперативный метод лечения гемангиом лица и шеи у детей свидетельствует о большом проценте рецидивов, грубых косметических дефектов, которые зачастую приводят к еще большему уродству, чем сама опухоль [8].

Использование методик локальной деструкции при лечении гемангиом орбитальной и параорбитальной локализации. В настоящее время в медицинской практике наблюдается тенденция к отказу от хирургического лечения, составляющего около 1% случаев в год, в пользу консервативного лечения или различных методик деструкционной терапии [3].

Важным аспектом при выборе методики лечения гемангиом, локализуемых на лице, является эстетический результат лечения. Косметический эффект криодеструкции достигает 99,7% за счет сохранения и регенерации естественных кожных покровов. Осложнения криодеструкции наблюдаются в 0,2% случаев [3].

Методика криодеструкции безболезненна, характеризуется минимальным риском кровотечения и минимальным системным ответом организма, а также сопровождается четкой демаркационной зоной очага воздействия.

В настоящее время наблюдается тенденция к комбинированию криодеструкции, артериальной эмболизации и СВЧ-гипертермии. Это связано с поверхностным действием криодеструкционного лечения, которое не ограничивает глубокий рост гемангиомы. Данная комбинация позволяет в 4–6 раз увеличить глубину и в 50 раз объем холодового воздействия, она может быть применена для лечения кавернозных и комбинированных гемангиом с выраженной подкожной частью.

Еще в середине XX века предпринимались попытки ограничения роста гемангиомы путем перевязки питающих ее сосудов, но данная тактика

требовала хирургического вмешательства и давала лишь временный эффект.

В современной практике применяется артериальная эмболизация, являющаяся методикой рентгенэндоваскулярного лечения, которая направлена на окклюзию дистальных артерий, питающих гемангиому. Данная методика позволяет почти полностью прекратить приток крови к опухоли, что предотвращает унос тепла из опухоли с кровотоком, тем самым повышает эффективность дальнейшего лечения [47].

Для лечения глубоко расположенных гемангиом орбитальной и параорбитальной локализации применяют склерозирующую терапию. Методика заключается в 3–4 курсах инъекций склерозирующего вещества непосредственно в опухолевую ткань. Чаще всего для данной процедуры используется 70% спирт. Склерозирующая терапия — достаточно эффективное, простое в техническом плане и выгодное с экономической точки зрения вмешательство [74]. Однако склерозирующая терапия является болезненной процедурой. К недостаткам метода относят значительную продолжительность лечения. Наблюдаются побочные эффекты в виде образования волдырей и изъязвлений на месте опухоли с последующим образованием грубых рубцов, требующих дополнительного лечения, и незначительная гемоглобинурия [3]. Положительный эффект терапии наблюдается в 75% случаев, у 10% пациентов склерозирующая терапия не оказывает никакого эффекта на динамику развития гемангиомы [10].

Особого внимания заслуживает применение лазеров для лечения детских гемангиом. Идея применения лазера для этих целей появилась в 1966 г., когда Е. Ritter предложил в качестве модели гемангиомы петушиный гребень [66]. Впервые для лечения поверхностной гемангиомы аргонный лазер был применен только через 11 лет [36]. Поглощенная энергия лазера переходит в тепловую, что вызывает повреждение форменных элементов крови, приводит к тромбозу каверн гемангиомы [43].

Лазерное удаление гемангиом применяется достаточно редко, однако, по некоторым данным, оно может применяться для лечения гемангиом детского возраста [5, 26]. Методика может быть использована для лечения осложненных изъязвлением гемангиом с медленным кровотоком, в случаях, когда другие способы не дают положительного результата [42, 62]. Однако применение методик лазерной хирургии в лечении гемангиом орбитальной и параорбитальной локализации затруднено в связи со сложностью строения анатомической области и высокой вероятностью получения неудовлетворительного эстетического результата [15].

Лазерное лечение практически безрезультатно в отношении гемангиом с преимущественно подкожным ростом, а раннее начало терапии может привести к усилению пролиферации подкожного

компонента. Излучение лазера не проникает в подкожный компонент гемангиомы более чем на 0,7 мм, что является недостаточным для эффективного лечения даже поверхностно расположенных гемангиом [43, 44, 62].

При лазерной терапии гемангиом, находящихся в стадии пролиферации, возможны воспалительная реакция и изъязвления, а воздействие лазера является скорее триггерным моментом [42]. Для предотвращения описанного побочного эффекта пациентам назначается курс лечения низкими дозами преднизолона (1 мг/кг/сут) в течение месяца. Комбинация лазерной терапии и стероидов ускоряет регрессию опухоли в сравнении с изолированной лазерной терапией [17, 29].

По данным К. Batta и соавт., в группе пациентов, подвергшихся лазерному удалению гемангиом, наблюдалось большое количество случаев возникновения атрофии и гипопигментации участков кожи. Удаление гемангиом при помощи лазера не имеет преимуществ перед выжидательной тактикой [7].

Опыт применения β-блокаторов для лечения гемангиом детского возраста. В 2008 г. С. Léauté-Labrèze и соавт. заявили о случайной находке — спонтанной регрессии быстрорастущей гемангиомы лица у 9-недельного младенца, которому был введен неселективный β-блокатор пропранолол по кардиологическим показаниям [51].

При применении β-блокаторов положительный ответ на лечение наблюдается в 100% случаев. Уже через неделю от начала применения пропранолола происходит изменение цвета образования с красного на пурпурный, что сопровождается изменением консистенции опухолевой массы [23].

β-блокаторы, в частности пропранолол, вызывают вазоконстрикцию вследствие снижения активности NO-синтазы, что приводит к изменению окраски гемангиомы и смягчению самого образования [68]. При применении пропранолола происходит снижение секреции эндотелиального фактора роста, матриксной металлопротеиназы-9 и фактора роста фибробластов по механизму отрицательной обратной связи в каскаде Raf-митоген активируемой протеинкиназы. В результате запускается апоптоз эндотелия капилляров, что приводит к инволюции опухоли [18].

Терапию пропранололом проводят в дозе от 1 до 2 мг/кг/сут и обязательно под контролем педиатра [23, 31]. Длительность курса лечения в среднем составляет 7,5 мес. Использование β-блокаторов сопряжено с появлением побочных эффектов, включающих повышенную утомляемость, беспокойство, ночные кошмары, головокружения, расстройства желудочно-кишечного тракта, а также гиперлипидемию, гипергликемию и бронхоспазм. В связи с этим β-блокаторы противопоказаны детям, страдающим бронхиальной астмой или сахарным диабетом [75]. Возможны проявления обратимых ишемических изменений кожных покровов в виде бледных пятен и похолодание конечностей в связи с периферической

вазоконстрикцией [39]. При достаточной выраженности данных симптомов терапию пропранололом необходимо прекратить [23].

Применение пропранолола обосновано при множественном гемангиоматозе, а также при локализации опухоли в области вершины глазницы, когда хирургическое лечение и инъекции стероидов могут привести к нежелательным повреждениям [23].

Полного излечения без нежелательных эффектов удается добиться лишь в 25% случаев, в 72,5% случаев удается достичь изменения цвета или уменьшения размера опухоли, но не полного излечения, в 2,5% случаев терапия не дает положительного результата, а лишь приводит к неоправданному воздействию на сердечно-сосудистую систему ребенка [31].

Риск рецидива после прекращения лечения был оценен К. Chik и соавт. Среди всех пациентов, принимавших участие в исследовании, только у 2 после прекращения приема пропранолола отмечался рецидив гемангиомы [14]. По данным R. El-Essawy и соавт., риск рецидива в течение 3 мес после прекращения лечения составляет 3,8%. В настоящее время нет данных об отдаленных результатах лечения, эти данные планируется получить в дальнейших исследованиях [23].

Применение интерферона и цитостатиков. С. White и соавт. впервые применили интерферон-α с целью подавления ангиогенеза при лечении гемангиом [73]. Механизм действия интерферона-α до конца не изучен, однако установлено, что он оказывает влияние на эндотелиоциты, подавляя их пролиферацию, кроме того он ингибирует синтез стимуляторов ангиогенеза, таких как фактор роста фибробластов-β [38, 55].

Согласно данным J. Greinwald и соавт., в 58% случаев применения интерферона удается достигнуть уменьшения объема опухоли, в 15% случаев положительной динамики при введении интерферона не наблюдалось [37].

Большая часть детей хорошо переносит терапию интерфероном, а возникающие побочные эффекты имеют временный характер. Примерно у 25% пациентов, прошедших курс лечения интерфероном, отмечаются различные неврологические отклонения. Кроме того, часто возникает лихорадка в первые дни терапии и умеренное повышение уровней печеночных ферментов [19]. У грудных детей интерферон вызывает задержку моторного развития и тонкой моторики кисти. Самым тяжелым из побочных эффектов является спастический двусторонний паралич [13, 38]. Для лечения гемангиом применяют интерфероны двух типов: интерферон-α2a (Роферон А) и интерферон-α2b (Инtron А). Оба препарата оказывают нейротоксическое действие, которое является дозозависимым.

D. Metry описывает зависимость возникновения нейротоксического эффекта от длительности приема препарата [55]. Существует мнение, что нейротокси-

ческий эффект связан не с применением интерферона, а является реакцией организма на используемые для его хранения консерванты, поскольку данный побочный эффект отсутствовал при применении физиологического раствора [20].

Терапия цитостатиками, в частности, винкристином и циклофосфамидом, направлена на радикальное подавление пролиферации клеток эндотелия и является второй линией терапии детских гемангиом [52]. Препараты оказывают системное действие, с чем связаны возникновение миелосупрессии и иммунодефицита, а также гепатотоксический эффект [40].

Курс лечения заключается во введении 4 доз препарата с недельным интервалом, затем постепенно увеличивают интервал между инъекциями вплоть до получения желаемого эффекта.

В связи с тяжестью побочных эффектов терапия цитостатиками должна применяться только в случаях резистентности гемангиомы к другим методам лечения [28].

Применение глюкокортикостероидов. Первыми и наиболее часто применяемыми препаратами для терапии гемангиом являются кортикостероиды. Первый случай системного применения глюкокортикостероидной терапии описан М. Edgerton в 1967 г. [25]. Возможно несколько путей введения препарата: инъекционное введение непосредственно в опухолевую массу, пероральный прием препарата либо «пульс»-терапия сверхфизиологичными дозами глюкокортикостероидов.

