

# ОГЛАВЛЕНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Е.Н. Вериги, Т.Н. Киселева, М.И. Штильман, К.А. Рамазанова, А.А. Артюхов, Г.В. Кружкова, Е.П. Садовская, Н.В. Лаврентьева. Комплексная оценка состояния опорно-двигательной культуры при анофтальме в отдаленные сроки наблюдений</i> .....	4
<i>Р.А. Гундорова, Ю.А. Капитонов, Н.И. Овечкин, И.Ю. Романова. Современные тенденции в фармакотерапии инфекционных осложнений у пациентов с травматическими поражениями органа зрения</i> .....	10
<i>Е.А. Дроздова, И.А. Сироткина, Г.М. Хакимова, Е.С. Бухарина. Совершенствование диагностики и хирургического лечения повреждения слезно-носовых путей при травме орбиты</i> .....	14
<i>Е.А. Егоров, О.И. Сарыгина, О.В. Зайцева, Т.Д. Охоцимская, Н.Е. Швецова, Т.Б. Романова, Д.В. Кац, М.В. Васина, О.С. Кетлинская. Терапевтическая эффективность и безопасность препарата Ретиналамин® при миопической болезни. Результаты клинического исследования</i> .....	19
<i>Е.Н. Иомдина, О.А. Киселева, Л.В. Василенкова, М.В. Арефьева, Л.Л. Арутюнян, И.М. Курьлева, Е.П. Кантаржи. Влияние коррекции уровня магния на внутриглазное давление и биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы больных с первичной открытоугольной глаукомой</i> .....	27
<i>И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, С.А. Дубровская. Факоэмульсификация катаракты с дооперационным разрывом задней капсулы хрусталика</i> .....	33
<i>Л.А. Катаргина, Ю.П. Шестова, Е.В. Денисова. Структурные изменения роговицы при эндогенных увеитах у детей по данным конфокальной микроскопии</i> .....	37
<i>Э.А. Латыпова. Воспалительные осложнения при травмах орбиты</i> .....	43
<i>О.Г. Леванова, А.Д. Чупров, Л.Т. Архипова. Клинико-статистическая характеристика повторных внутриглазных хирургических вмешательств</i> .....	47
<i>И.А. Лоскутов, О.Н. Калугина. Динамика изменения толщины роговицы после неосложненной факоэмульсификации с использованием препарата Корнерегель</i> .....	53
<i>В.В. Нероев, О.В. Зайцева, И.С. Кузнецова. Анализ данных оптической когерентной томографии у пациентов до и после хирургии регматогенной отслойки сетчатки</i> .....	57

<i>В.В. Нероев, М.В. Зуева, И.В. Цапенко, Л.В. Брылев, М.Н. Захарова, В.С. Лысенко, О.В. Зайцева, Е.Д. Лин, М.А. Амплеева, Е.К. Елисеева, М.И. Гринченко, И.А. Завалишин, С.В. Резвых. Нейродегенеративные изменения в сетчатке больных ремиттирующим рассеянным склерозом и ретробульбарным невритом: морфофункциональные параллели</i> .....	63
<i>С.В. Саакян, О.Г. Пантелеева, М.А. Шашлов. Анализ отдаленных результатов лечения опухолей зрительного нерва</i> .....	69
<i>В.В. Страхов, В.В. Алексеев, А.М. Аль-Мррани. Взаимосвязь межокулярной асимметрии корнеального гистерезиса и ирифрин-индуцированной анизокории в норме и при первичной глаукоме</i> .....	74

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>В.В. Позднякова, Е.В. Яни, Д.И. Ибрагимова. Экспериментальные исследования влияния раствора атропина сульфата 1% на слезопродукцию у кроликов</i> .....	80
<i>Е.В. Ченцова, Н.В. Пак, М.В. Зуева, И.В. Цапенко, Р.А. Полтавцева, М.А. Александрова, Г.Т. Сухих. Влияние трансплантации нейральных стволовых клеток на процессы регенерации сетчатки в эксперименте</i> .....	83

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>Т.Н. Воронцова, В.В. Бржеский, Заяни Набиль. Наш опыт применения препарата Ирифрин 2,5% в терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей</i> .....	89
<i>Е.А. Миронкова. Безопасность и эффективность применения глазных капель Офтаквикс в лечении бактериальных конъюнктивитов и кератитов</i> .....	94

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>И.Б. Алексеев, И.И. Штейнер. Селективная лазерная трабекулопластика в лечении открытоугольной глаукомы. 10-летний опыт применения</i> .....	98
<i>Н.Б. Чеснокова, О.В. Безнос. Гидролитические ферменты слезной жидкости в норме и при патологии</i> .....	107
<i>Поздравляем с юбилеем Э.В. Бойко</i> .....	112

# CONTENTS

## CLINICAL STUDIES

<i>E.N. Verigo, T.N. Kiseleva, M.I. Shtilman, K.A. Ramazanova, A.A. Artyukhov, G.V. Kruzhkova, E.P. Sadovskaya, N.V. Lavrentyeva. A Complex Evaluation of the Oculomotor Stump in Long-Term Follow-Up of Anophthalmia</i> .....	4
<i>R.A. Gundorova, Yu.A. Kapitonov, N.I. Ovechkin, I.Yu. Romanova. Modern Trends in Drug Therapy of Infectious Complications in Patients with Traumatic Injuries of the Eye</i> .....	10
<i>E.A. Drozdova, I.A. Sirotkina, G.M. Khakimova, E.S. Bukharina. Advances in the Diagnostics and Surgical Treatment of Nasolacrimal Tract Damage after an Orbit Trauma</i> .....	14
<i>E.A. Egorov, O.I. Sarygina, O.V. Zaytseva, T.D. Okhotsimskaya, N.E. Shvetsova, T.B. Romanova, D.V. Kats, M.V. Vasina, O.S. Ketlinskaya. Therapeutic effect and safety of Retinalamin® medication in the treatment of myopia. Results of a clinical study</i> .....	19
<i>E.N. Iomdina, O.A. Kiseleva, L.V. Vasilenkova, M.V. Arefyeva, L.L. Arutyunyan, I.M. Kuryleva, E.P. Kantarzhi. Impact of Magnesium Level Correction on Intraocular Pressure and Biomechanical Parameters of the Corneoscleral Capsule of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma</i> .....	27
<i>I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, S.A. Dubrovskaya. Phacoemulsification of the Cataract with a Posterior Lens Capsule Rupture Occurring Prior to Operation</i> .....	33
<i>L.A. Katargina, Yu.P. Shestova, E.V. Denisova. Structural Changes of the Cornea in Endogenous Uveitis of Children According to Confocal Microscopy Data</i> .....	37
<i>E.A. Latypova. Inflammatory Complications of Orbital Traumas</i> .....	43
<i>O.G. Levanova, A.D. Chuprov, L.T. Arkhipova. Clinical and Statistical Characteristics of Repeated Intraocular Surgical Interventions</i> .....	47
<i>I.A. Loskutov, O.N. Kalugina. Dynamics of Corneal Thickness Change after Uncomplicated Phacoemulsification using Corneregel</i> .....	53
<i>V.V. Neroev, O.V. Zaitseva, I.S. Kuznetsova. An Analysis of Optical Coherence Tomography Data in Rhegmatogenous Retinal Detachment Obtained Before and After Surgery</i> .....	57

<i>V.V. Neroev, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, L.V. Brylev, M.N. Zakharova, V.S. Lysenko, O.V. Zaytseva, E.D. Lin, M.A. Ampleeva, E.K. Eliseeva, M.I. Grinchenko, I.A. Zavalishin, S.V. Rezykh. Neurodegenerative Retinal Alterations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Retrobulbar Neuritis: Structural and Functional Parallels</i> .....	63
<i>S.V. Saakyan, O.G. Panteleeva, M.A. Shashlov. Optic Nerve Tumors Therapy: Late Results</i> .....	69
<i>V.V. Strakhov, V.V. Alekseev, A.M. Al-Mrrani. Interrelation between Interocular Corneal Hysteresis Asymmetry and Phenylephrine-Induced Anisocoria in Norm and Primary Glaucoma</i> .....	74

## EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

<i>V.V. Pozdnyakova, E.V. Yani, D.I. Ibragimova. The Impact of 1% Atropine Sulphate Solution on Tear Production in Rabbits: an Experimental Study</i> .....	80
<i>E.V. Chentsova, N.V. Pak, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, R.A. Poltavtseva, M.A. Aleksandrova, G.T. Sukhikh. The Impact of Experimental Transplantation of Neural Stem Cells on Retinal Repair</i> .....	83

## FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

<i>T.N. Vorontsova, V.V. Brzhesky, Zayani Nabil. An experience of using Irifrin 2.5% in the Treatment of Habitual Excess Spasm of Accommodation in Children</i> .....	89
<i>E.A. Mironkova. Safety and Efficiency of Eye Drops Oftaquix in the Treatment of Bacterial Conjunctivitis and Keratitis</i> .....	94

## REVIEWS

<i>I.B. Alekseev, I.I. Shteiner. Selective Laser Trabeculoplasty in the Treatment of Open-Angle Glaucoma. Ten-year Clinical Experience</i> .....	98
<i>N.B. Chesnokova, O.V. Beznos. Hydrolytic Enzymes in Normal and Pathologic Tear Fluid</i> .....	107
<i>Anniversary of E.V. Boiko</i> .....	112

# Комплексная оценка состояния опорно-двигательной культи при анофтальме в отдаленные сроки наблюдений

Е.Н. Вериго<sup>1</sup>, Т.Н. Киселева<sup>1</sup>, М.И. Штильман<sup>2</sup>, К.А. Рамазанова<sup>1</sup>, А.А. Артюхов<sup>2</sup>, Г.В. Кружкова<sup>1</sup>, Е.П. Садовская<sup>1</sup>, Н.В. Лаврентьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

<sup>2</sup> Российский университет химических технологий им. Д.И. Менделеева, Москва

*Представлен анализ состояния опорно-двигательной культи (ОДК) у 64 пациентов после удаления глаза различными методами с оценкой косметических показателей глазопротезирования в отдаленные сроки наблюдения. Для оценки результатов использовались офтальмологические методы, косметические параметры протезирования, а также комплексное ультразвуковое исследование: объемная эхография орбиты, эхоненситометрия и цветное доплерографическое картирование. Установлено, что независимо от метода формирования ОДК и использованных имплантатов отмечается существенный недостаток их объема, что проявляется в развитии анофтальмического синдрома. Ультразвуковое исследование орбиты является высокоинформативным в оценке состояния ОДК. Перед операцией удаления глаза рекомендуется проведение исследований по расчету параметров имплантата.*

**Ключевые слова:** анофтальм, имплантаты, глазопротезирование, комплексная объемная эхография орбиты.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:4–9

Стабильные удовлетворительные результаты глазопротезирования зависят преимущественно от метода формирования опорно-двигательной культи (ОДК), которая должна сохранять свою величину, форму, расположение и гладкость поверхности при отсутствии воспалительных реакций. Эти аксиомы доказаны многочисленными исследованиями [3, 5–8] и подтверждаются современными высокоинформативными данными компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвуковой диагностики [1, 2, 5, 7, 9, 11–13]. Известно, что используемые в пластической офтальмохирургии имплантационные материалы обладают свойственными им преимуществами и недостатками; каждый разработчик и хирург рекомендует свой имплантат, настаивая на его преимуществах перед другими.

**ЦЕЛЬЮ** работы явились анализ состояния ОДК, сформированной различными методами, и оценка косметических результатов глазопротезирования в отдаленные сроки наблюдения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

64 пациента с анофтальмом наблюдались в кабинете подбора глазных протезов отдела травматологии, реконструктивной пластической хирургии и глазного протезирования (рук. отдела — проф. Р.А. Гундорова) МНИИ ГБ им. Гельмгольца. Обследование пациентов, как правило, осуществлялось однократно в день обращения, так как больные преимущественно были оперированы в различных офтальмологических клиниках. Динамическое обследование проводилось в единичных случаях у пациентов из близлежащих регионов. Проводили необходимый объем офтальмологических исследований, оценивали также комплекс косметических параметров глазопротезирования: подвижность ОДК и протеза, западение протеза и орбито-пальпебральной борозды и т.д. [6]. Для прижизненной визуализации состояния мягкотканного содержимого орбиты и ОДК проводили комплексное ультразвуковое исследование. Для объемной эхографии орбиты использовалась иммерсионная среда, разработанная

нами совместно с научно-производственным центром «Амфион». Методика данного исследования подробно изложена в предыдущей публикации [4]. Кроме объемной эхографии, проводили высокочастотное В-сканирование, эходенситометрию и цветное доплерографическое картирование (ЦДК) с помощью прибора Volusion 730 Pro. В соответствии с разработанным нами алгоритмом оценивали объем, расположение, форму и структуру имплантатов, наличие и плотность оболочки, васкуляризацию тканей. В случаях простой энуклеации и эквисцерации определяли состояние ретробульбарной ткани на обоих глазах. Поскольку реабилитация пациентов с анофтальмом осуществляется только с помощью подбора протеза, измеряли расстояние между веками и передней поверхностью культи. С помощью этих данных можно было определить оптимальную форму и величину глазного протеза.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из числа обследованных пациентов были исключены лица с грубыми рубцовыми изменениями, дефектами придаточного аппарата глаза, а также с тяжелой соматической патологией. Основными причинами удаления глазного яблока были травма, абсолютная глаукома и онкопатология, что соответствует данным литературы [6] (табл. 1). Поскольку в настоящее время в качестве имплантационного материала чаще всего используют карботекстим, аллоплант и экофлон, пациенты данных групп преобладали.

Установлено, что травматическая патология как причина удаления глаза лидировала у лиц мужского пола в возрасте 20–29 лет (табл. 2).

Как показано в табл. 3, в сроки 1–3 мес удаление глаза производилось при онкопатологии (после установления диагноза) и при тяжелой травме (сочетание проникающего ранения и контузии), при быстро прогрессирующей форме субатрофии глаза.

В отдаленные сроки (спустя 10 лет и более) благодаря современным методам органосохранного лечения при травме и глаукоме удаление глаза производилось в случаях полного отсутствия зрения на фоне некупирующегося аутоиммунного воспаления и при выраженном болевом синдроме. На парном глазу

у пациентов выявлялись глаукома, миопия, начальная катаракта, сухая форма ВМД.

В соответствии с современными рекомендациями после формирования ОДК в результате удаления глаза в конъюнктивальную полость помещают глазной протез стандартной формы для формирования сводов, уменьшения отека тканей и по психокосметическим соображениям, чтобы больной легче перенес отсутствие глаза после снятия повязки. Массовые (стандартные) протезы, различающиеся по форме и другим параметрам и заполняющие конъюнктивальную полость после операции, имеют следующие размеры: одностенный стеклянный протез в зоне роговица+радужка составляет 3,0–4,0 мм, а в склеральной части — 1,0–1,5 мм, двустенный стеклянный протез, который чаще всего используется при недостаточном объеме ОДК, в комплексе роговица+радужка имеет 5,0–8,0 мм, в склеральной части — 0,3–0,5 мм. Толщина стенок протезов из пластмассы составляет 0,5–0,7 мм, в центре — 3,0–4,0 мм, максимально — 6,0–7,0 мм.

Возникший в результате удаления глаза дефицит содержимого орбиты при *простой энуклеации* (5 больных) ничем не восполняется, а лишь частично компенсируется перемещением тканей вперед. В послеоперационном периоде происходят атрофия и сморщивание орбитальной клетчатки, особенно после травмы, воспалительных процессов в орбите, кровотечений в ходе энуклеации и у лиц пожилого возраста. В итоге у больных формируется плоская или втянутая культи. Дефицит содержимого орбиты приходилось восполнять за счет увеличения объема, следовательно, и массы протеза, что приводило к оттягиванию нижнего века, смещению уровня глазной щели книзу и другим косметическим и функциональным недостаткам. Характерны выраженное западение верхнего века и культи (10–12 мм), углубление орбито-пальпебральной борозды, птоз нижнего века, ограничение подвижности как культи, так и протеза (от 100 до 30° соответственно). Западение век, углубление орбито-пальпебральной борозды в первую очередь объясняются недостаточным объемом ОДК, а также наличием рубцов и спаек в конъюнктивальной полости (после травмы) и проводимого консервативного лечения. При наличии онкопатологии

Таблица 1. Причины удаления глазного яблока и методики операции

Причина	Методика операции								Всего
	простая энуклеация	простая эквисцерация	энуклеация+экофлон	энуклеация+аллоплант	энуклеация+хрящ	энуклеация+силикон	энуклеация+аутодерможир	энуклеация+карботекстим	
Травма	1	—	3	3	3	1	1	14	26/40,6%
Новообразование	3	—	1	7	—	2	—	3	16/25,0%
Абсолютная глаукома	—	4	2	2	4	1	2	3	18/28,1%
Воспалительные процессы	1	1	1	—	—	—	—	1	4/6,3%
Всего	5/7,8%	5/7,8%	7/10,9%	12/18,7%	7/10,9%	4/6,3%	3/4,7%	21/32,9%	64/100%

**Таблица 2.** Этиология заболеваний, приведших к удалению глаза, зависимость от пола и возраста

Пол, возраст	Этиология заболеваний				Всего
	травма	новообразование	глаукома	воспалительный процесс	
Муж.	21/80,8%	7/43,8%	8/44,4%	2/50%	38/59,4%
Жен.	5/19,2%	9/56,2%	10/55,6%	2/50%	26/40,6%
Возраст, годы					
20–29	7/26,9%	—	—	—	7/10,9%
30–39	6/23,1%	2/12,5%	—	1/25%	9/14,1%
40–49	5/19,2%	—	1/5,6%	1/25%	7/10,9%
50–59	3/11,6%	3/18,8%	5/27,8%	2/50%	13/20,3%
Старше 60 лет	5/19,2%	11/68,7%	12/66,6%	—	28/43,8%
Всего	26/100%	16/100%	18/100%	4/100%	64/100%

**Таблица 3.** Сроки удаления глазного яблока в зависимости от этиологии заболевания

Сроки удаления	Этиология заболевания				Всего
	травма	новообразование	абс. глаукома	воспалительный процесс	
1–3 мес	3/11,6%	14/87,6%	—	1/25,0%	18/28,1%
6–12 мес	2/7,7%	1/6,2%	—	1/25,0%	4/6,3%
1–3 года	3/11,6%	1/6,2%	1/5,6%	2/50,0%	7/10,9%
До 10 лет	2/7,7%	—	8/44,4%	—	10/15,6%
Свыше 10 лет	16/61,4%	—	9/50,0%	—	25/59,6%
Всего	26/100%	16/100%	18/100%	4/100%	64/100%

(в частности, ретинобластомы), когда удаление глаза проводилось в детском возрасте (до 3 лет) с последующей рентгенотерапией, не происходило формирования орбиты, полностью конгруэнтной здоровой стороне. Если энуклеация была проведена вследствие воспалительного процесса, то ретробульбарные инъекции существенно уменьшали объем ретробульбарной клетчатки, вызывая ее фиброз, что в свою очередь не позволяло достичь высокой подвижности культи и протеза.

Для протезирования использовались протезы трехэллипсоидной формы, средние и большие, двустенные из стекла, но наиболее часто — индивидуальные формы протезов.

При *эвисцерации без подсадки имплантата* (5 больных) косметические результаты протезирования были несколько выше, суммарная подвижность культи достигала 100–115° за счет естественной фиксации экстраокулярных мышц (ЭОМ), а подвижность протеза в среднем составляла 80–95°.

Степень западения века и орбито-пальпебральной борозды напрямую зависела от типа орбитальной области. При небольшом объеме орбиты наблюдались хорошие косметические результаты (западение составляло 3,0–4,0 мм). В основном в этой группе удаление глаза проводилось у пациентов с глаукомой и хроническими воспалительными процессами в глазу. Объективно культи были округлой, полусферичной формы, с гладкой поверхностью. Эти параметры наблюдались в сроки обследования 7–10 лет. Для протезирования использовались протезы шарообразной формы из стекла, среднего размера или индивидуальной формы.

Культи, сформированная с помощью *экофлона*, после энуклеации (7 больных, срок обследования от 1 до 3 лет) имела круглую или овальную форму, центральное расположение. При этом подвижность ОДК составляла 110–115°, с протезом — 75–95°, при умеренном (4,0 мм) западении верхнего века. Однако этот материал склонен к обнажению, в одном случае потребовалось ушивание тканей над имплантатом. Некоторые хирурги используют для укрепления данного имплантата и фиксации ЭОМ различные материалы, так как *экофлон* при прошивании крошится, а также погружают его в склеральную полость после эвисцерации. Данными об этих пациентах мы не располагаем, поэтому

оценить преимущества и недостатки различных методик не представляется возможным. Для протезирования наиболее адекватными являются стандартные шарообразные протезы из стекла и пластмассы.

Один из наиболее часто используемых для формирования ОДК — имплантат из *аллопланта* (12 пациентов) — нашел широкое применение как при первичной, так и при вторичной пластике культи. В нашей группе преобладали больные с онкопатологией, которым формирование культи проводилось в ходе энуклеации. Отмечена хорошая подвижность культи (до 125°), с протезом — до 110°, западение орбито-пальпебральной борозды незначительное или умеренно выраженное (от 2,0 до 4,0 мм). ОДК, как правило, имела сферичную или полусферичную форму. В 2 случаях наблюдалось обнажение имплантата без признаков инфицирования, что потребовало дополнительной пластики и привело к ограничению подвижности до 60°. В тех случаях, когда имелась травматическая патология (2 больных) с наличием невыраженных рубцовых изменений век, вначале выполнялась вторичная имплантация аллопланта в культию спустя 3 года после травмы, затем производилась небольшая корригирующая пластическая операция на веках. Соответственно суммарная подвижность протеза резко уменьшалась и составляла 30°, культи была неправильной формы. Срок обследования пациентов с ОДК, сформированной аллоплантом, составил 1–9 лет. Для протезирования использовались в основном протезы трехэллипсоидной, двухэллипсоидной и удлиненной формы, а также индивидуальные формы протезов.