Механизм действия стероидов на рост гемангиомы изучен недостаточно, но предполагается, что он заключается в ингибировании пролиферации эндотелия [41]. При применении стероидов сначала отмечается побледнение опухоли, затем появление на поверхности гемангиомы участков здоровой кожи.

Введение кортикостероидов непосредственно в пораженный участок было предложено в 1979 г. группой исследователей под руководством В. Kushner [49]. Курс лечения составляет 3–4 инъекции с интервалом 5–6 нед. Доза препарата подсчитывается индивидуально с учетом возраста пациента и размера опухоли.

Данная терапия не приводит к тотальной редукции опухоли, а уменьшение размеров более, чем на 50% отмечалось у 47% пациентов, в то время как в 21% случаев эффект применяемой терапии был минимальным или отсутствовал [33, 77].

Локальная терапия позволяет избежать системных побочных эффектов, однако возможно возникновение гипопигментации или некроза века, а также перераспределение подкожной жировой клетчатки лица [17, 71, 72]. Описаны случаи окклюзии глазной артерии и артерий сетчатки после проводимого курса инъекций [50].

Системное пероральное применение кортикостероидов является наиболее распространенным лечением гемангиом [58]. Продолжительность терапии

составляет от 4 до 12 нед, средняя доза колеблется в пределах 2–4 мг/кг/сут. Суточный прием препарата подстраивался под суточный ритм, таким образом, в 6 ч утра ребенок получал 2/3 дозы, а в 9 ч утра — оставшуюся 1/3 дозы. Резкое прекращение приема кортикостероидов вызывает синдром отмены, поэтому дозу препарата снижают постепенно в течение нескольких месяцев [63]. Эффективность системного применения кортикостероидов достигает 84%, однако полной регрессии опухоли в 98% случаев достичь невозможно, и пациент нуждается в дополнительном лечении [2, 9].

Несмотря на высокую эффективность и удобство перорального применения, системная кортикостероидная терапия вызывает серьезные побочные эффекты. Среди них можно выделить изменения характера ребенка, проявляющиеся нервозностью, раздражительностью и бессонницей. Среди системных осложнений отмечаются также «кушингоидное» лицо, множественные язвы желудка, иммуносупрессия, проявляющаяся грибковыми поражениями слизистой оболочки рта и снижением устойчивости к инфекциям, явления остеопороза, а также незначительная задержка роста.

При множественных быстро прогрессирующих гемангиомах возможно применение «пульс»-терапии супрафизиологичными дозами кортикостероидов. Данная схема лечения обеспечивает быстрое достижение результата, но сопровождается выраженными кратковременными побочными эффектами. Среди них отмечаются кратковременные психозы, изменение сознания, дезориентация и нарушение сна. Среди поведенческих реакций встречаются повышение систолического АД, головокружение, тошнота, рвота, зуд, эпизоды абдоминальной боли и остеопороз, также возможно формирование характерного внешнего вида [60].

Продолжительность «пульс»-терапии составляет 3 дня. Она заключается во внутривенном введении метилпреднизолона в дозе 30 мг/кг. По окончании курса сверхдозовой терапии назначается пероральный прием стероидов. При оценке результатов терапии выявляется, что в 30% случаев результат положительный и дополнительная терапия не требуется, в 30% случаев не наблюдается ответа опухоли на терапию, а в 40% случаев результат недостаточен и требуется дополнительное лечение для достижения хорошего эстетического эффекта [63].

Пероральный прием кортикостероидов предпочтительнее «пульс»-терапии ввиду своей физиологичности и более успешных результатов. «Пульс»-терапия может быть применена в случаях, когда необходим быстрый эффект, например, при гемангиоме века с нарушением зрительной оси.

Возможности лучевой терапии при лечении гемангиом. Лучевая терапия применяется для лечения обширных гемангиом, локализующихся в коже и мягких тканях и резистентных к терапии кортикостероидами [70].

Суммарная доза лучевой терапии гемангиом составляет от 7,5 до 18,5 Гр, разделенная на 16 фракций [22, 70]. По данным W. Duncan, у малой части пациентов отмечается незначительная тромбоцитопения [21]. Основываясь на этих данных, доза лучевой терапии для пациентов с синдромом Меритта — Касабаха должна быть значительно снижена и не должна превышать 10 Гр. В некоторых случаях такая низкодозовая терапия недостаточна, и пациент нуждается в повторном курсе облучения либо изменении тактики лечения [59]. При определении дозы лучевой терапии следует учитывать, что ионизирующее воздействие может вызвать задержку роста и развития ребенка [65]. Таким образом, предпочтительно использование минимальных терапевтических доз ионизирующего излучения, оказывающих симптоматическое воздействие.

В зарубежной литературе прослеживается негативное отношение к лучевой терапии гемангиом орбитальной и параорбитальной областей у детей раннего возраста. Данное отношение к методу сформировалось из-за развития тяжелых постлучевых осложнений, таких как выраженный фиброз и нарушение пигментации кожных покровов, приводящих к неудовлетворительному косметическому эффекту. Возникновение таких нежелательных эффектов можно связать с применением высокоэнергетических источников излучения, высоких доз излучения, а также несовершенных программ фракционирования [11].

Ранее предполагалось, что лучевая терапия оказывает только разрушающее действие на ткань гемангиомы. Современный подход к лучевой терапии доброкачественных сосудистых новообразований предполагает, что ионизирующее излучение индуцирует инволюцию гемангиом, не способных к спонтанной регрессии, и значительно ускоряет этот процесс. Понимание данного механизма позволило уйти от высокодозного излучения в лучевой терапии детских гемангиом.

В современной практике наиболее применимым методом лучевого лечения детских гемангиом является короткодистанционная рентгенотерапия. Данная методика позволяет наиболее полно варьировать глубину проникновения излучения, что открывает дополнительные возможности при глубокой локализации опухолевых масс, а также снижает риск облучения интактных тканей [4].

При определении курса терапии придерживаются тактики уменьшения суммарной дозы до 7,5–8 Гр для пациентов 1-го года жизни, а для детей старшего возраста суммарная доза может достигать 10–12 Гр. При этом разовая доза не должна превышать 1,7 Гр. Кроме того, необходимо фракционирование с интервалами между фракциями, достигающими 3 мес. Побледнение и уплощение гемангиомы свидетельствуют о необратимой регрессии опухоли и могут служить показанием к прекращению лучевой терапии.

После лечения необходимо наблюдать за такими пациентами. В большинстве случаев небольшие остатки гемангиом полностью исчезают в течение 3 лет [2, 61].

Защита глазного яблока является обязательным условием проведения короткодистанционной рентгенотерапии гемангиом орбитальной и параорбитальной областей. Для этой цели применяются свинцовые протезы Балтина — Свердлова, вводимые в конъюнктивальную полость под веки [4].

Результаты лечения можно оценить через 1–1,5 мес, когда стихнет воспалительная реакция и произойдет отторжение некротических тканей. Положительная динамика наблюдалась во всех случаях применения лучевой терапии. Полная редукция гемангиомы отмечалась в 97% случаев, эффективность лечения простых гемангиом составила 100%, комплексных и кавернозных — 95%. Удовлетворительный результат, устраивавший родителей и детей, отмечен в 93% случаев. Иногда на месте гемангиомы возникали участки «морщинистой» кожи, образовавшиеся в результате избытка мягких тканей после спадания запустевших сосудов уменьшающейся опухоли. В единичных случаях наблюдаются нарушения пигментации кожи, частичное или полное отсутствие ресниц, деформация бровей и век, что более характерно для высокодозной лучевой терапии, не применяемой в современной практике.

Результаты лечения существенно зависят от характеристик гемангиомы: размера, подкожного или поверхностного расположения, наличия изъязвлений и очагов некроза. Кроме того, на результаты лучевого лечения оказывает влияние проведенное ранее лечение. Так, в случае предшествующего хирургического лечения регрессия опухоли при применении лучевой терапии оказывается менее активной, чем в случае изолированной лучевой терапии. Наиболее благоприятные косметические результаты отмечаются при подкожном росте гемангиомы. Грубые рубцы формируются в случаях выраженного некротического распада в опухоли. Кроме того, косметические дефекты чаще отмечались у пациентов, ранее подвергшихся хирургическому, криодеструкционному или склерозирующему лечению, которое не привело к регрессии гемангиомы [4].

В своих исследованиях Е.Л. Подляшук и соавт. [4] отмечают, что возможным фактором возникновения изъязвлений поверхности гемангиомы является предшествующее хирургическое или деструкционное лечение. При лечении данного осложнения применяются снижение разовой дозы до 0,4 Гр и противовоспалительное мазовое лечение, обладающее обезболивающим и антисептическим эффектом.

В последнем десятилетии произошла значительная модернизация методик лучевой терапии. М. Kim и X. Liu вместе с коллегами описывают практику применения стереотаксической лучевой терапии и гамма-ножа для лечения небольших гемангиом сложной анатомической локализации.

Суммарная доза составила 15 Гр. Уменьшение размера опухоли наблюдалось в 85% случаев, не было отмечено признаков прогрессии опухоли в течение 1 года наблюдения [48, 53].

Комбинированное лечение гемангиом орбитальной и параорбитальной областей при помощи кортикостероидов и лучевой терапии. Изолированное применение кортикостероидов, лучевое или хирургическое лечение не могут являться методом выбора при лечении детских гемангиом. М. El-Dessouky и соавт. [24] указывают на снижение смертности на 2,5% и улучшение показателей редукции опухоли у детей, получавших комбинированную лучевую и кортикостероидную терапию. Комбинированная рентгенотерапия и кортикостероидная терапия проводится за 1–4 курса в течение 4–6 нед. Средняя дозировка преднизолона составляет 5 мг/кг/сут. Применение преднизолонотерапии позволяет отложить начало рентгенотерапии, а также снизить разовую фракцию до 0,5–0,75 Гр, что уменьшает общую лучевую нагрузку на организм ребенка, тем самым снижая риск развития постлучевых изменений тканей и нарушения развития костей. Однако данная методика не может оградить пациента от побочных эффектов применения кортикостероидов.

Показанием к проведению комбинированной терапии являются обширные гемангиомы лица с поражением века (20% от общего количества пациентов), а также ретробульбарные гемангиомы и опухоли, локализующиеся в области стенки глазницы (15% от общего количества пациентов).

Основной целью лечения данных гемангиом, помимо устранения косметического дефекта, являются восстановление и сохранение зрительной функции, что требует максимально щадящего в отношении глаза и века лечения. Данные осложненные гемангиомы нуждаются в наиболее раннем начале рентгенотерапии, многопольности облучения, а также использовании в ряде случаев среднежесткого и жесткого рентгеновского излучения.