Для хрящевых имплантатов (7 больных), длительно используемых в клинической практике, характерно их постепенное резорбирование. У 2 больных наблюдалась дислокация культи в носовую сторону, в 1 случае — обнажение имплантата, что приводило к значительному снижению суммарной подвижности культи и протеза с 110–125 до 60–95° (срок обследования 10–14 лет); у остальных пациентов западение орбито-пальпебральной борозды и протеза было незначительным или умеренно выраженным (от 2,0 до 4,0 мм). Культи были небольших размеров, полусферической формы. Для протезирования использовались стандартные протезы различных форм, но чаще всего косметические погрешности исправлялись с помощью протезов индивидуальной формы из стекла.

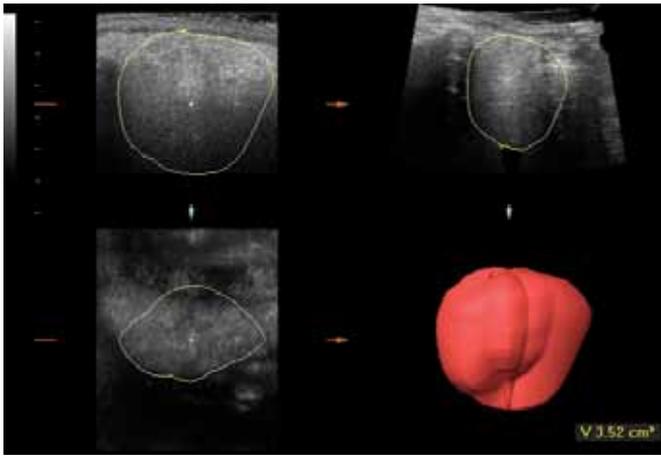
Для имплантатов из силикона (4 больных) характерна культи сферической формы, размеры которой были небольшими, что, на наш взгляд, приводило к недостаточному объему культи. В 1 случае наблюдалось обнажение имплантата без признаков инфицирования, что потребовало проведения дополнительной операции по ушиванию тканей на ОДК. Это способствовало формированию рубцовых изменений и соответственно снизило объем моторики культи и протеза. В неосложненных случаях при идеально круглой форме с гладкой поверхностью создаются условия для хорошей подвижности ОДК. В наших наблюдениях суммарная подвижность культи составляла 120°, протеза — 100°. Выраженное западение верхнего века отмечалось в случаях существенного уменьшения размера ОДК, а незначительно выраженное — при объеме культи, достаточно возмещающей дефект мягких тканей орбиты. При протезировании чаще всего использовались стандартные шарообразные формы протезов с глубокой втяжкой различных размеров. В связи с высоким риском отторжения имплантатов из силикона его применение в последние годы ограничено [8].

Аутодерможировые имплантаты, применяемые в офтальмологической практике в 40–60-е годы XX века и имеющие хорошие косметические результаты, в настоящее время не используются, так как их моделирование требует дополнительного времени и достаточно травматического хирургического вмешательства. Тем не менее у 3 обследованных нами пациентов хорошие косметические результаты протезирования сохранялись длительное время. Через 28–40 лет культи имела стабильное положение, округлую гладкую форму, обладала высокой подвижностью (до 155° без протеза и 125° с протезом). Западение протеза отсутствовало, углубление орбито-пальпебральной борозды незначительное — до 1,5–2,0 мм. В отдаленные сроки аутодерможир может подвергаться частичной резорбции и ОДК уменьшается в объеме [9]. Как правило, для протезирования использовались стандартные шарообразные или трехэллипсоидные формы протезов.

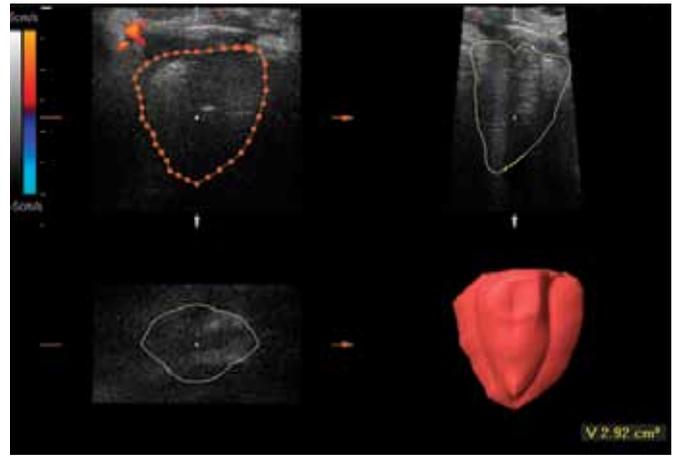
При формировании культи карботекстимом (21 больной) культи была достаточно больших размеров, что ограничивало подвижность протеза в первые 1–3 года. Мы наблюдали в 1 случае (больной с глаукомой) истончение конъюнктивы, обнажение имплантата, потребовавшее повторных пластик культи. При травматической этиологии процесса, приведшей к удалению субатрофичных глаз III стадии, культи зачастую была неправильной формы, имели место спайки в конъюнктивальной полости. При обследовании в отдаленные сроки (10–14 лет) у одной пациентки с последствиями травматического процесса отмечено значительное уменьшение объема культи и ее суммарной подвижности (65°). Возможны также смещение ОДК, деформация, истончение конъюнктивы, культи может иметь темный оттенок. При отсутствии таких осложнений у большинства пациентов отмечалось незначительное западение верхнего века, суммарная подвижность ОДК до 125°, с протезом — до 100°. Протезирование больных

**Таблица 4.** Данные о состоянии ОДК по результатам комплексного ультразвукового исследования орбиты

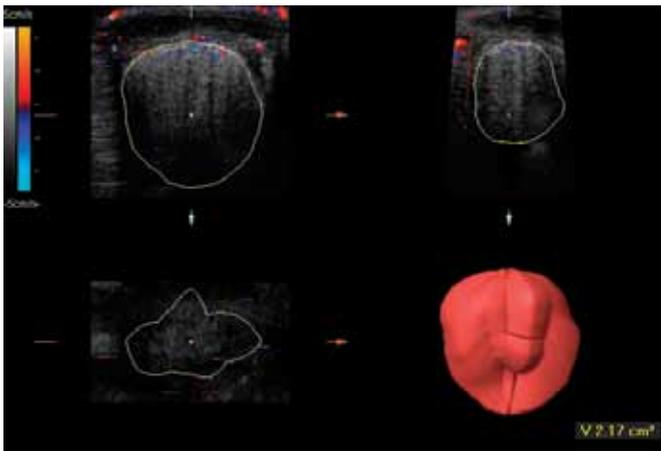
УЗ-критерии	Вид операции							
	простая энуклеация	простая эвисцерация	энуклеация+экэфлон	энуклеация+аллоплант	энуклеация+хрящ	энуклеация+силикон	энуклеация+аутодерможир	энуклеация+карботекстим
Средний объем, см <sup>3</sup>	2,92	2,17	2,86	2,88	2,92	1,72	1,92	3,52
Структура	неоднородная							
Плотность, у.е.	36-71-97	61-96-112	52-72-94	44-85-103	29-37-60	Не определяется	60-82-121	70-123-134
Наличие капсулы	—	—	—	—	На передней поверхности	—	—	—
Наличие сосудов	Поверхностно расположенные	Поверхностно расположенные	—	—	—	—	—	—
Форма	Конусовидная	Овальная	Округлая	Овальная	Овальная	Округлая	Округлая	Округлая



**Рис. 1.** Эхограмма орбиты (режим 3D) пациента с ОДК, сформированной с помощью карботекстима ( $V_{\text{одк}}=3,52 \text{ см}^3$ ).



**Рис. 2.** Эхограмма орбиты (режим 3D) пациента после простой энуклеации без имплантата ( $V_{\text{одк}}=2,92 \text{ см}^3$ ).



**Рис. 3.** Эхограмма орбиты (режим 3D) пациента после энуклеации с пластикой культи карботекстимом ( $V_{\text{одк}}=2,17 \text{ см}^3$ ).

возможно с помощью стандартных протезов, плоских, двухэллипсоидных и шарообразной формы, так как косметические результаты при этом удовлетворительные.

Для более детальной и полной оценки состояния ОДК проводились ультразвуковые исследования (табл. 4).

Анализ объема культи после удаления глаза показал, что в отдаленные сроки наблюдений отмечался существенный недостаток объема имплантатов из всех материалов, с помощью которых формировалась ОДК. Максимальный объем наблюдался у пациентов с карботекстимом, который через 2 года после энуклеации в среднем составлял  $3,52 \text{ см}^3$  (рис. 1). У одного пациента при сроке обследования 6 лет объем культи не превышал  $2,24 \text{ см}^3$ . Возможно, это было обусловлено изначально недостаточным объемом сформированной ОДК либо последующим уменьшением объема, отмеченным в отдаленные сроки. Поскольку для решения этого вопроса необходимо динамическое наблюдение за пациентами, однозначно ответить на него не представляется возможным.

В связи с тем что объем здорового эмметропического глаза составляет  $7,2\text{--}8,0 \text{ см}^3$ , существенно

меньший объем культи при использовании различных имплантатов может рассматриваться в качестве основной причины анофтальмического синдрома.

При эхографическом определении структуры имплантатов выявлена ее неоднородность, что, возможно, связано со свойствами материала и процессами фибротизации тканей.

Плотность имплантата, которая определялась с помощью ультразвуковой денситометрии в условных единицах, варьировала в зависимости от плотности имплантационного материала. При простой энуклеации и эвисцерации с формированием ОДК местными тканями она была в пределах от 70 до 100 у.е. (рис. 2).

При силиконовых имплантатах в силу их непроницаемости для УЗ-волн не представлялось возможным определить плотность ОДК. В случаях формирования ОДК экофлоном и аллоплантом плотность была приблизительно одинаковой — от 50 до 100 у.е. Хрящевой имплантат характеризовался меньшей акустической плотностью, которая колебалась в пределах от 30 до 60 у.е. Максимальной плотностью обладал карботекстим (от 70 до 140 у.е). При этом наибольшая плотность отмечена в верхней и средней трети культи с постепенным ее уменьшением к нижней трети (в положении пациента лежа, т.е. по направлению к вершине орбиты).

У всех больных отсутствовала четкая визуализация акустически плотной капсулы вокруг имплантата, кроме 2 пациентов, у которых имплантат — карботекстим — после эвисцерации был погружен в полость склерального мешка, имитирующего капсулу (рис. 3).

По форме ОДК была преимущественно округлой или овальной, ЭОМ не дифференцировались.

В режиме ЦДК единичные цветовые коды мелких сосудов определялись лишь на передней поверхности культи у пациентов без имплантатов при простой энуклеации и эвисцерации. В толще имплантатов при обследовании в сроки до 15 лет сосуды не определялись, поскольку большинство УЗ-сканеров не позволяют в режиме ЦДК и импульсной доплере-

рографии регистрировать кровоток в очень мелких сосудах с низкоскоростными потоками. Очевидно, идентифицировать сосуды капиллярного типа и новообразованные сосуды, которыми (по данным патоморфологических исследований) «прорастает» имплантационный материал, с помощью доплерографических методов не представляется возможным.

## ВЫВОДЫ

1. Невысокие показатели глазопротезирования при анофтальме в отдаленные сроки объясняются недостаточным объемом ОДК, что способствует развитию анофтальмического синдрома.

2. Перед удалением глазного яблока целесообразно проведение диагностики, позволяющей оценить параметры орбиты для расчета объема имплантата.

3. Комплексное ультразвуковое исследование орбиты, включающее высокочастотное серошкальное сканирование, эходенситометрию, объемную эхографию и ЦДК, является высокоинформативным для оценки биометрических параметров ОДК и наличия васкуляризации тканей орбиты у пациентов с анофтальмом.

### Литература

1. Аветисов С.Э., Гундорова Р.А., Харлап С.И. и др. Ультразвуковая пространственная цифровая томография в оценке состояния орбитального имплантата и окружающих его тканей // Матер.

научно-практ. конф. «Современные методы диагностики в офтальмологии». М., 2006. С. 123–126.

2. Берая М.З. Комплексная диагностика орбитальной области до и после удаления глазного яблока. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 25 с.
3. Вериге Е.Н., Садовская Е.П., Катаев М.Г. Критерии корреляции подвижности опорно-двигательной культи и протеза при анофтальме // Офтальмология. 2004. Т. 1, №4. С. 34–37.
4. Вериге Е.Н., Киселева Т.Н., Штильман М.И. И др. Ультразвуковое сканирование орбиты с использованием иммерсионной среды у больных с субатрофией и анофтальмом // Офтальмология. 2012. Т. 9, №2. С. 37–41.
5. Гундорова Р.А., Вериге Е.Н., Вальский В.В., Кирюхина С.Л. Компьютерная томография в оценке состояния орбиты и ее содержимого у больных с посттравматическим анофтальмом // Вестн. офтальмологии. 1991. №2. С. 45–49.
6. Садовская Е.П. Особенности глазного протезирования в зависимости от клинко-анатомических характеристик анофтальма. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 181 с.
7. Стоюхина А.С. Обоснование возможности первичной косметической реабилитации больных увеальной меланомой. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 119 с.
8. Филатова И.А., Катаев М.Г., Харб али Хабиб. Обнажение орбитальных имплантатов: причины и лечение // Вестн. офтальмологии. 2008. №3. С. 36–41.
9. Фридман Ф.Е. Ультразвук офтальмологии. М., 1973. С. 104–116.
10. Цветков В.Л., Цветков И.В. Модификация формирования культи при энуклеации глаза // Сб. научн. трудов «Глазное протезирование и пластическая хирургия в области орбиты». М., 1987. С. 54–56.
11. Ata H.R. New applications in ultrasound technology // Br. J. Ophthalmol. 1999. V. 83. P. 1246–1249.
12. Byrne S.F., Green R.L. Ultrasound of the eye and orbit. Mosby Inc. Philadelphia. USA. 2002. 505 p.
13. Coleman D.J., Silverman R.H., Lizzi F.L. et al. Ultrasonography of the eye and orbit. Philadelphia. 2006. P. 124.

---

## A Complex Evaluation of the Oculomotor Stump in Long-Term Follow-Up of Anophthalmia

E.N. Verigo<sup>1</sup>, T.N. Kiseleva<sup>1</sup>, M.I. Shtilman<sup>2</sup>, K.A. Ramazanova<sup>1</sup>, A.A. Artyukhov<sup>2</sup>, G.V. Kruzhkova<sup>1</sup>, E.P. Sadovskaya<sup>1</sup>, N.V. Lavrentyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

<sup>2</sup> D.I. Mendeleev Russian University of Chemical Technologies, Moscow  
info@igb.ru

*The paper presents an analysis of the oculomotor stump (OMS) in 64 patients whose eyes were enucleated using a number of techniques. The analysis includes an assessment of the long-term cosmetic effect of eye prosthetics. To assess this effect, we used ophthalmological methods, cosmetic parameters of prosthetics and an integrated ultrasound examination which includes 3D echography of the orbit, echodensitometry and colour Doppler mapping. It has been found that whatever the technique of OMS formation and the implants used, their total size is much too small, which is manifested in the development of the anophthalmic syndrome. It is therefore recommended to calculate thoroughly the required parameters of the implant before the enucleation operation is started. The integrated ultrasound study of the orbit is highly informative for the evaluation of the state of OMS.*

**Key words:** anophthalmos, implants, eye prosthetics, integrated 3-D echography of the orbit.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:4–9

# Современные тенденции в фармакотерапии инфекционных осложнений у пациентов с травматическими поражениями органа зрения

Р.А. Гундорова, Ю.А. Капитонов, Н.И. Овечкин, И.Ю. Романова

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

*Проведено исследование эффективности применения комбинированной фармакотерапии при инфекционных и воспалительных осложнениях травматического поражения органа зрения у 454 пациентов (688 глаз) в возрасте от 12 до 66 лет (средний возраст  $44 \pm 2,3$  года), из них 302 пациента (66,5%) с контузией глазного яблока, 103 пациента (22,7%) с проникающим ранением без внедрения инородного тела и 49 пациентов (10,8%) с проникающим ранением и внутриглазным инородным телом. Сроки обращения за помощью составили от 2 ч до 5 лет с момента травмы. Выявлены положительные клинические эффекты применения препаратов фторхинолонового ряда (Офтаквикс), препаратов Офтан Дексаметазон, Фотил, Фотил форте и Офтагель в лечении сопутствующих травме глаза осложнений.*

**Ключевые слова:** фторхинолоны, травма глаза, контузия, инфекционные осложнения, Офтан Дексаметазон, Офтаквикс, ксероз.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:10–12

Современный этап развития общества характеризуется существенным увеличением числа природных и промышленных аварий (катастроф), а также локальных военных конфликтов и террористических актов, приводящих к появлению большого числа раненых и пораженных людей [1]. Частота поражений органа зрения в общей структуре травматических повреждений у пострадавших, по данным разных авторов, составляет от 2 до 15% [2].

Опыт отдела травм органа зрения Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца основан на участии в диагностике и лечении пострадавших в большинстве техногенных катастроф и террористических актов на территории России, стран бывшего Советского Союза и сопредельных государств.

**ЦЕЛЬ** исследования — определение целесообразности и необходимости применения комплекса различных препаратов в фармакотерапии инфекционных осложнений у пациентов с травматическими поражениями органа зрения в условиях

офтальмологического стационара и операционного блока.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 454 пациента (688 глаз), из них 342 мужчины (75,3%) и 112 женщин (24,7%). Возраст пациентов составлял от 12 до 66 лет (в среднем  $44 \pm 2,3$  года). Сроки обращения за помощью составили от 2 ч до 5 лет с момента травмы. Были выделены три основные группы пациентов по типу повреждений: контузия глазного яблока — 302 пациента (66,5%), проникающее ранение без внедрения инородного тела — 103 пациента (22,7%) и проникающее ранение с внутриглазным инородным телом — 49 пациентов (10,8%).

Все осложнения были разделены на четыре основные группы: инфекционные, геморрагические, гидродинамические и ксеротические (табл. 1).

Пациентам с инфекционными осложнениями травматического поражения органа зрения назнача-

**Таблица 1.** Повреждения органа зрения и сопутствующие осложнения

Тип повреждения органа зрения	Тип осложнения				Всего
	инфекционные	ксеротические	геморрагические	гидродинамические	
Контузия глазного яблока	12	12	23	5	52
Проникающее ранение без инородного тела	32	2	21	4	59
Проникающее ранение с инородным телом	43	2	31	7	83
Итого	87	16	75	16	194

**Таблица 2.** Динамика клинических проявлений инфекционного процесса после применения комплексной фармакотерапии

Клинический признак	Количество пациентов	До терапии	После терапии
Болевой синдром	10	«+»	«-»
Инъекция конъюнктивы	87	«+++»	«+»
Кератит, ирит	32	«++»	«+»/«-»
Фибринозно-пластические реакции в передней камере	24	«++»	«+»/«-»
Воспалительная реакция в стекловидном теле	11	«++»	«+»/«-»

лось комплексное лечение: в качестве основной терапии использовались антибиотики из группы фторхинолонов (Офтаквикс) и глюкокортикостероиды длительного срока действия (Офтан Дексаметазон). Офтаквикс закапывали пациентам до и сразу после операции в пределах операционного блока, далее 4 раза в день в процедурной стационарного отделения. Офтан Дексаметазон назначали в инстилляциях 4–6 раз в день. В качестве дополнительной терапии для коррекции сопутствующих осложнений использовались ферменты (гемаза, лидаза), корректоры гемостаза (аскорутин, дицинон, аминокaproновая кислота), гипотензивные средства (Фотил, Фотил форте) и протекторы роговицы (Офтагель). Оценка действия комплексной фармакотерапии инфекционных осложнений проводилась по динамике клинических проявлений инфекционного процесса.

Степень выраженности инфекционного воспаления оценивалась по определенным признакам на основе биомикроскопии в соответствии со следующими критериями: «-» отсутствие воспаления; «+» – слабо выраженный признак, «++» – умеренно выраженный; «+++» – ярко-выраженный признак.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиотропным средством для лечения инфекционных осложнений травм глаза являются антибиотики различных групп. Основные антибиотики, применяемые в офтальмологии в виде инстилляций (некоторые, начиная с 40-х годов) — хлорамфеникол (левомецетин), неомицин, тетрациклины, гентамицин, тобрамицин и в последнее время — антибиотики группы фторхинолонов.

Одним из наиболее распространенных и рекомендуемых препаратов в офтальмологии являются глазные капли Офтаквикс (производство компании Santen). Его преимущество — достижение высокой концентрации препарата в очаге инфекции в минимальные сроки, что приводит к быстрому и

эффективному подавлению жизнедеятельности микроорганизмов. Выявлены высокие концентрации данного препарата в роговице и передней камере, что не свойственно антибиотикам других эффективных групп, например, тобрамицину.