Применение данной радикальной схемы лечения может привести к необратимым последствиям для детского организма, особенно у недоношенных детей. В данной ситуации кортикостероидная терапия сдерживает рост опухоли и позволяет отложить начало лучевой терапии на 2–4 нед, что в ряде случаев позволяет полностью избежать нежелательных последствий применения ионизирующего излучения.

Комбинированная терапия предпочтительна для ведения пациентов с синдромом Меритта — Касабаха, для которого характерны тромбоцитопения, приводящая к частым изъязвлениям и кровотечениям гемангиомы, а также расширение каверн опухоли. Применение кортикостероидной терапии у таких пациентов позволяет снизить лучевую нагрузку, тем самым уменьшить супрессию мегакариоцитарного роста костного мозга [56].

Литература

1. Бровкина А.Ф. Возможности орбитальной хирургии, границы ее безопасности // Вестн. офтальмологии. 1989. Т. 105. N 3. С. 40–43.
2. Бурдянская Е.И. Рентгенотерапия гемангиом орбитальной области у детей // Всес. симп. по детской хирургии. М., 1987. С. 48–52.
3. Буторина А.В. Современное лечение гемангиом у детей // Лечащий врач. 1999. Т. 5. С. 61–64.
4. Подляцук Е.Л., Буторина А.В., Шафранов В.В. и др. Лучевая терапия гемангиом орбитальной области у детей // Передовые технологии медицины на стыке веков. М., 2000. С. 399–402.
5. Achauer B.M. Strawberry hemangioma of infancy: early definitive treatment with argon laser // Plast Reconstr Surg. 1991. N 88. P. 486–489.
6. Asregadoo E.R. Retrobulbar cavernous hemangioma with slowly progressive proptosis // Ann Ophthalmol. 1979. V. 11. P. 375–378.
7. Batta K., Goodyear H.M., Moss C. et al. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood hemangiomas: results of a 1-year analysis // Lancet. 2002. V. 17. N 360. P. 521–527.
8. Batniji R.K., Buckingham E.D., Williams E.F. 3rd. An aesthetic approach to facial hemangiomas // Arch Facial Plast Surg. 2005. V. 7. N 5. P. 301–306.
9. Bennett M.L., Fleischer A.B., Chamlin S.L., Frieden I.J. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation // Arch Dermatol. 2001. V. 137. P. 1208–1213.
10. Berenguer B., Zurakowski D., Mulliken J.B. Sclerotherapy of craniofacial venous malformations: complications and results // Plast Reconstr Surg. 1999. V. 104. N 1. P. 1–11.
11. Bezrukov V.M., Sakvarelidze L.P., Zhibitskaia E.I. Clinical x-ray characteristics of the maxillofacial deformities following radiation treatment of hemangiomas // Stomatologiya (Mosk). 1983. V. 62. N 3. P. 47–49.
12. Cappabianca P., Esposito F., De Divitiis O. Extended endoscopic endonasal approach to the midline skull base: The evolving role of transsphenoidal surgery // Adv Tech Stand Neurosurg. 2008. N 33. P. 151–199.
13. Chang E., Boyd A., Nelson C.C. et al. Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon- α 2b // J Pediatr Hematol Oncol. 1997. N 19. P. 237–244.
14. Chik K.K., Chan H.B., Tan H.Y. Use of propranolol in infantile haemangioma among Chinese children // Hong Kong Med J. 2010. V. 15. N 5. P. 341–346.
15. Cho S., Choi J.H., Sung K.J. et al. Treatment of "Cyrano" angioma with pulsed dye laser // Dermatol Surg. 2001. N 27. P. 670–672.
16. Cogen M.S. Eyelid depigmentation following corticosteroid injection for infantile ocular adnexal hemangioma // J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1989. V. 26. N 1. P. 35–38.
17. Cohen A. Hemangiomas in infancy and childhood // Pediatr Ann. 1978. N 16. P. 17–26.
18. D'Angelo G., Weiner R.I. cAMP-dependent protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation // J Cell Biochem. 1997. V. 67. N 3. P. 353–366.
19. Damas Mateache B., Abelairas Gomez J.M., Albajara Velasco L. et al. Interferon alpha and infantile orbital hemangioma // Arch Soc Esp Oftalmol. 2003. V. 78. N 11. P. 623–629.
20. Deb G., Jenkner A., Donfrancesco A. Spastic diplegia and interferon // J Pediatr. 1999. N 134. P. 382.
21. Duncan W. Giant haemangioma with thrombocytopenia // Clin Radiol. 1964. N 15. P. 224–231.
22. Dutton S.C. Paediatric haemangiomas: the role of radiotherapy // Br J Radiol. 1991. N 64. P. 261–269.
23. El-Essawy R., Abdelbaki S. Nonselective β -blocker propranolol for orbital and periorbital hemangiomas in infants: a new first-line of treatment? // Clin Ophthalmol. 2011. N 5. P. 1639–1644.
24. El-Dessouky M., Azmy A.F., Raine P.A., Young D.G. Kasabach — Merritt syndrome // J Pediatr Surg. 1988. V. 23. N 2. P. 109–111.
25. Edgerton M.T. The treatment of hemangiomas with special reference to the role of steroid therapy // Ann. surg. 1976. V. 183. N 5. P. 517–532.
26. Endo H., Aragane Y., Yamashita Y. et al. The successful treatment of diffuse neonatal hemangiomatosis with a flashlamp pulsed dye laser // Pediatr Dermatol. 2001. V. 18. N 2. P. 146–148.
27. Enjolras O. The current management of vascular birthmarks // Pediatr Dermatol. 1993. N 10. P. 311–333.
28. Enjolras O., Roger G., Tovi M. et al. Vincristine treatment for function — and life-threatening infantile hemangioma // Arch Pediatr. 2004. V. 11. N 2. P. 99–107.
29. Ersoy S. Hemifacial Infantile Hemangioma with Intracranial Extension: A Rare Entity // Pediatr Dermatol. 2005. N 22. P. 309–313.
30. Fishman S.J. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood // Pediatr Clin North Am. 1993. N 40. P. 1177–1200.
31. Gajbhiye V., Chatterjee S., De A. Role of propranolol in hemangiomas // J Indian Assoc Pediatr Surg. 2011. V. 16. N 4. P. 173–174.
32. Garcia R.L. Occlusion amblyopia secondary to a mixed capillary-cavernous hemangioma // J Am Acad Dermatol. 1984. N 10. P. 263–267.
33. Gawrych E., Rajewska J., Juszkievicz P. Intraleisional corticosteroid therapy in infantile hemangiomas // Ann Acad Med Stetin. 2009. V. 55. N 1. P. 15–21.
34. George M.E., Sharma V., Jacobson J. et al. Adverse Effects of Systemic Glucocorticosteroid Therapy in Infants With Hemangiomas // Arch Dermatol. 2004. N 140. P. 963–969.

35. *Goldberg N.S.* Periorbital hemangiomas// *Dermatol Clin.* 1992. N 10. P. 653–661.
36. *Goldman L.* Laser treatment of extensive mixed cavernous and port-wine stains// *Arch Dermatol.* 1977. V. 113. N 4. P. 504–505.
37. *Greinwald J.H., Bonthius D.J., Bauman N.M., Smith R.J.* An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999. N 125. P. 21–27.
38. *Grimal I., Enjolras O., Verret J.L., Ginies J.L.* Effectiveness and dangers of interferon- α in the treatment of severe hemangiomas in infants// *Arch Pediatr.* 2000. N 7. P. 163–167.
39. *Guldbakke K.K., Hultdt-Nyström T., Hanssen H.K., Hoivik F.* Propanolol used in treatment of infantile hemangioma// *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2010. V. 130. N 18. P. 1822–1824.
40. *Haisley-Royster C., Enjolras O., Frieden I.J.* Kasabach–Merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine// *Hematol Oncol.* 2002. V. 24. N 6. P. 459–462.
41. *Hasan Q., Gush J., Peters S.G., Davis P.F.* Steroid therapy of a proliferating hemangioma: histochemical and molecular changes// *Pediatrics.* 2000. N 105. P. 117–120.
42. *Hohenleutner S., Landthaler M., Hohenleutner U.* Long-term results in the treatment of childhood hemangioma with flashlamp–pumped pulsed dye laser: an evaluation of 617 cases// *Laser Surg Med.* 2001. N 28. P. 273–277.
43. *Hohenleutner U., Wlotzke U., Landthaler M.* Epidermal damage and limited coagulation depth with the flashlamp–pumped pulsed dye laser: a histochemical study// *J Invest Dermatol.* 1995. N 104. P. 798–802.
44. *Jean-Loïc M.* Treatment of hemangiomas with 595 nm pulsed dye laser dermabeam// *European Journ of Dermatology.* 2003. V. 13. N 2. P. 136–141.
45. *Karaki M., Mori N.* Removal of an orbital apex hemangioma using an endoscopic transtentorial approach: Technical note// *Neurosurgery.* 2006. N 59. P. 159–160.
46. *Kassam A., Mintz A., Gardner P., Carrau R.L.* Expanded endonasal approach: the rostrocaudal axis. Part I. Crista galli to the sella turcica// *Neurosurg Focus.* 2005. V. 19. N 1. E3.
47. *Kennedy R.E.* Arterial embolization of orbital hemangiomas// *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1978. N 76. P. 266–277.
48. *Kim M.S., Kim J.H., Kim Y.D., Lee J.I.* Gamma knife radiosurgery for orbital tumors// *Clin Neurol Neurosurg.* 2008. V. 110. N 10. P. 1003–1007.
49. *Kushner B.J.* Local steroid therapy in adnexal hemangioma// *Ann Ophthalmol.* 1979. V. 11. N 7. P. 1005–1009.
50. *Kushner B.J.* Bilateral retinal embolization associated with intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma of infancy// *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1993. V. 30. N 6. P. 397–399.
51. *Léauté-Labrèze C., Hubiche T., Boralevi F. et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy// *N Engl J Med.* 2008. V. 358. N 24. P. 2649–2651.
52. *Léauté-Labrèze C.* Infantile hemangioma// *Presse Med.* 2010. V. 39. N 4. P. 499–510.
53. *Liu X., Zhang Y., Liu D., Song G.* Gamma Knife surgery in patients harboring orbital cavernous hemangiomas that were diagnosed on the basis of imaging findings// *J Neurosurg.* 2010. N 113. P. 39–43.
54. *Locatelli M., Guastella C., Sergio M. et al.* Endoscopic endonasal removal of a cavernous hemangioma of the orbital apex// *Surg Neurol Int.* 2011. P. 2–58.
55. *Metry D.W.* Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do// *Arch Dermatol.* 2000. N 136. P. 905–914.
56. *Miller J.G.* Long term follow-up of a case of Kasabach–Merritt syndrome successfully treated with radiotherapy and corticosteroids// *Br J Plast Surg.* 1992. V. 45. N 7. P. 559–561.
57. *Mullins J.B., Branham G.H., Thomas J.R.* Complications of the transconjunctival approach: a review of 400 cases// *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997. N 123. P. 385–388.
58. *Nguyen J., Fay A.* Pharmacologic therapy for periorcular infantile hemangiomas: a review of the literature// *Semin Ophthalmol.* 2009. V. 24. N 3. P. 178–184.
59. *Ogino I., Kobayashi S., Aida N. et al.* Radiation therapy for life- or function-threatening infant hemangioma// *Radiology.* 2001. N 218. P. 834–839.
60. *Ozsoylu S.* Megadose methylprednisolone for diffuse infantile haemangiomatosis// *Eur J Pediatr.* 1992. V. 151. N 5. P. 389.
61. *Plesner-Rasmussen H., Goldschmidt E.* Capillary haemangiomas of the eyelids and orbit// *Acta Ophthalmol.* 1983. N 61. P. 645–654.
62. *Poetke M., Bertien H.P.* Flashlamp–pumped pulsed dye laser for hemangiomas in infancy (treatment of superficial versus mixed hemangiomas// *Arch Dermatol.* 2000. N 136. P. 628–632.
63. *Pope E., Krafchik B., Macarthur C.* Oral Versus High–Dose Pulse Corticosteroids for Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized, Controlled Trial// *Pediatrics.* 2007. V. 119. N 6. P. 1239–1247.
64. *Powell J.* Update on hemangiomas and vascular malformations// *Curr Opin Pediatr.* 1999. V. 11. N 5. P. 457–463.
65. *Probert J.C.* The effects of radiation therapy on bone growth// *Radiology.* 1975. N 114. P. 155–162.
66. *Ritter E.J.* The chicken comb and wattle as an experimental model for the therapy of hemangiomas. Preliminary laser studies// *Life Sci.* 1966. V. 5. N 20. P. 1903–1910.
67. *Schick U., Hassler W.* Surgical treatment of orbital cavernomas// *Surg Neurol.* 2003. N 60. P. 234–244.
68. *Shyu K.G., Wang B.W., Fang W.J., Chang H.* Carvedilol prevents cardiac hypertrophy and overexpression of hypoxia-inducible factor–1 and vascular endothelial growth factor in pressure–overloaded rat heart// *J Biomed Sci.* 2005. V. 12. N 2. P. 409–420.
69. *Stamm A.J., Nogueira J.F.* Orbital cavernous hemangioma: Transnasal endoscopic management// *Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2009. V. 141. P. 794–795.
70. *Stringel G.* Giant hemangioma in the newborn and infant: complications and management// *Clin Pediatr.* 1984. N 23. P. 498–502.
71. *Sutula F.C.* Eyelid necrosis following intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma// *Ophthalmic Surg.* 1987. V. 18. N 2. P. 103–105.
72. *Townshend L.M.* Linear subcutaneous fat atrophy after a single corticosteroid injection for ocular adnexal hemangioma// *Am J Ophthalmol.* 1990. V. 109. N 1. P. 102–103.
73. *White C.W., Crouch E.C., Wilson H., Fan L.L.* Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-2a// *N Engl J Med.* 1989. N 320. P. 1197–1200.
74. *Winter H., Sterry W.* Sclerotherapy for treatment of hemangiomas// *Dermatol Surg.* 2000. V. 26. N 2. P. 105–108.
75. *Wysong C., Bradley H., Mayosi B. et al.* Beta-blockers for hypertension// *Cochrane Database Syst Rev.* 2007. N 1. P. CD002003.
76. *Yan J.* Cavernous hemangioma of the orbit: analysis of 214 cases// *Orbit.* 2004. N 23. P. 33–40.
77. *Zeng X.H., Zhang J.G., Zhang Z.K. et al.* Diagnosis and management of 49 cases of hemangiomas in infants and children// *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2010. V. 40. N 3. P. 187–190.

The main patterns of treatment of orbitally and paraorbitally localized hemangiomas in children

S.G. Berezhnova

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

The literary review focuses on different methods of treatment of hemangiomas of orbital and paraorbital localization in children. Basic indications for treatment and risk of recurrence and complications associated with the use of individual techniques are discussed.

Key words: hemangioma, children, orbit, local destruction, propranolol, glucocorticosteroids, cytostatics, interferon, radiation therapy, endovascular occlusion.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:96–102

Травматическая оптическая нейропатия

Р.А. Гундорова, Т.Н. Киселева, А.Н. Бедретдинов

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

Обзор литературы посвящен вопросам патофизиологии, ранней диагностики и лечения травматической оптической нейропатии (ТОН). Помимо методов нейровизуализации и зрительных вызванных потенциалов (ЗВП), существенную роль в диагностике травматических поражений зрительного нерва приобретают доплеровские методы исследования регионарного глазного кровотока. Представлены данные крупных эпидемиологических исследований об эффективности применения хирургической декомпрессии зрительного нерва и глюкокортикоидов в лечении пациентов с ТОН. Рассматриваются перспективы использования нейпротекторов при этой патологии.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, закрытая травма глаза, зрительный нерв, травматическая оптическая нейропатия.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:103–106

По данным разных авторов, повреждения зрительного нерва (ЗН) встречаются в 0,5–5% случаев черепно-мозговой травмы [3]. При сочетанной глазнично-лицевой и черепно-мозговой травме с переломами верхней стенки орбиты и канала ЗН травматическое повреждение ЗН возникает в 11% случаев, из них стойкая потеря зрения в 50% случаев [2, 11, 17, 25, 27, 28, 31, 32].

Сложность диагностики травматических повреждений орбиты и ЗН обусловлена, с одной стороны, недоступностью орбиты для осмотра и ограниченными возможностями инструментальных методов исследования, с другой стороны — однотипностью клинических проявлений при различных поражениях орбиты и ЗН, а также сложностью дифференциальной диагностики с внутричерепными повреждениями и повреждениями зрительного пути [1, 8].

В большинстве случаев диагноз травматической оптической нейропатии (ТОН) устанавливают с опозданием, поскольку основным симптом заболевания — снижение зрения — может появиться лишь через 1–2 мес после травмы [17, 24]. Патогенез этого заболевания на сегодняшний день остается до конца неизученным.

Патофизиология. Особенности анатомического строения области повреждения ЗН играют решающую роль в понимании механизма его травмы. Известно, что топографически ЗН состоит из 4 отделов: внутриглазной, внутриорбитальный, внутриканальцевый и внутричерепной [31, 32]. Поражение ЗН проксимальнее входа в его толщу центральной

артерии сетчатки, как правило, сопровождается нарушением кровообращения в сетчатке. Частичный или полный отрыв ЗН от глазного яблока вызывает мгновенную слепоту, на глазном дне появляются массивные кровоизлияния вокруг диска ЗН [17, 25]. Оболочки ЗН имеют прочную связь с каналом ЗН, который представляет собой замкнутое и слишком узкое пространство для отека или кровоизлияния [17]. Кровооснабжение ЗН в канале осуществляется за счет сосудов мягкой мозговой оболочки, пережатие или ущемление нерва в этой области может вызвать синдром сдавления и ишемию ЗН [24]. Патофизиологические механизмы ТОН в позднем периоде травмы изучены в меньшей степени.

Большинство авторов выделяют два основных механизма ТОН: прямой и непрямой. Первый имеет место при переломах лицевого черепа в случаях полного или частичного отрыва ЗН, кровоизлияния в орбиту и орбитальной эмфиземы. При непрямом механизме, встречающемся чаще, сила удара на ЗН направлена через вершину орбиты и канал ЗН [8, 24]. Травмы скуловой и лобной области могут вызвать травматическое повреждение ЗН непосредственно в зрительном отверстии [22].

Ряд авторов предлагают выделять ранние и поздние посттравматические изменения ЗН [21, 31, 32]. К ранним изменениям относится ишемия, являющаяся ответной реакцией микроциркуляторного русла на механическое растяжение и микроразрывы нервных волокон ЗН, которые приводят к необратимой дегенерации ганглиозных клеток сетчатки [25, 31, 32].

Поздние изменения возникают уже в качестве реакции на предшествовавшие травматические изменения [7, 25]. Ишемическое и/или механическое повреждение вызывает отек внутриканальцевой части ЗН, вследствие которого нарастает ишемия тканей ЗН и возникает порочный круг, приводящий в итоге к гибели ганглиозных клеток сетчатки [27]. В результате такого механизма нарушение зрения может появиться как позднее осложнение у 10% пациентов. Повреждение аксонов ЗН при прямом или опосредованном воздействии приводит к нисходящей нейропатии, достигающей наибольшей степени выраженности в период с 14-го до 21-го дня после травмы [13, 26]. В настоящее время предложены разные способы замедления гибели ганглиозных клеток вследствие травматического повреждения ЗН [4].

Диагностика. Тяжелые сопутствующие травматические повреждения, а также нарушения сознания разной степени выраженности у пациентов с ТОН — важные факторы, приводящие к поздней диагностике этого заболевания.

Характерными симптомами ТОН являются снижение остроты зрения, нарушение цветоощущения и изменение полей зрения. В большинстве случаев острота зрения на травмированном глазу может быть 0,05 и ниже [25]. Один из самых частых симптомов ТОН — изменение полей зрения. В случае частичного отрыва ЗН от глазного яблока, как правило, имеется четкая взаимосвязь между зоной отрыва и изменением соответствующей области поля зрения. В половине таких случаев наблюдается сужение нижней границы поля зрения с относительной скотомой в центральных и верхних отделах. По данным М. Maegle [17], часто встречается концентрическое сужение поля зрения с центральными и парацентрными скотомами. Приводятся клинические случаи спонтанного временного улучшения зрения после травмы и подчеркивается необходимость регистрации времени травмы и обследования пациента [25, 26].