Механизм действия фторхинолонов заключается в блокировании важнейших внутриклеточных

ферментов патогенных микроорганизмов. Левофлоксацин (лекарственная основа глазных капель Офтаквикс) блокирует ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, нарушая тем самым суперспирализацию и сшивку разрывов бактериальной ДНК и подавляя ее синтез, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах. За счет подавления сразу двух внутриклеточных ферментов обеспечивается терапевтическая активность левофлоксацина к патогенной флоре, устойчивой к другим антибиотикам (аминогликозидам, полипептидам), в том числе и к полирезистентным штаммам микроорганизмов. Фторхинолоны эффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе метициллин-устойчивых.

Мы использовали данный препарат в комбинированной терапии у всех пациентов с инфекционными осложнениями после травм глаза и получили положительные результаты: снижение всех основных клинических симптомов (табл. 2), отсутствие эндофтальмитов в краткосрочном периоде после травмы.

Данный эффект был достигнут в основном за счет комбинированной терапии Офтаквиксом с глюкокортикостероидом Офтан Дексаметазоном 0,1%.

Механизм действия глюкокортикостероидных препаратов, используемых при лечении воспаления при травмах глаза, заключается в стабилизации мембран тучных клеток, угнетении высвобождения медиаторов воспаления, уменьшении проницаемости капилляров, стабилизации мембран лизосом, антипролиферативном и иммунодепрессивном действии, ингибировании экспрессии генов, кодирующих синтез белков, участвующих в развитии воспаления.

Препарат Офтан Дексаметазон обладает высокой проникающей способностью в ткани переднего отдела глаза, его глюкокортикоидная активность составляет 25 ед. Препарат имеет преимущества, связанные с его формулой (не является суспензией, поэтому его не нужно взбалтывать) и формой выпуска

(удобный флакон для инстилляций). Формула данного препарата обеспечивает также его высокую биодоступность, что в свою очередь ведет к получению максимального терапевтического эффекта.

Как показала наша практика, сочетание Oftan Дексаметазона с Oftаквиксом является крайне эффективной комбинацией и ведет к снижению основных клинических симптомов инфекционного воспаления (см. табл. 2).

Важно отметить и другую группу осложнений, сопутствующих травматическому поражению органа зрения, сочетающуюся с инфекционным процессом.

Травмированные глаза страдают от воздействия комплекса факторов, возникающих при чрезвычайной ситуации: пыли, сухого воздуха и ветра, горячего воздуха, инородных тел, химических ингредиентов. В связи с этим рекомендуется использование увлажняющих средств. Мы применяли препарат Oftагель (состав: карбомер 974Р, сорбитол, поливиниловый спирт) — универсальный протектор роговицы, который обеспечивает быструю эпителизацию, увлажнение, обладает прозрачностью и не искажает зрение, длительно удерживается на поверхности роговицы. Oftагель сочетает достоинства глазных капель и мази, повышает процент прозрачного заживления роговичной ткани, препятствует излишней клеточной пролиферации. В нашем исследовании ксеротические осложнения при инфекционном процессе выявлены у 16 пациентов (5% от общего числа пациентов). При использовании Oftагеля в течение 1–2 нед основные симптомы синдрома «сухого глаза» уменьшились или полностью исчезли.

У небольшой группы пациентов (5%) наблюдались различные гидродинамические нарушения, которые обычно выражались в постконтузионной гипертензии. Для лечения данной проблемы мы

использовали препараты Фотил и Фотил форте (Santen) в инстилляциях 2 раза в день. Фотил и Фотил форте — оригинальные препараты, в которых благодаря специально подобранному рН удалось в одном растворе совместить тимолол и пилокарпин без ущерба для их эффективности. Удобство такой комбинированной формы состоит в возможности борьбы с вторичной гипертензией при контузиях, лечении травматического мидриаза даже при разрывах сфинктера путем создания хронического миоза без иридопластики, проведение «массажа радужки».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Присоединение инфекции при травматическом поражении органа зрения является хотя и не самым частым, но тем не менее грозным осложнением, которое требует незамедлительной комплексной терапии. В данную терапию целесообразно включать антибиотики широкого спектра действия, глюкокортикостероиды; при необходимости дополнительной коррекции — гипотензивные средства, протекторы роговицы и противовоспалительные препараты. Наш опыт применения комбинации препаратов Oftаквикс и Oftан Дексаметазон (в сочетании при необходимости с препаратами Фотил и Oftагель) показал, что данная комбинация является эффективной в лечении инфекционных осложнений при травматическом поражении органа зрения.

### *Литература*

1. Гундорова Р.А., Петриаивили Г.Г., Мошетьова Л.К. Оказание экстренной медицинской помощи населению при механических и термических поражениях глаз при катастрофах // Медицина катастроф. М., 1992. №1. С. 32–34.
2. Кашиников В.В. Современные аспекты реабилитации пострадавших в чрезвычайных ситуациях // Офтальмохирургия и терапия. 2001. №1. С. 38–41.

---

## Modern Trends in Drug Therapy of Infectious Complications in Patients with Traumatic Injuries of the Eye

R.A. Gundorova, Yu.A. Kapitonov, N.I. Ovechkin, I.Yu. Romanova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia  
oku-@list.ru

*Effects of combined medicinal therapy for infectious and inflammatory complications of traumatic lesions of the eye were studied in 454 patients (688 eyes) aged 12 to 66 (average age 44±2.3 years). Of these, 302 patients (66.5%) had eye-ball concussion, 103 patients (22.7%) had penetrating injuries with no foreign body intrusion and 49 patients (10.8%) had penetrating injuries and intraocular foreign body intrusion. Medical assistance was sought 2 hours to 5 years after injury. Positive clinical effects in the treatment of complications related to eye injury were revealed for Oftan Dexamethasone, Fotil, Fotil Forte and Oftаgel.*

**Key words:** fluorquinolones, eye injury, concussion, infectious complications, Oftan Dexamethasone, xerosis.

*Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:10–12*

# ОФТАКВИКС

Лев офлоксацин 0,5%

Современные  
антибактериальные  
глазные капли

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

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

для ПРОФИЛАКТИКИ  
ИНФЕКЦИОННЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ

РЕКОМЕНДАЦИИ  
ESCRS, АВГУСТ  
2007

О  
П  
Е  
Р  
А  
Ц  
И  
Я

7/14 дней

ОФТАКВИКС

1-2 дня

ОФТАКВИКС

1 месяц

ОФТАН®  
ДЕКСАМЕТАЗОН

от 1 месяца до 1 года

ОФТАГЕЛЬ®



Московское представительство "АО Сантэн"  
119049, Россия, Москва  
Мытная улица, дом 1, офис 13  
Тел. +7 499 230 0288, Факс +7 499 230 1075  
[www.santen.ru](http://www.santen.ru)

**Santen**

# Совершенствование диагностики и хирургического лечения повреждения слезно-носовых путей при травме орбиты

Е.А. Дроздова<sup>1</sup>, И.А. Сироткина<sup>2</sup>, Г.М. Хакимова<sup>2</sup>, Е.С. Бухарина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава России

<sup>2</sup> Челябинское муниципальное учреждение здравоохранения Городская клиническая больница №3

*Исследование внутреннего хирургического пространства орбиты и слезно-носовых путей (СНП) выполнено у 24 пациентов с посттравматическим дакриоциститом через 3–12 мес с момента травмы. В связи с недостаточной информативностью дакриоцистографии предложен способ, предусматривающий проведение спиральной компьютерной томографии (СКТ) орбит, придаточных пазух носа с введением через слезные каналцы в СНП смеси контрастного препарата «Ультравист-300» и вискоэластика — метилцеллюлозы (Вискомет) в соотношении 2:3. Построена объемная реконструкция черепа, определены травматические изменения и варианты восстановления СНП при травме орбиты.*

**Ключевые слова:** орбита, слезно-носовые пути, травма, спиральная компьютерная томография.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:14–18

Частота повреждения слезно-носовых путей (СНП) при травме орбиты составляет 0,2–1,6% [8]. Ранение век во внутреннем углу глаза, ранение бокового ската носа, перелом лобного отростка верхней челюсти, слезной кости, клеток решетчатого лабиринта вызывают нарушение анатомо-топографических соотношений и функционального состояния СНП: механическое сужение просвета; дистопию слезного мешка, носослезного канала (НСК). Это приводит к нарушению оттока слезной жидкости с последующим развитием воспалительных заболеваний — посттравматического дакриоцистита через 2–3 мес после травмы.

В связи с деформацией и изменением топографии СНП при наличии костных отломков, рубцовых изменений в зоне перелома и первичной реконструкции костных стенок орбиты титановыми минипластинами возникают трудности в диагностике состояния СНП и лечении посттравматического дакриоцистита.

**ЦЕЛЬ** работы — усовершенствовать метод исследования внутреннего хирургического пространства орбиты и СНП, определить уровень повреждения СНП при травме орбиты и выбрать тактику хирургического восстановления СНП при посттравматическом дакриоцистите.

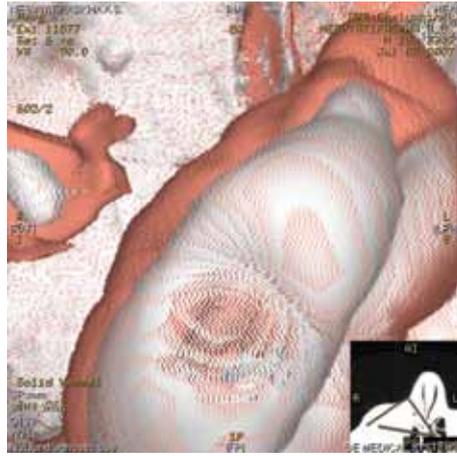
## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2007 по 2011 г. на стационарном лечении в офтальмологическом отделении МУЗ ГKB №3 Челябинска находились 143 пациента с проникающим ранением орбиты и 175 пациентов с контузией орбиты. Из них у 24 (7,5%) пациентов (16 мужчин — 67%, 7 женщин — 33%, 1 ребенок — 4%) в возрасте от 5 до 62 лет (средний возраст  $34,5 \pm 7,1$  года) диагностирован посттравматический дакриоцистит через 2–6 мес с момента травмы орбиты (рис. 1). В контрольную группу включены результаты обследования СНП у 24 пациентов, получавших лечение в условиях офтальмологического стационара МУЗ ГKB №3 с последствиями травм глазного яблока без повреждения костных стенок орбиты и без патологических изменений в слезоотводящей системе; возраст больных составил от 5 до 59 лет (средний возраст  $32,9 \pm 8,4$  года); мужчин — 16 (67%), женщин — 7 (33%), детей — 1 (4%).

Всем пациентам выполнено комплексное офтальмологическое обследование: визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия, периметрия. Специальное исследование включало промывание и зондирование слезоотводящих путей коническими, цилиндрическими зондами Боумена №1, 2, что позволило выявить наличие или



**Рис. 1.** Пациентка П., 5 лет, посттравматический дакриоцистит левого глаза.



**Рис. 2.** 3D реконструкция слезного мешка, цветовая реформация изображения в режиме Solid Vessel.



**Рис. 3.** Пациентка П., 5 лет, 5-й день после операции дакриоцистиностомии по Дююи-Дютану с интубацией СНП силиконовым стентом Ритленга слева.

отсутствие проходимости слезных канальцев, слезного мешка, НСК. Всем пациентам выполнена дакриоцистография (ДЦГ) в двух проекциях — ДЦГ (Room — 20М) с введением смеси контрастного препарата «Ультравист-300» и вискоэластика — метилцеллюлозы (Вискомет) в соотношении компонентов 2:3 в слезный мешок через слезные точки.

Спиральная компьютерная томография — СКТ (LightSpeed 16 GE) орбит, придаточных пазух носа выполнена всем пациентам контрольной (24) и основной группы (24) во фронтальной и аксиальной плоскости с толщиной среза 1,25 мм, шагом томографа 0,65 мм. Всем проведено контрастирование СНП через слезные канальцы аналогичной смесью «Ультравист-300» и вискоэластика — метилцеллюлозы (Вискомет) в соотношении 2:3 [4]. При оценке полученных данных использованы цифровые технологии обработки изображения: программы реформации, измерения в зоне интереса с усилением изображения.

Статистическая обработка полученных данных проведена методами вариационной статистики с помощью компьютерных программ «BIOSTAT» и «STATISTICA — 6.0» в среде Windows. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Информативность метода СКТ и ДЦГ с контрастированием СНП изучена на основании определения чувствительности:  $Se = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛН}) \times 100\%$ , специфичности:  $Sp = \text{ИН} / (\text{ЛП} + \text{ИН}) \times 100\%$  и точности:  $\text{Epsilon } X = (\text{ИП} + \text{ИН}) / (\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ИН} + \text{ЛН}) \times 100\%$ , где ИП — количество истинноположительных результатов, ИН — количество истинноотрицательных результатов, ЛП — количество ложноположительных результатов, ЛН — количество ложноотрицательных результатов.

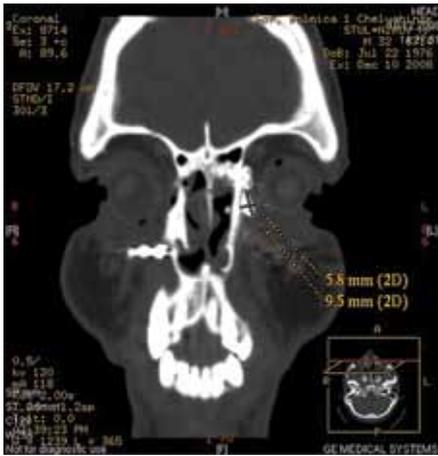
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения диагностической ценности метода СКТ с контрастированием СНП мы сравнили СКТ с ДЦГ с контрастированием СНП. У 15 из 24 пациентов при ДЦГ выявлены: эктазия слезного мешка — у 7, неравномерное контрастирование НСК — у 6. У 11 из

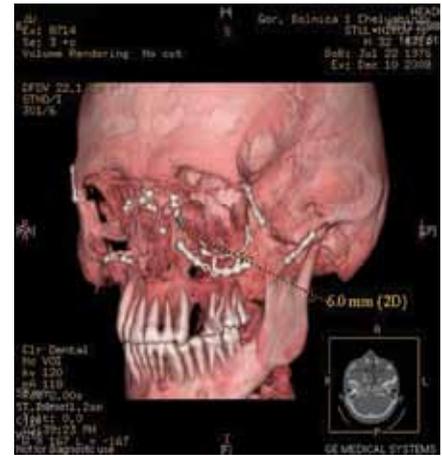
15 пациентов при ДЦГ возникли трудности в оценке состояния НСК и отсутствовала возможность оценить НСК дистальнее места облитерации из-за проекционного наслаивания деформированных костных структур орбиты.

Применение новой методики СКТ с контрастированием СНП позволило определить: расположение слезного мешка относительно внутренней спайки век, НСК, костных отломков, титановых минипластин; расстояние от слезного мешка до слизистой оболочки носа, ширину носового хода на уровне планируемого костного окна, состояние средней и нижней носовых раковин; конфигурацию клеток решетчатого лабиринта, степень их пневматизации; оценить область формирования костного окна при дакриоцистиностомии; при рецидиве дакриоцистита после дакриоцистиностомии выявить уровень сформированного ранее костного окна. Кроме того, использованы специальные цветовые режимы реформации изображения (Solid Vessel, Color Dental), которые помогли точно дифференцировать слезный мешок от костных отломков, гиперостозов, титановых минипластин, наслаивающихся при стандартной рентгенографии и СКТ в черно-белом режиме (рис. 2).

При СКТ у 24 пациентов выявлены посттравматические изменения СНП: деформация, эктазия слезного мешка — 8 (33%), в том числе слезный мешок в форме «песочных часов» — 2 (8%), сморщивание и рубцовые изменения слезного мешка — 6 (25%); дистопия слезного мешка — 4 (17%); сужение НСК в проксимальном — 2 (8%) и дистальном участках — 3 (13%), на всем протяжении — 5 (21%); блокада устья НСК гипертрофированной нижней носовой раковиной — 3 (13%); непроходимость НСК при посттравматической деформации внутренней, нижней стенок орбиты, костей носа — 7 (29%); рубцовая деформация средней (3) и/или нижней носовых раковин 3 (13%). При СКТ определен экссудат в передних клетках решетчатого лабиринта — 3 (13%) и верхнечелюстной пазухе — 4 (17%), киста гайморовой пазухи — 2 (8%).



**Рис. 4.** СКТ черепа во фронтальной и сагиттальной плоскости с контрастированием СНП слева по авторской методике. Контраст определяется в эктазированной слезной мешке размером 5,8×9,5 мм, НСК непроходим.



**Рис. 5.** Реконструкция черепа: цветовая реформация изображения в режиме Color Dental. Контраст определен в слезном мешке, который смещен кпереди, эктазирован диаметром 6 мм, НСК непроходим, титановые минипластины формируют внутреннюю стенку орбиты, спинку, боковые скаты носа.

Трудности при выполнении СКТ возникли у 1 пациента после ранее проведенного металлоостеосинтеза нижней, медиальной стенок орбиты, спинки и боковых скатов носа челюстно-лицевым хирургом. На томограммах титановые минипластины образовывали артефакты в виде расходящихся лучей. Для уменьшения данного дефекта выбирали срез, плоскость которого проходила через край пластины.

В группе контроля у всех обследованных (24) при выполнении ДЦГ и СКТ с контрастированием СНП определено беспрепятственное распределение контраста на всем протяжении СНП, дополнительно выявлена киста гайморовой пазухи — 2 (8%).

По результатам СКТ с контрастированием СНП выделены 5 групп пациентов, которым выполнены различные типы хирургических вмешательств.

1-я группа (5 пациентов): при исследовании диагностировано отсутствие расширения и/или деформации, смещения слезного мешка, выявлено сужение НСК на всем протяжении в сравнении с контралатеральной стороной. Проведено хирургическое восстановление СНП по естественным путям без формирования костного окна — биканаликулярная интубация. Под местной анестезией (инокаин 0,4% в инстилляциях, лидокаин 10% — эндоназальный спрей) проведен полый зонд со стилетом Ритленга через верхнюю и нижнюю слезные точки, слезные каналы, слезный мешок, НСК под нижнюю носовую раковину. После извлечения стилета в просвет зонда проведен свободный конец полипропиленовой нити Ритленга с силиконовым стентом диаметром 0,64 мм (F.S.I., Франция) в СНП и в полость носа. Далее нить извлечена из зонда через боковую щель, а зонд — из слезного канала. Свободные концы полипропиленовой нити выведены из полости носа крючком Ритленга. Полипропиленовые концы нити отрезаны от силиконового стента, его свободные концы подшиты

к слизистой носа или у детей фиксированы на коже щеки липким пластырем (рис. 3). У всех пациентов восстановлена активная проходимость слезы в нос через 3–6 мес после удаления стента.

2-я группа (8 пациентов): при изменении формы слезного мешка, облитерации носослезного канала за счет костной деформации, выявленных при СКТ (рис. 4), мы создавали искусственный путь оттока с формированием костного окна — наружная дакриоцисториностомия по Дюпюи-Дютану. Одновременно с наложением анастомоза проводили пластику век с подшиванием внутренней спайки к надкостнице аллосухожильной нитью «Аллоплант» у 3 пациентов. Под эндотрахеальным наркозом произведен разрез кожи, мягких тканей до кости длиной 25–30 мм книзу и кнаружи от зоны прикрепления внутренней спайки века. Мягкие ткани тупо раздвинуты до появления внутренней спайки века [5]. Произведены разрез надкостницы и отслоение ее распатором у переднего слезного гребешка. Надкостница вместе со слезным мешком отодвинута кнаружи. С помощью бормашины сформировано отверстие в кости (костное окно) до слизистой носа диаметром 10–13 мм, удалены мелкие отломки кости, скальпелем рассечена слизистая носа в пределах костного окна. Вскрыта внутренняя стенка слезного мешка, при получении гнойного содержимого полость промыта раствором фурациллина 1:5000, слизистая слезного мешка подшита к краям слизистой носа. Одномоментно проведена система Ритленга через верхнюю и нижнюю слезные точки, слезные каналы, анастомоз (слезный мешок — полость носа), введен силиконовый стент и фиксирован к слизистой носа. Во время операции возникли трудности при образовании анастомоза между стенкой слезного мешка и полостью носа у 2 пациентов в связи с гиперостозом медиальной стенки орбиты. Послеоперационный период у всех пациентов протекал без осложнений,

**Таблица 1.** Частота выявления достоверного признака — уровня повреждения СНП при травме орбиты по данным лучевых методов исследования, абс. n; отн. %±СОД

Лучевой метод с контрастом	Выявлено повреждение СНП на разном уровне								
	истинноположительный		истинноотрицательный		ложноположительный		ложноотрицательный		всего
	абс.	%±СОД	абс.	%±СОД	абс.	%±СОД	абс.	%±СОД	
ДЦГ	10	41,7±6,3	6	25,0±6,4	3	12,5±7,8	5	20,8±6,2	24
СКТ	19	79,2±6,2*	3	12,5±7,8	1	4,2±4,6	1	4,2±4,6*	24

**Примечание.** \* — достоверные различия при сравнении показателей разных групп (критерий Фишера,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Информативность лучевых методов с контрастированием СНП в диагностике повреждения СНП при травме орбиты

Лучевой метод с контрастом	Выявлено повреждение СНП на разном уровне		
	чувствительность, %	специфичность, %	точность, %
ДЦГ	76,9	66,7	62,5
СКТ	90,5	75,0	83,3

проходимость СНП восстановлена у 8 пациентов через 2–4 мес. У 4 больных сохранились жалобы на слезотечение, хотя при промывании СНП жидкость поступала в нос у всех пациентов.