Одним из наиболее высокоинформативных методов диагностики ТОН многие авторы считают метод регистрации зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) [17, 25]. Метод ЗВП также полезен для оценки восстановления функций ЗН в динамике заболевания и в случаях, когда другие диагностические методы исследования малоинформативны [17].

Основными методами нейровизуализации в диагностике ТОН являются компьютерная томография (КТ) и магнито-резонансная томография (МРТ), позволяющие обнаружить различные патологические изменения ЗН и окружающих тканей. Проведение КТ позволяет получить данные о наличии и характере переломов канала ЗН и стенок орбиты, наличии и топографии инородных тел и дислоцированных отломков костей, а также исключить эмфизему орбиты. Данная методика высокоинформативна при решении вопроса о необходимости интракраниального вмешательства со вскрытием канала и декомпрессией

ЗН [25, 30]. Однако на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о взаимосвязи между степенью снижения остроты зрения и наличием или отсутствием перелома канала ЗН [17, 22].

МРТ позволяет оценить характер повреждений мягких тканей орбиты. С помощью этого метода измеряют диаметр ЗН, определяют наличие отека, патологических изменений оболочек ЗН, объемных посттравматических образований, субпериостального кровоизлияния или ретробульбарной гематомы, их воздействие на ЗН и другие структуры орбиты.

Важную роль в диагностике ТОН играет ультразвуковое исследование в режиме «серой шкалы» для оценки состояния бульбарной и ретробульбарной частей ЗН и окружающих его мягких тканей, особенно при наличии в орбите рентгенонегативных инородных тел [22].

Учитывая, что одним из основных звеньев патогенеза ТОН является локальное нарушение кровотока, исследование состояния гемодинамики в сосудах глаза и орбиты методом цветового доплеровского картирования (ЦДК) приобретает огромное значение [5, 10].

Лечение. В настоящее время эффективных способов лечения ТОН не существует. Выбор тактики лечения этого заболевания до сих пор остается спорным вопросом. Существуют 4 основных метода лечения ТОН: консервативная терапия, применение глюкокортикостероидов (ГКС), хирургическая декомпрессия ЗН и комбинация двух последних методов. Использование ГКС получило наибольшее распространение в 80-е годы прошлого столетия после публикаций, посвященных травматическому повреждению спинного мозга [17, 27, 29]. Авторы проводили сравнительную оценку терапии метилпреднизолоном, налоксоном и плацебо в первые 8 ч после травмы позвоночника. У пациентов, получавших ГКС, наблюдались улучшение двигательных и чувствительных функций, уменьшение выраженности локального отека мягких тканей, устранение спазма мелких сосудов в области повреждения. По мнению большинства авторов, данный эффект обусловлен свойством ГКС стабилизировать микроциркуляцию и обмен кальция, что в свою очередь приводит к улучшению мозгового кровообращения и уменьшению гибели нейронов [6, 17, 24, 25, 31, 32].

Однако, согласно данным мультицентрового рандомизированного исследования CRASH (Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury) рекомендовано с осторожностью применять ГКС у пациентов с переломами черепа и травматическим поражением головного мозга [14]. По результатам CRASH исследования был установлен высокий риск развития посттравматических осложнений вплоть до смертельных исходов у пациентов, получавших высокие дозы ГКС. Этот факт необходимо принимать во внимание при выборе тактики лечения пациентов с ТОН после обширных повреждений

головного мозга и переломов костей черепа. Причины увеличения смертности пациентов, принимавших высокие дозы ГКС, на сегодняшний день остаются до конца неясными [31, 32].

Другое направление в лечении ТОН — ранняя хирургическая декомпрессия ЗН. В литературе отсутствуют данные об отдаленных результатах этого лечения, что может быть связано как с многообразием самих механизмов повреждения, так и вариантов хирургических вмешательств [17, 24, 25]. Некоторые авторы предлагают проводить хирургическое лечение лишь при тяжелых переломах костей черепа с повреждением ЗН, за исключением случаев повреждения волокон ЗН костными фрагментами, приводящего к необратимым изменениям [31, 32].

На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные об эффективности использования ГКС в дополнение к стандартной консервативной терапии ТОН. По данным N. Wu и соавт. [28], применение консервативной терапии при травматическом повреждении ЗН без использования ГКС и хирургических вмешательств имеет благоприятный исход у 30% взрослых и 40% детей.

Анализ результатов изучения основных вопросов патофизиологии, диагностики и лечения ТОН представляет значительные трудности ввиду многообразия травм, сроков и методов диагностики и лечения, а также методов отбора групп больных и регистрации данных. Международное Исследование Травмы Зрительного Нерва (The International Optic Nerve Trauma Study — IONTS) — одно из самых крупных и достоверных клинических исследований, включающее результаты обследования 133 пациентов из 16 стран мира [16]. В IONTS все пациенты с травматическим повреждением ЗН были распределены на 3 группы. В 1-ю группу были включены пациенты, получающие ГКС; во 2-ю группу — пациенты после хирургического лечения; в 3-ю контрольную группу вошли пациенты, получающие поддерживающую консервативную терапию. По данным IONTS, повышение остроты зрения наблюдалось у 52% пациентов 1-й группы, у 32% пациентов 2-й группы и у 57% пациентов группы контроля. Достоверных корреляций между сроками начала лечения, дозировкой ГКС и улучшением зрительных функций не установлено [24]. В результате был сделан вывод, что ни один из представленных методов не является стандартом лечения пациентов с ТОН [25].

Учитывая отсутствие стандартных методов лечения ТОН, K. Steinsapir и R. Goldberg [25] разработали и предложили свою тактику ведения этих пациентов. По мнению авторов, не следует выполнять декомпрессию ЗН пациентам после черепно-мозговой травмы, находящимся в бессознательном состоянии. Каждые 6 ч в течение первых 2 сут после травмы рекомендуется внутривенное введение 250 мг метилпреднизолона, при этом доза и схема введения препарата могут меняться. Авторы вы-

сказывают предположение о нецелесообразности применения ГКС, если с момента травмы прошло более 8 ч.

Нейропротекция — наиболее современное и перспективное направление в лечении ТОН, влияющее на посттравматическую регенерацию нервных волокон. С этой целью проводятся исследования действия гипотермии, прогестерона, такролимуса (FK506), кристаллина, ингибиторов глутамата, изучение свойств цилиарного нейротрофического фактора, а также влияния различных трансплантатов. В эксперименте на животных M. Marek и соавт. [18] показали нейропротекторный эффект гипотермии поврежденных тканей ЗН после его травматического растяжения. В результате этого исследования получено статистически достоверное уменьшение гибели аксонов ЗН при использовании гипотермии в течение 2 нед после травмы. Нейропротективное действие прогестерона продемонстрировано в исследовании на небольшой группе животных с различными моделями травм ЗН.

Показано, что такролимус (FK506) — мощный иммуносупрессивный препарат, относящийся к группе природных макролидов и используемый в трансплантологии, обладает хорошим восстановительным эффектом на ткани ЗН. Основное протективное действие FK506 заключается в его способности препятствовать потере миелина при повреждении аксонов ЗН [23]. В эксперименте на крысах установлено, что кристаллин обладает противовоспалительными свойствами, которые могут быть использованы при нейропротекции. Были доказаны также нейропротективные свойства ингибиторов глутамата [27].

Гибель нейронов ЗН при травматическом повреждении частично может быть связана с потерей ретроградной поставки трофических факторов. Исходя из этого, M. Agudo и соавт. [4] предлагают использовать для восстановления ЗН факторы роста. Показано, что мозговой нейротрофический фактор (Brain-derived neurotrophic factor — BDNF) способствует поддержанию трофики существующих нейронов, а также стимулирует рост и развитие новых [9, 12, 27]. Цилиарный нейротрофический фактор (Ciliary neurotrophic factor — CNTF) играет не меньшую роль в поддержании и восстановлении клеток ЗН [15, 19, 20].

Ряд авторов отмечают важную роль оксида азота и фактора некроза опухолей (TNF) в восстановлении нервной ткани [4, 26]. Оксид азота влияет на экспрессию белков, участвующих в процессах апоптоза. Так, его использование при повреждении аксонов ЗН способствует снижению гибели клеток и замедлению процессов ретроградной дегенерации ЗН. TNF является одним из важнейших цитокинов, индуцирующих апоптоз клеток, поэтому перспективным направлением остается изучение применения ингибиторов рецепторов TNF в тканях ЗН [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество исследований, вопросы эффективной диагностики и лечения ТОН на сегодняшний день остаются дискуссионными. Обзор большинства публикаций, касающихся лечения ТОН, в том числе таких крупных исследований, как CRASH и IONTG, не дает ответа на вопрос об эффективности применения ГКС и/или хирургической декомпрессии ЗН при этой патологии. По данным этих исследований, системная терапия ГКС дает аналогичные результаты восстановления зрительных функций по сравнению с другими методами лечения, а в некоторых случаях может даже ухудшить состояние пациента, особенно при применении высоких доз препарата. Проблемы ранней диагностики и эффективной терапии ТОН нуждаются в дальнейшем углубленном изучении. В последнее время появились публикации, посвященные применению доплеровских методов исследования в диагностике ТОН. Многообещающие перспективы открывают работы по использованию различных нейропротекторов в лечении травматического повреждения ЗН.

Литература

1. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. М.: Медицина, 1993. 240 с.
2. Волков В.В., Сухихина Л.Б., Устинова Е.И. Глаукома, преглаукома, офтальмогипертензия. М.: Медицина. 1985. 216 с.
3. Еолчийн С.А. Черепно-мозговая травма, сопровождающаяся повреждением зрительного нерва. Дис. ...канд. мед. наук. М., 1996. 260 с.
4. Agudo M., Perez-Martin M., Loongren U. et al. Time course profiling of the retinal transcriptome after optic nerve transection and optic nerve crush// Molec. Vision. 2008. V. 14. P. 1050–1063.
5. Alp M.N. Color Doppler examination of early and late orbital hemodynamic changes in eyes with eyelid edema due to blunt trauma//Acta Ophthalmol Scan. 2006. V. 84. N 2. P. 242–245.
6. Carta A., Ferrigno L., Leaci R. et al. Long-term outcome after conservative treatment of indirect traumatic optic neuropathy // Eur J Ophthalmol. 2006. V. 16. N 6. P. 847–850.
7. Carta A., Ferrigno L., Salvo M. et al. Visual prognosis after indirect traumatic optic neuropathy // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003. V. 74. N 2. P. 246–248.
8. Carter K.D., Nerad J.A. Fluctuating Visual Loss Secondary to Orbital Emphysema // Am. J. Ophthalmol. 1987. V. 104. N 6. P. 664–665.
9. Chen H., Weber A. BDNF enhances retinal ganglion cell survival in cats with optic nerve damage // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001. V. 42. P. 966–974.
10. Cohen L.H., Eidelman M.E., Kaufman I. Traumatic central retinal artery occlusion: diagnosis by Color Doppler imaging // J Ultrasound Med. 1993. V. 12. P. 411–413.

11. De Witt D., Kistler P., Miller G. et al. NMR-neuropathologie correlación in stroke // Stroke. 1987. V. 18. P. 342–351.
12. Di Polo A., Aigner L., Dunn R. et al. Prolonged delivery of brain-derived neurotrophic factor by adenovirus-infected Muller cells temporarily rescues injured retinal ganglion cells // Proc Natl Acad Sci USA. 1998. V. 95. P. 3978–3983.
13. Dravtman-Storobinsky O., Hasanreisoglu M., Offen D. et al. Progressive damage along the optic nerve following induction of crush injury or rodent anterior ischemic optic neuropathy in transgenic mice//Molec Vision. 2008. V. 14. P. 2171 – 2179.
14. Edwards P., Arango M., Balica L. et al. Final results of MRC CRASH: a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes as 6 months // Lancet. 2005. V. 365. P. 1957–1959.
15. Garcia D.M., Koke J.R. Astrocytes as gate-keepers in optic nerve regeneration: a minireview// Comp Biol and Physiol. 2009. V. 152. P. 135–138.
16. Levin L., Beck R., Joseph M. et al. IONTSG. The treatment of traumatic optic neuropathy: the International Optic Nerve Trauma Study // Ophthalmology. 1999. V. 106. P. 1268–1277.
17. Maegele M. Reversal of isolated unilateral optic nerve edema with concomitant visual impairment following blunt trauma: a case report // J Med Case Reports. 2008. V. 2. P. 50.
18. Marek M., Matthews B.T., Lampe J.W. et al. Immediate short-duration hypothermia provides long-term protection in an in vivo model of traumatic axonal injury // Exp Neuro. 2009. V. 215. P. 119–127.
19. Miotke J., MacLennan A., Meyer R. Immunohistochemical localization of CNTFRalpha in adult mouse retina and optic nerve following intraorbital nerve crush: evidence for the axonal loss of a trophic factor receptor after injury // J Comp Neurol. 2007. V. 500. P. 384–400.
20. Muller A., Hawk T., Fischer D. Astrocyte-derived CNTF switches mature RGCs to a regenerative state following inflammatory stimulation// Brain. 2007. V. 130. P. 3308–3320.
21. Ott I., Schwager K., Hagen R., Baier G. Traumatic optic neuropathy: a review of the literature in the light of personal experiences // Laryngorhinootologie. 2010. V. 11. P. 647–652.
22. Robillard B.G., Sires B.S., Pinczower E.F. Optic nerve size in traumatic optic neuropathy// J Craniomaxillofac Trauma. 1998. V. 4. P. 13–16.
23. Sarikcioglu L., Demir N., Akar Y., Demirtop A. Effect of intrathecal FK506 administration on intraorbital optic nerve crush, and ultrastructural study// Can J Ophthalmol. 2009. V. 44. P. 427–430.
24. Sarkies N. Traumatic optic neuropathy // Eye. 2004. V. 18. P. 1122–1125.
25. Steinsapir K., Goldberg R. Traumatic optic neuropathy: a critical update. Comprehensive Ophthalmol Update. 2005. V. 1. P. 1–14.
26. Tezel G., Yang X., Yang J., Wax M. Role of tumor necrosis factor receptor-1 in the death of retinal ganglion cells following optic nerve crush injury in mice // Brain Res. 2004. V. 996. P. 202–212.
27. Warner N., Eggenberger E. Traumatic optic neuropathy: a review of the current literature// Curr Opin Ophthalmol. 2010. V. 2. N 6. P. 459–462.
28. Wu N., Yin Z.Q., Wang Y. Traumatic optic neuropathy therapy: an update of clinical experimental studies// J Int Med Research. 2008. V. 36. P. 883–889.
29. Wyllie A.M., McLeod D., Cullen J.F. Traumatic ischaemic optic neuropathy // Brit J Ophthalmol. 1972. V. 56. P. 851–853.
30. Young W., Bracken M.B. The Second National Acute Spinal Cord Injury Study // J Neurotrauma. 1992. V. 1. P. 397–405.
31. Yu-Wai-Man P., Griffiths P.G. Steroids for traumatic optic neuropathy (Review) // Coch Collab. 2009. V. 1. P. 1–16.
32. Yu-Wai-Man P., Griffiths P.G. Surgery for traumatic optic neuropathy (Review) // Coch Collab. 2009. V. 1. P. 15–28.

Traumatic Optic Neuropathy

R.A. Gundorova, T.N. Kiseleva, A.N. Bedretdinov

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
anbedretdinov@gmail.com

The literary review is devoted to issues of pathophysiology, early diagnosis and treatment of traumatic optic neuropathy (TON). Apart from the methods of neurovisualization and the visual evoked potential test, color Doppler ultrasound tests of local ocular blood flow take an important part in the diagnostic of traumatic damage of the optic nerve. The review presents the data of large-scale epidemiological studies into the effectiveness of optic nerve decompression and glucocorticosteroids in the treatment of patients with TON. Prospects of using neuroprotectors in the treatment of this pathology are considered.

Key words: craniocerebral trauma, blunt eye trauma, optic nerve, traumatic optic neuropathy.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:103–106



ЗАЩИТА ЗРЕНИЯ С ДЕТСТВА И ДО ГЛУБОКОЙ СТАРОСТИ

СТРИКС®

ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ СТАНДАРТИЗОВАННОГО
ЭКСТРАКТА ЧЕРНИКИ И БЕТА-КАРОТИНА
ДЛЯ УСТАЛЫХ ГЛАЗ



СТРИКС® ФОРТЕ

УСИЛЕННАЯ ФОРМУЛА С ЛЮТЕИНОМ
ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОТ ВОЗРАСТНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ



СТРИКС® КИДС

ПРАВИЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ
И ЗАБОТА О ЗРЕНИИ
ДЕТЕЙ С 4 ДО 12 ЛЕТ



Узнайте больше на
www.o-zrenii.ru

Стрикс® лекарственное средство.
Регистрационное удостоверение П №015658/01 от 18.03.2009 г.

Стрикс® Кидс биологически активная добавка к пище, не является лекарственным средством.
Св-во о гос. рег-ции RU.77.99.11.003.E.005617.03.12 от 22.03.2012 г.

Стрикс® Форте биологически активная добавка к пище, не является лекарственным средством.
Св-во о гос. рег-ции RU.77.99.11.003.E.005618.03.12 от 22.03.2012 г.

Роль антоцианозидов в коррекции нарушений микроциркуляции и гемодинамики глаза при офтальмопатологии

Т.Н. Киселева

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

Представлены данные экспериментальных и клинических исследований влияния антоцианозидов на микроциркуляторное русло, включая сосуды сетчатки и зрительного нерва. Обсуждаются экспериментальные результаты применения антоцианозидов при ишемии-реперфузии тканей, а также их участие в регуляции микроциркуляции. Рассмотрены основные клинические эффекты антоцианозидов: улучшение микроциркуляции, противовоспалительное действие, снижение тромбообразования и препятствие ангиогенезу.

Ключевые слова: антоцианозиды, ишемия-реперфузия, микроциркуляция.

Российский офтальмологический журнал 2013; 1:108–112

Антоцианозиды, представляющие собой окрашенные растительные гликозиды, относятся к группе флавоноидов и обладают широким спектром фармакологических эффектов [1, 2]. Наличие соединения антоцианинов с углеводами (гликозидами) обеспечивает их устойчивость к свету и действию ферментов, кроме того, в форме гликозидов улучшается растворимость пигментов в клеточном соке [22]. Антоцианозиды содержатся в натуральных продуктах питания: красном вине, какао, ягодах.

Исследования последних лет подтверждают важную роль антоцианозидов в обеспечении жизнедеятельности организма человека [6, 21, 27, 31]. Они способствуют улучшению реологических свойств крови, поскольку снижают тонус сосудистой стенки и способствуют ее укреплению (за счет участия данных веществ в регуляции биосинтеза коллагена), уменьшают тромбообразование, а также ускоряют регенерацию обесцвеченного родопсина — светочувствительного пигмента сетчатки. За счет положительного влияния на синтез фосфолипидов клеточных мембран антоцианозиды нормализуют проницаемость капилляров, восстанавливают их проходимость при сосудистых расстройствах (тромбозах) и оказывают противовоспалительное действие.

Антоцианозиды и флавоноиды, содержащиеся в листьях и плодах черники (*Vaccinium myrtillus*), благодаря их выраженному антиоксидантному и ангиопротекторному действию представляют для офтальмологов особый интерес.

В ряде исследований показано положительное влияние антоцианозидов *Vaccinium myrtillus* на зрительные функции и их способность к предотвращению развития диабетической ретинопатии. F. Cohen-Boulakia и соавт. [10] в эксперименте на крысах продемонстрировали положительный эффект антоцианозидов *Vaccinium myrtillus*, предотвращающих повреждение проницаемости капилляров скелетных мышц при сахарном диабете. Авторы объясняют механизм действия антоцианозидов их способностью блокировать активность альдоз редуктазы, внутриклеточного фермента, который вовлечен в развитие большинства серьезных осложнений сахарного диабета. Альдоз редуктаза превращает сахар крови (глюкозу) в сахарный спирт — сорбитол, молекулы которого аккумулируются внутри клетки, нарушая клеточную целостность. В ряде исследований подтверждено действие антоцианозидов как ингибиторов активности альдоз редуктазы, показана их роль в предотвращении развития диабетической катаракты и других осложнений сахарного диабета

[9, 15, 30]. *Vaccinium myrtillus* ингибирует фосфодиэстеразу циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата, снижает содержание супероксидных анион-радикалов, генерируемых ксантин-оксидазной системой и предотвращает свободнорадикальное окисление липопротеинов низкой плотности в организме человека [14, 22]. Эти открытия привлекают большое внимание клиницистов в плане дальнейшего изучения полезных эффектов антоцианозидов.