3-я группа (4 пациента): при СКТ контраст определен только в слезных канальцах, в полость слезного мешка контраст не поступал вследствие полной рубцовой облитерации слезного мешка. Выполнена каналикулориностомия с иссечением рубцовой ткани в области слезного мешка, проведением силиконового стента по зонду Ритленга в полость носа. Через 1,5–2 мес после хирургического вмешательства у пациентов исчезли слезотечение и гнойное отделяемое из конъюнктивальной полости.

4-я группа (6 пациентов): диагностированы эктазия, смещение слезного мешка, сужение НСК в дистальном участке, блокада устья НСК гипертрофированной средней и/или нижней носовой раковиной. Под эндотрахеальным наркозом выполнена операция — эндоназальная эндоскопическая дакриоцистицистостомия с резекцией средней и/или нижней носовых раковин, интубацией СНП силиконовым стентом Ритленга. Под контролем торцевого эндоскопа диаметром 4 мм («Karl Storts», Германия) оториноларингологом режущим алмазным бором сформировано костное окно в проекции слезного мешка, удалена средняя и/или нижняя носовые раковины. Таким образом, открыт доступ к медиальной стенке слезного мешка. Офтальмологом проведен зонд Боумана №1 или 2 через нижний слезный канал в слезный мешок и, ориентируясь по нему, рассечена серповидным скальпелем стенка слезного мешка, получено слизисто-гнойное отделяемое. Внутренняя стенка слезного мешка удалена моторной системой с функцией шейвера. Далее проведен зонд Ритленга через верхнюю и нижнюю слезные точки, слезные канальцы, слезный мешок в полость носа, по нему введен силиконовый стент, фиксирован к слизистой носа. Операцию заканчивали тампонадой соответствующей половины носа. Слезотечение и гнойное отделяемое прекратились у 3 пациентов через 3–6 мес. Однако у 1 пациента в связи с тем, что в послеоперационном периоде сохранялись слезотечение и гнойное

отделяемое, проведена ревизия соустья, удалены грануляции.

5-я группа (1 пациент): при формировании внутренней стенки орбиты титановыми минипластинами отсутствовала возможность образования анастомоза с полостью носа, поэтому проведена экстирпация слезного мешка (рис. 5). В послеоперационном периоде сохранялось слезотечение.

Всем пациентам в послеоперационном периоде в течение 1–2 нед проведена антибактериальная терапия: внутримышечные инъекции — цефтриаксон 1,0×2 раза в день, инстилляций — ципрофлоксацин 0,3% 4–6 раз в день, тобрамицин 0,3% 4–6 раз в день, промывание СНП растворами антисептиков — фурациллин 1:5000, мирамистин, инстилляций в нос — нафтизин, полидекс 2–3 раза в день.

У 23 пациентов в 5 выделенных группах после хирургического лечения отмечены удовлетворительные результаты: рецидива посттравматического дакриоцистита не наблюдали в течение 6 мес — 3 лет. У 1 из 24 больных отмечен рецидив посттравматического дакриоцистита, проведено повторное хирургическое вмешательство — ревизия анастомоза (слезный мешок — полость носа), удалены грануляции.

Мы изучили чувствительность, специфичность, точность ДЦГ и СКТ с контрастированием СНП на основании выявления достоверного признака — уровня повреждения СНП, верифицированного при хирургическом вмешательстве у пациентов с посттравматическим дакриоциститом (табл. 1).

Из табл. 1 следует, что достоверный признак — повреждение СНП на разном уровне — определен при ДЦГ с контрастированием СНП у 41,7% пациентов, при СКТ с контрастированием СНП — у 79,2%.

Определена информативность лучевых методов с контрастированием СНП на основе выявления достоверного признака (табл. 2).

Выявлено, что информативность СКТ превосходит информативность ДЦГ с контрастированием СНП у пациентов с посттравматическим дакриоциститом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описаны различные методы диагностики для уточнения характера и распространенности непроходимости СНП, в том числе ДЦГ с контрастированием СНП. Однако этот метод имеет ограничения в объективной оценке состояния слезного мешка и НСК, что обусловлено проекционным наложением костных структур орбиты, отсутствием возможности оценить

часть носослезного канала дистальнее места облитерации [1, 5, 6]. В нашем исследовании доказана низкая информативность ДЦГ (чувствительность — 76,9%, специфичность — 66,7%, точность — 62,5%). Это потребовало поиска новых методов исследования СНП.

СКТ лицевого черепа используют для предоперационной диагностики внутреннего хирургического пространства орбиты и СНП у пациентов с повреждениями и посттравматическими деформациями орбиты. Метод СКТ с контрастированием СНП, использованием специальных цветовых режимов реформации изображения (Solid Vessel, Color Dental) позволяет точно дифференцировать слезный мешок от костных отломков, гиперостозов, титановых минипластин, наслаивающихся при стандартной рентгенографии и СКТ в черно-белом режиме.

В качестве контрастных веществ применяют водорастворимые и жирорастворимые препараты. Водорастворимые препараты из-за низкой вязкости быстро проходят СНП, что не позволяет получить их контрастирования на всем протяжении; жирорастворимые препараты из-за высокой вязкости не смешиваются со слезой, могут не проходить через физиологические сужения СНП, вызывают возникновение олеогранул [2, 3]. Нами предложено контрастировать СНП смесью контрастного препарата «Ультравист-300» и вискоэластика — метилцеллюлозы (Вискомет) в соотношении компонентов 2:3, что позволяет распределить контрасту на всем протяжении СНП.

Дискуссионным является вопрос о формировании вновь созданного слезно-носового соустья [5, 7]. В литературе описаны способы пластики соустья и удаления слизистой оболочки полости носа. Использование при посттравматическом дакриоцистите силиконового стента Ритленга для проведения через анастомоз в полость носа уменьшает рост грануляционной ткани, способствующей облитерации носослезного соустья, возникновению рецидива после операции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод СКТ позволяет получить информацию о состоянии костных структур орбиты. Использование смеси контрастного препарата «Ультравист-300» и вискоэластика — метилцеллюлозы (Вискомет) способствует четкому представлению о состоянии слезного мешка и НСК. Специальные цветовые режимы реформации СКТ изображения (Solid Vessel, Color Dental) помогают точно дифференцировать слезный мешок от костных отломков, гиперостозов, наслаивающихся при стандартной рентгенографии и СКТ в черно-белом режиме. Представленный способ позволил с высокой точностью определить анатомические ориентиры, объем хирургической реконструкции СНП при посттравматическом дакриоцистите, получить удовлетворительный функциональный результат, снизить количество осложнений операции.

### Литература

1. Атькова Е.Л., Белоглазов В.Г., Эль-Саед С.А., Архипова Е.Н. Современные возможности диагностики нарушений слезоотведения // Офтальмохирургия. 2010. № 1. С. 58–61.
2. Лазаревич И.Л., Пискунов Г.З. Предварительные результаты оценки состояния слезоотводящих путей у ринологических больных // Российская ринология. 2009. № 2. С. 63–64.
3. Мельников М.Н., Лантев В.Я. Возможности современной рентгеновской диагностики в планировании оперативных вмешательств при заболеваниях слезоотводящих путей // Российская ринология. 2004. № 4. С. 13–15.
4. Сироткина И.А., Ростовцев М.В., Хакимова Г.М. и др. Положительное решение о выдаче патента на изобретение «Способ исследования внутреннего хирургического пространства орбиты и слезно-носовых путей» по заявке №2010125405/14.
5. Черкунов Б.Ф. Болезни слезных органов. СамГПИМУ.: Перспектива, 2001. 238 с.
6. Gokcek A., Argin M.A., Altintas A.K. Comparison of failed and successful dacryocystorhinostomy by using computed tomographic dacryocystography findings // Eur. J. Ophthalmol. 2005. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16167281> (дата обращения 22.11.2011).
7. Unlu H.H., Ozturk F., Mutlu C. et al. Endoscopic dacryocystorhinostomy without stents // Auris Nasus Larynx. 2000. V. 27, N 1. P. 65–71.
8. Yazici Z., Zeren H., Firinciogullari E. Treatment of nasolacrimal duct obstruction with polyurethane stent placement: long-term results // Am. J. Roentgenol. 2002. V. 179, N 2. P. 491–494.

## Advances in the Diagnostics and Surgical Treatment of Nasolacrimal Tract Damage after an Orbit Trauma

E.A. Drozdova<sup>1</sup>, I.A. Sirotkina<sup>2</sup>, G.M. Khakimova<sup>2</sup>, E.S. Bukharina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chelyabinsk State Medical Academy

<sup>2</sup> Chelyabinsk City Clinical Hospital # 3, Chelyabinsk, Russia  
buharina\_es@mail.ru

*We examined the interior surgical space of the orbit and the lacrimonasal tract (LNT) of 24 patients with posttraumatic dacryocystitis 3 to 12 months after trauma. Since dacryocystography proved to be not informative enough, we proposed a new method, which consisted in spiral computed tomography of the orbits and paranasal sinuses involving the introduction of a mixture composed of 2 parts of Ultravist-300 contrast agent and 3 parts of viscoelastic material (methylcellulose) Viskomet into LNT through the lacrimal ducts. A 3D cranial reconstruction was performed, which helped to determine the traumatic changes and options of LNT recovery after an orbit trauma: 1) LNT recovery per vias naturales is performed when no enlargement or deformation, displacement of the lacrimal sac and narrowing of the nasolacrimal canal as compared to the contralateral side is observed; 2) an artificial drainage duct is created using a bone window if the lacrimal sac is deformed or the nasolacrimal canal is obliterated due to bone deformation; 3) canaliculorhinostomy is performed if it is impossible to separate the lacrimal sac from scar strictures; 4) artificial drainage is created with the help of a bone window and the resection of the middle and/or inferior nasal conchas when LNT outlet position and/or the shape, location or size of the nasal conchas are changed or a cicatricial deformity of the latter is observed; 5) extirpation of the lacrimal sac is performed when titanium miniplates are available to form an internal wall of the orbit, a nasal bridge and the lateral nasal walls.*

**Key words:** orbit, nasolacrimal canal, trauma, spiral computed tomography.

# Терапевтическая эффективность и безопасность препарата Ретиналамин® при миопической болезни. Результаты клинического исследования

Е.А. Егоров<sup>2</sup>, О.И. Сарыгина<sup>1</sup>, О.В. Зайцева<sup>1</sup>, Т.Д. Охочимская<sup>1</sup>, Н.Е. Швецова<sup>1</sup>, Т.Б. Романова<sup>2</sup>, Д.В. Кац<sup>2</sup>, М.В. Васина<sup>2</sup>, О.С. Кетлинская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