Некоторые виды антоцианозидов способны защищать целостность эндотелия сосудистой стенки и нормальную подвижность микрососудов, сохраняя миогенный тонус артериол. S. Bertuglia и соавт. [7] исследовали влияние *Vaccinium myrtillus* на микроциркуляцию при ишемии-реперфузии в эксперименте у хомячков. Авторы изучали капиллярную перфузию с помощью флуоресцентной микроскопии микроциркуляторного русла зашечных мешков хомячка, адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке венул, проницаемость сосудистой стенки и изменение диаметра артериол в условиях 30 мин ишемии и 30 мин реперфузии. При ишемии-реперфузии у животных наблюдали снижение количества перфузируемых капилляров, увеличение проницаемости стенки микрососудов и увеличение адгезированных лейкоцитов к стенке венул. Показано, что при применении 10 мг антоцианозидов черники в сутки в течение 2–4 нед улучшаются показатели микроциркуляции после предварительных эпизодов ишемии и реперфузии. Длительный пероральный прием антоцианозидов способствовал уменьшению числа лейкоцитов, адгезированных к стенке венул, и сохранению капиллярной перфузии, а также значительному снижению сосудистой проницаемости после реперфузии у экспериментальных животных. Результаты данного исследования показали, что антоцианозиды *Vaccinium myrtillus* стимулируют появление нормальных ритмических сокращений и колебаний диаметра артериол, сохраняют тонус артериол и способствуют уменьшению микрососудистых нарушений вследствие ишемии-реперфузии с сохранением эндотелия сосудов и капиллярной перфузии. Таким образом, авторами получена адекватная модель для изучения состояния кровотока в микрососудах, оценки адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов и возможных взаимосвязей между ишемическими и неишемическими областями микроциркуляторного русла [7, 8].

Подобные исследования были выполнены и другими учеными, которые представили ангиопротекторные свойства антоцианозидов *Vaccinium myrtillus* в течение всего периода экспериментального моделирования ишемии-реперфузии: отмечены значительное снижение числа адгезированных лейкоцитов на стенке микрососудов, предотвращение образования большинства медиаторов воспалительного процесса, и, таким образом, защита тканей от повреждения при ишемии-реперфузии [11, 12].

Уменьшение числа функционирующих капилляров и снижение регионарного кровотока в условиях ишемии-реперфузии может являться причиной отека эндотелия и окклюзии сосудов при повышенной агрегации лейкоцитов и сопровождаться высвобождением цитокинов и реактивных метаболитов кислорода, являющихся медиаторами воспаления. По мнению M. Suzuki и соавт. [29], антиагрегационный эффект антоцианозидов черники имеет значение для поддержания нормальной перфузии тканей.

При экспериментальной ишемии-реперфузии обнаружено, что активное высвобождение свободных радикалов и увеличение проницаемости в посткапиллярном русле и венулах полностью предотвращаются при инфузии супероксиддисмутазы — фермента антиоксидантной защиты [8].

Одним из важных механизмов обеспечения кровоснабжения капиллярного русла и снижения периферического сопротивления является вазомоторика — изменение просвета кровеносных сосудов. В работах S. Bertuglia [8] и K. Van Benthhuysen и соавт. [30] показано, что моделирование ишемии-реперфузии приводит к нарушению баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией и способствует сужению сосудов. Высокий уровень свободных радикалов в пораженной зоне служит причиной эндотелий-зависимого сокращения артериол. По мнению авторов, антоцианозиды *Vaccinium myrtillus* могут выступать в качестве модуляторов тонуса микрососудов (артериол) и играть существенную роль в контроле частоты и амплитуды подвижности сосудов для обеспечения хорошей перфузии тканей.

Экспериментально установлено, что антоцианозиды *Vaccinium myrtillus* ингибируют вазоконстрикцию, обусловленную повышенной выработкой свободных радикалов, и снижают число лейкоцитов, адгезированных к стенке венул при ишемическом повреждении. Механизм ангиопротекторного действия антоцианозидов черники зависит от защищенности сосудистого эндотелия при повышенной адгезии циркулирующих лейкоцитов к стенке венул, которая является критическим моментом в лейкоцит-индуцированном реперфузионном повреждении, ассоциированном с оксидантным стрессом при ишемии-реперфузии [8, 10, 11].

Таким образом, по мнению большинства авторов антоцианозиды принимают активное участие в регуляции микроциркуляции, которая осуществляется благодаря изменению диаметра микрососудов с участием миогенных, метаболических и других механизмов. Результирующий эффект действия антоцианозидов складывается из метаболической регуляции кровотока и потокозависимой вазодилатации, вследствие воздействия на сосудистый эндотелий (рис. 1). Метаболическая активность антоцианозидов заключается в снижении уровня Е-селектина, который относится к классу молекул клеточной адгезии, способствует рекрутированию нейтрофилов

Антоцианозиды

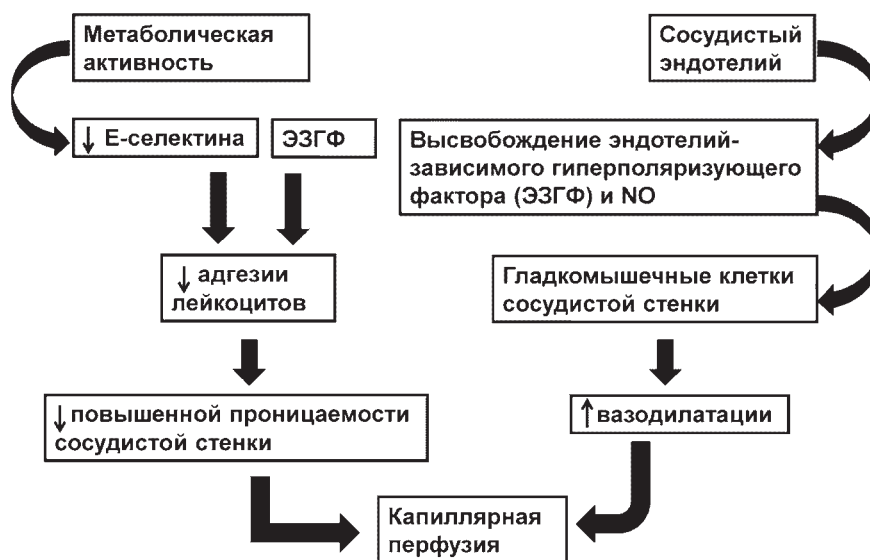


Рис. 1. Схема влияния антоцианозидов на метаболическую регуляцию кровотока в микрососудах.

из циркулирующей крови к месту повреждения и является маркером эндотелиальной дисфункции. В то же время увеличиваются выработка эндотелий-зависимого гиперполяризующего фактора (ЭЗГФ) и высвобождение оксида азота (NO), которые, воздействуя на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, вызывают вазодилатацию. Затем происходит угнетение агрегации эритроцитов, ослабление прилипания лейкоцитов к эндотелию и подавление пролиферации гладких мышц. В целом эндотелий-зависимая релаксация более выражена в артериях, чем в венах. Даже в пределах артериальных микрососудов величина потокозависимой дилатации может существенно различаться. Следует отметить, что ряд болезней тесно связан с нарушением эндотелиальной продукции NO и Е-селектина, включая атеросклероз, гипертонию, сахарный диабет, тромбоз.

Помимо вазодилатирующего эффекта, антоцианозиды черники способствуют снижению адгезии лейкоцитов и повышенной проницаемости сосудистой стенки, что проявляется улучшением капиллярной перфузии-микроциркуляции.

Японские исследователи установили, что антоцианозиды черники оказывают положительное влияние на концентрацию эндотелина ET-1 в плазме крови и состояние ретинального кровотока у пациентов с глаукомой нормального давления (ГНД) [20, 26, 29]. Известно, что у пациентов с ГНД отмечается значительное снижение кровотока в нейроретинальном пояске (НРП) и перипапиллярной сетчатке по сравнению с сопоставимой по возрасту группой здоровых лиц. Кроме того, показатели кровотока, измеренные в НРП с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, коррелируют с высокой достоверностью с изменением имеющихся дефектов полей зрения. Показано, что пероральное применение антоцианозидов в течение длительного времени (6 мес) способствует значительному увеличению кровотока в НРП и перипапиллярной сетчатке без изменений средних значений внутриглазного давления (ВГД) и перфузионного глазного давления [24]. У этих пациентов не отмечалось какого-либо прогрессирования дефектов полей зрения. В плазме крови наблюдали нормализацию концентрации ET-1.

Известно, что эндотелин ET-1 является главным вазоконстрикторным пептидом, продуцируемым клетками сосудистого эндотелия. Показано наличие рецепторов ET-1 у человека в увеальном тракте [9], сетчатке и зрительном нерве [28]. ET-1 имеет огром-

ное значение в развитии ишемических сосудистых поражений глаза, таких как диабетическая ретинопатия, окклюзия ретинальных артерий и ретинальных вен. У пациентов с хроническим нарушением кровообращения в сетчатке и зрительном нерве отмечается снижение концентрации ET-1 в крови. ET-рецепторы становятся гиперчувствительными к ET-1, и может возникать вазоконстрикция микрососудов даже при небольших изменениях его уровня в плазме крови. Наблюдения, сделанные авторами, подтверждают, что антоцианозиды могут изменять метаболизм эндотелина ET-1 благодаря воздействию на рецепторы ET-1 с последующим высвобождением NO, обладающего вазодилатирующим эффектом. Результатом такого влияния является улучшение регионарного глазного кровотока, в том числе в сосудах головки зрительного нерва. По мнению R. Parikh и соавт. [24], S. Shim и соавт. [28], антоцианозиды могут рассматриваться в качестве нейропротекторов в комплексном лечении пациентов с глаукомой.

В настоящее время многие исследования показали, что антоцианозиды обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием, укрепляют стенку сосудов, снижают проницаемость биологических барьеров, положительно влияют на репаративные процессы, регулируют биосинтез коллагена, способствуют восстановлению окисленного родопсина и улучшению трофики сетчатки за счет коррекции микроциркуляции, транскapиллярного обмена и восстановления тканевых механизмов защиты.

В последние годы в эксперименте *in vitro* установлены фотопротекторные свойства антоцианозидов, их способность защищать клетки ретинального пигментного эпителия (РПЭ) от фотоиндуцированного

повреждения ярким светом, включая ультрафиолетовое излучение (100–380 нм) и видимый свет (380–760 нм). Кроме того, была определена эффективность антоцианозидов против репликативного старения клеток РПЭ [17, 18].

Другие авторы на модели эндотоксин-индуцированного увеита у мышей обнаружили, что антоцианозиды экстракта черники обеспечивают защиту фоторецепторов при воспалительном поражении сетчатки, спровоцированном липополисахаридами. Продemonстрировано снижение родопсина и нарушение функциональной активности сетчатки при эндотоксин-индуцированном увеите. Введение мышам в эксперименте антоцианозидов экстракта черники способствовало предотвращению активации транскрипционных факторов и повышения экспрессии интерлейкина-6. С помощью биохимических и электрофизиологических исследований установлено, что в период воспаления антоцианозиды восстанавливают регенерацию родопсина и улучшают функциональную активность фоторецепторов [21].

Многие клинические исследования показали, что использование препаратов черники способствует улучшению зрительных функций у больных с поражением сетчатки различного генеза [2–4, 6, 19]. В исследованиях J. Kramer [13], J. Lee и соавт. [16], E.R. Muth [23] показано, что применение высоких доз очищенных олигомеров антоцианозидов способствует повышению контрастной чувствительности зрительного анализатора и темновой адаптации.

В нашем клиническом исследовании при применении антиоксидантного комплекса Стрикс Форте, содержащего экстракт черники и свободный лютеин, в течение 2 мес (суточная доза составляла 80 мг антоцианозидов), в 85% глаз пациентов с неэкссудативной ВМД после курса лечения отмечалось улучшение гемодинамики в сосудах глаза и показателей макулярной электроретинограммы. С помощью доплеровских методов регистрировали увеличение показателей максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока и снижение вазорезистентности в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), что свидетельствовало об улучшении кровоснабжения хориоидальной оболочки глаза [3]. В исследовании В.В. Нероева и соавт. [5] представлена высокая эффективность антиоксидантного комплекса Стрикс Кидс (суточная доза антоцианозидов 20 мг) в комплексном лечении миопии у детей и подростков в возрасте 6–17 лет. Применение Стрикс при

миопии способствовало положительной динамике зрительных функций, улучшению работы аккомодационного аппарата глаза, улучшению гемодинамики в глазной артерии, центральной артерии сетчатки и ЗКЦА, исчезновению симптомов зрительного утомления и астенопических явлений.

Положительная динамика показателей скорости кровотока и нормализация вазорезистентности в сосудах глаза при применении антоцианозидов свидетельствуют об улучшении кровоснабжения оболочек глаза, что является благоприятным признаком для прогноза дистрофических заболеваний сетчатки.

Влияние антоцианозидов на гемодинамику глаза многие зарубежные авторы объясняют их антиоксидантными свойствами и способностью повышать активность эндотелиальной NO-синтазы с последующим восстановлением баланса выработки оксида азота клетками эндотелия сосудов, и, следовательно, улучшением микроциркуляции и рядом других результирующих эффектов (рис. 2).

Дальнейшие экспериментальные и клинические исследования позволят более точно оценить и, вероятно, расширить показания к применению антоцианозидов в офтальмологии.

Литература

1. Батухтин А.В., Шилова И.В., Суслов Н.И., Аксиненко С.Г. Влияние экстракта черники обыкновенной и его фракций на когнитивное поведение мышей после гипоксического воздействия // Вопр. биол., мед. и фармацевтической химии. 2011. № 7. С. 24–27.
2. Егоров Е.А., Ставицкая Т.В., Стрижкова А.В. Изучение эффективности применения препарата «Миртиллене форте» у больных с возрастной макулярной дегенерацией // Клиническая офтальмология. 2005. № 4. С. 163–165.

Антоцианозиды и оксид азота (NO)



Рис. 2. Результирующие эффекты влияния антоцианозидов и оксида азота на микроциркуляцию.

3. Киселева Т.Н., Полунин Г.С., Будзинская М.В. и др. Современные подходы к лечению и профилактике возрастной макулярной дегенерации // Клиническая офтальмология. 2007. № 2. С. 78–82.
4. Колосова Н.Г., Гусаревич О.Г., Фурсова А.Ж. и др. Экстракт черники в профилактике макулярной дегенерации и катаракты у преждевременно стареющих крыс OXYS // Успехи геронтологии. 2005. № 16. С. 76–79.
5. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Судовская Т.В. Комплексное ультразвуковое исследование детей с синдромом первичного персистирующего гиперпластического стекловидного тела // Вестник офтальмологии. 2011. Т. 127. № 4. С. 24–28.
6. Овечкин И.Г., Кожухов А.А. Сравнительная клиническая эффективность различных концентраций экстракта черники // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2006. N 1. С. 55–56.
7. Bertuglia S., Colantuoni A., Coppini G., Intaglietta M. Hypoxia – or hyperoxia-induced changes in arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation // Am J Physiol. 1991. V. 260 (2 Pt 2). P. 362–372.
8. Bertuglia S. Effect of Vaccinium myrtillus anthocyanosides on ischemia reperfusion injury in hamster cheek pouch microcirculation // Pharmacol Res. 1995. V. 31. P. 183–187.
9. Chaudhry P.S., Cabrera J., Juliani H.R. Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indomethacin // Biochem. Pharmacol. 1983. V. 32. P. 1995–1998.
10. Cohen-Boulakia F., Valensi P.E., Boulahdour H.B., Lestrade R. In vivo sequential study of skeletal muscle capillary permeability in diabetic rats: effect of anthocyanosides // Metabolism. 2000. V. 49. P. 880–885.
11. Colantuoni A., Bertuglia S., Magistretti M.J., Donato L. Effects of Vaccinium myrtillus anthocyanosides on arterial vasomotion // Arzneimittelforschung. 1991. V. 41. P. 905–909.
12. Gerdin B., Svensjo E. Inhibitory effect of the flavonoid 0-(p-hydroxyethyl)-ruthoside on increased microvascular permeability induced by various agents in rats skin // Int J Microcirc Clin Exp. 1983. V. 2. P. 39–46.
13. Kramer J.H. Anthocyanosides of Vaccinium myrtillus (bilberry) for night vision – a systematic review of placebo-controlled trials // Surv. Ophthalmol. V. 49. P. 618.
14. Laplaud P.M., Lelubre A., Chapman J. Antioxidant action of Vaccinium myrtillus extract on human low density lipoproteins // Fundam Clin Pharmacol. 1997. V. 11. P. 35–40.
15. Laurens A., Giono-Barber P., Sylla O. Aldose reductase inhibitors: A new therapeutic method for certain complications of diabetes? // Therapie. 1983. V. 38. P. 659–663.
16. Lee J., Lee H.K., Kim C.Y. Purified high-dose anthocyanoside oligomer administration improves nocturnal vision and clinical symptoms in myopia subjects // Br. J. Nutr. 2005. V. 93. N 6. P. 895–899.
17. Liu Y., Song X. Identification of anthocyanin components of wild Chinese blueberries and amelioration of light-induced retinal damage in pigmented rabbit using whole berries // J Agric Food Chem. 2011. V. 59. P. 356–363.
18. Liu Y., Song X., Zhang D. et al. Blueberry anthocyanins: protection against ageing and light-induced damage in retinal pigment epithelial cells // British Journal of Nutrition. 2012. V. 108. P. 16–27.
19. MacCumber M.W., D'Anna S.A. Endothelin receptor-binding subtypes in the human retina and choroid // Arch Ophthalmol. 1994. V. 112. P. 1231–1235.
20. Maruyama I., Ohguro H., Ikeda Y. Retinal ganglion cells recognized by serum autoantibody against γ -enolase found in glaucoma patients // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000. V. 41. P. 1657–1665.
21. Miyake S., Takahashi N. Vision preservation during retinal inflammation by anthocyanin-rich bilberry extract: cellular and molecular mechanism // Lab Invest. 2012. V. 92. P. 102–109.
22. Morazzoni P., Malandrino S. Anthocyanin and their aglycons as scavengers of free radicals and antilipoperoxidant agents // Pharm Res Comm. 1990. V. 2. P. 254.
23. Muth E.R., Laurent J.M. The effect of bilberry nutritional supplementation on night visual acuity and contrast sensitivity // Altern Med Rev. 2000. V. 5. P. 164–173.
24. Parikh R.S., Parikh S.R. Alternative therapy in glaucoma management: is there any role? // Indian J Ophthalmol. 2011. V. 59. P. 158–160.
25. Ripodas A., de Juan J.A., Roldan-Pallares M. et al. Localizations of endothelin-1 mRNA expression and immunoreactivity in the retina and optic nerve from human and porcine eye // Evidence for endothelin-1 expression in astrocytes // Brain Res. 2001. V. 912. P. 137–143.
26. Sato E.A., Ohtake Y., Shinoda K. et al. Decreased blood flow at neuroretinal rim of optic nerve head corresponds with visual field deficit in eyes with normal tension glaucoma // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006. V. 244. P. 795–801.
27. Shambhu D.V., Kinoshita S.T. Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids, their possible role in the prevention of diabetic cataract // Biochem. Pharmacol. 1976. V. 25. P. 2505–2513.
28. Shim S.H., Kim J.M., Choi C.Y. et al. Ginkgo biloba extract and bilberry anthocyanins improve visual function in patients with normal tension glaucoma // J Med Food. 2012. V. 15. P. 818–823.
29. Suzuki M., Asako H., Kubes P. et al. Neutrophil derived oxidants promote leukocyte adherence in postcapillary venules // Microvasc Res. 1992. V. 42. P. 125–138.
30. Van Benthuyzen K.M., McMurtry I.F., Horwitz L.D. Reperfusion after acute coronary occlusion in dogs impairs endothelium-dependent relaxation to acetylcholine and augments contractile reactivity in vitro // J Clin Invest. 1987. V. 79. P. 265–274.
31. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // Nature. 1988. V. 332. P. 411–415.

The Role of Anthocyanosides in the Correction of Eye Microcirculation and Hemodynamic Disorders in Ophthalmic Pathology

T.N. Kiseleva

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
tkisseleva@yandex.ru

The paper presents the data of experimental and clinical studies on the effect of anthocyanosides on the microcirculatory channels, including the vessels of the retina and the optic nerve. Experimental results of using anthocyanosides in ischemia-reperfusion of tissues, as well as their involvement in the regulation of microcirculation are discussed. The main clinical effects of anthocyanosides are considered: improved microcirculation, anti-inflammatory effect, reduction of blood clots and prevention of angiogenesis.

Key words: anthocyanosides, ischemia, reperfusion, microcirculation.

Russian Ophthalmological Journal, 2013; 1:108–112