*Представлены результаты клинического исследования терапевтической эффективности и безопасности применения препарата Ретиналамин® при миопической болезни в режиме ежедневного парабулбарного введения в течение 10 дней (III фаза), код протокола РЕТМБ-09. Показана существенная клиническая эффективность препарата Ретиналамин для поддерживающей терапии миопической болезни средней и высокой степени. Выявлено положительное влияние препарата Ретиналамин на остроту и качество зрения пациентов с миопической болезнью. Ретиналамин хорошо переносился пациентами, не вызывал общих или местных аллергических реакций. Отмечена статистически значимая положительная динамика основных показателей световой чувствительности поля зрения, по данным электрофизиологических исследований, выявлено положительное воздействие Ретиналамина на функциональную активность сетчатки, особенно в ее центральных отделах. Полученный эффект имел стойкий характер и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (до 3 мес после курса проведенной терапии).*

**Ключевые слова:** осложненная миопия, Ретиналамин, лечение, протокол РЕТМБ-09.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:19–25

Проблема улучшения зрения при близорукости в течение многих лет остается одной из актуальных в офтальмологии. Близорукость — наиболее частая причина снижения зрения у лиц молодого возраста [1, 3, 13, 17]. Близорукость также является важной медико-социальной проблемой, так как накладывает значительные ограничения в выборе профессии, занятий спортом, службе в армии. Анализ статистических данных показывает увеличение числа близоруких из года в год, несмотря на проведение профилактических мероприятий [7, 15]. В связи с высокой частотой инвалидизации подростков, лиц молодого и зрелого возраста ряд авторов акцентируют внимание на возможности профилактики осложненной близорукости, усовершенствовании методов диспансерного наблюдения и коррекции миопии [9, 11]. Большинство авторов отмечают необходимость повышения качества медицинской помощи этой кате-

гории пациентов, оптимизации коррекции зрения и методов лечения [2, 5, 16].

Дистрофические изменения сетчатки относятся к наиболее тяжелым поражениям глаз. Они встречаются как в молодом, так и в пожилом возрасте и часто характеризуются прогрессирующим течением, приводящим к снижению зрительных функций и нередко к инвалидности. К тяжелым дегенеративным изменениям сетчатой оболочки относятся поражения ее макулярной области на фоне атеросклеротической макулодистрофии и миопии высокой степени. В основе патогенеза центральных хориоретинальных дистрофий лежат нарушения кровообращения, метаболические изменения в сетчатке и пигментном эпителии. Дегенеративные изменения в сетчатке вызваны различными факторами, в том числе нарушением процессов перекисного окисления липидов [4, 6, 8, 14]. Пациенты с данной патологией глаза

вынуждены получать постоянную и длительную терапию, основной задачей которой является замедление прогрессирования заболевания. В связи с этим ученые-фармакологи и офтальмологи постоянно ведут поиск новых лекарственных средств, которые могут использоваться в терапии заболеваний сетчатки, зрительного нерва и реабилитации при заболеваниях и травмах глаза. Российская фармацевтическая компания Герофарм занимается разработкой и производством пептидных препаратов, оказывающих влияние на патогенетические механизмы развития заболевания. Свойства данной группы препаратов обусловлены участием пептидов в белковом синтезе, регуляции клеточного метаболизма. Одним из наиболее эффективных препаратов данной группы является Ретиналамин, который улучшает процессы регенерации и репарации сетчатки.

Основными отличиями Ретиналамина от остальных препаратов, входящих в стандарт лечения заболеваний сетчатки и зрительного нерва, являются его высокий трофический потенциал и тканеспецифичность, патогенетическая направленность, отсутствие токсических и других побочных эффектов, совместимость с любыми группами лекарственных средств.

При исследовании возможных механизмов действия Ретиналамина было доказано, что препарат усиливает пролиферацию культивируемых эпителиальных клеток сетчатки и стимулирует нейрональную дифференцировку полипотентных эктодермальных клеток гастролы *Xenopus laevis* [10]. В 2006–2007 гг. на базе Института молекулярной генетики РАН были проведены исследования влияния Ретиналамина на выживаемость недифференцированных и нейронально дифференцированных клеток РС12 в условиях окислительного стресса, вызванного инкубацией клеток с  $H_2O_2$  [12]. Данные исследования показали, что Ретиналамин обладает высокой цитопротекторной активностью в модельной системе, воспроизводящей повреждение и гибель нейронов в результате сильного окислительного стресса.

На протяжении нескольких лет Ретиналамин успешно применяется для лечения таких трудно поддающихся лечению заболеваний, как возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, тапеторетинальные абитрофии. За последние 20 лет накоплен большой положительный опыт применения препарата в постоперационном периоде у больных с отслойкой сетчатки, при лазерной коагуляции, у больных с возрастной макулярной дегенерацией, при лечении тромбоза центральной вены сетчатки и профилактике ретромбоза, хориоретинитах различной этиологии. За время использования препарата разработаны альтернативные пути его введения: парабульбарное, субконъюнктивальное, внутримышечное, лимфотропное и введение Ретиналамина в теноново пространство.

**ЦЕЛЬЮ** исследования явилась оценка эффективности и переносимости препарата Ретиналамин в комплексном лечении больных с миопической болезнью.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование (открытое, сравнительное, контролируемое и рандомизированное) проводилось для изучения терапевтической эффективности и переносимости препарата Ретиналамин в комплексном лечении больных с миопической болезнью (МБ). Пациенты были рандомизированы на 2 группы методом конвертов: 1-я группа явилась контрольной и получала традиционное комплексное лечение с включением эмоксипина, 2-я — исследуемая — группа — традиционное комплексное лечение с включением Ретиналамина.

Пациенты исследуемой и контрольной групп были сопоставимы по зрительным функциям, возрасту, полу, длительности и тяжести заболевания, сопутствующим заболеваниям.

Курс лечения в группе исследования включал инъекции раствора Ретиналамина в оба глаза по 0,5 мл (2,5 мг) парабульбарно 1 раз в сутки №10, раствор витамина  $B_6$  — 1,0 внутримышечно №10, раствор витамина  $B_{12}$  — 1,0 внутримышечно №10, раствор пентоксифиллина внутривенно — 1,0 №10. Лечение в группе контроля включало раствор эмоксипина — парабульбарно 0,5 мл в оба глаза №10, раствор витамина  $B_6$  — 1,0 внутримышечно №10, раствор витамина  $B_{12}$  — 1,0 внутримышечно №10, раствор пентоксифиллина — 1,0 внутривенно №10.

Каждый пациент был информирован об участии в клиническом исследовании и дал письменное согласие. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1.

Исследование, которое проводилось на двух клинических базах, включало 89 пациентов с МБ: 44 пациентам (88 глаз) исследуемой группы проводили курс лечения, включавший инъекции раствора Ретиналамина в оба глаза; 45 пациентов (90 глаз) получали контрольный курс лечения.

Активный период наблюдения составил 100 дней. До начала лечения все пациенты исследуемой и контрольной групп проходили скрининг. По окончании 10-дневного курса лечения, а также через 1 и 3 мес больные повторно были обследованы специальными методами с целью выявления влияния препаратов на функции и структуры нейрорецепторного аппарата глаза. Каждый пациент был обследован при скрининге и последующих 5 контрольных визитах. Клиническое состояние органа зрения оценивалось по клиническим признакам, данным функциональных методов исследования и ОКТ в динамике до и после курса терапии.

Критерии включения в клиническое исследование были следующие: возраст от 18 до 45 лет; диагноз — миопическая болезнь; наличие дегенеративных

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Группа	Женщины	Мужчины	Миопия, дптр.	Средний возраст, годы
Ретиналамин	34 (77%)	10 (23%)	8,16±0,70	36,1±2,2 (от 19 до 44)
Эмоксипин	13 (29%)	32 (71%)	7,84±0,68	33,9±1,9 (от 19 до 44)

**Таблица 2.** Динамика качества зрения и общего состояния в основной группе

Ретиналамин	Зрение вдаль	Комфорт при чтении	Зрение в сумерках	Общее самочувствие
<b>Визит 2</b>				
Улучшение		3 (6,8%)		
Без динамики	44 (100%)	41 (93,2%)	44 (100%)	44 (100%)
<b>Визит 3</b>				
Улучшение	31 (70,5%)	27 (61,4%)	22 (50%)	11 (25%)
Без динамики	13 (29,5%)	17 (38,6%)	22 (50%)	33 (75%)
<b>Визит 4</b>				
Улучшение	30 (68,1%)	25 (56,8%)	17 (38,6%)	9 (20,5%)
Без динамики	14 (31,9%)	19 (43,2%)	27 (61,4%)	35 (79,5%)
<b>Визит 5</b>				
Улучшение	23 (52,3%)	15 (34,1%)	12 (27,3%)	6 (13,6%)
Без динамики	21 (47,7%)	29 (65,9%)	32 (72,7%)	38 (86,4%)

изменений сетчатки; отсутствие тяжелой соматической патологии: сердечно-сосудистых, легочных заболеваний, выраженной почечной недостаточности, органических заболеваний центральной нервной системы, сахарного диабета; письменное «Информированное согласие» пациентов на участие в данном исследовании, полученное до включения в исследование.

Критериями исключения из клинического исследования являлись: возраст моложе 18 лет и старше 45 лет; единственный глаз; выраженные помутнения оптических сред глаза, препятствующие оценке эффективности препарата; наличие в анамнезе отслойки сетчатки; острота зрения на хуже видящем глазу менее 0,05 с коррекцией; наличие тяжелых соматических заболеваний, требующих медикаментозной терапии (инсулин, кортикостероиды и т.д.); употребление алкоголя более 80 г в день; беременность или кормление грудью; тяжелая недостаточность печени, почек, сердца; клиренс креатинина менее 30 мл/мин, значительно измененный ментальный статус; состояния, которые предусматривают затруднение понимания и сбора информации; конкурентное лечение другими экспериментальными препаратами, не предусмотренными данным протоколом исследований; отсутствие письменного согласия пациента на участие в исследовании.

Оценивалась динамика клинического состояния органа зрения до лечения, на 2-й день после начала курса лечения, непосредственно после лечения, а также через 30 и 90 дней после его окончания. В качестве первичной точки исследования рассматривался визит 3 (после окончания курса лечения). Первичными параметрами эффективности служили следующие показатели: повышение остроты зрения, улучшение световой и цветовой чувствительности, улучшение показателей электрофизиологических

исследований (амплитуда и время А- и В-волн, показатели ритмической ЭРГ на 10, 30, 40 Гц). Критерии оценки безопасности включали оценку субъективных и объективных явлений непереносимости (изменения АД, ЧСС, аллергические реакции); производился учет нежелательных явлений в течение всего периода наблюдения.

Субъективная переносимость регистрировалась следующим образом: препарат оценивался как «хорошо переносимый» при общей оценке переносимости пациентом как «очень хорошей» и «хорошей» на последнем визите после начала лечения. Суммарная оценка производилась в виде суммы случаев проявления аллергических реакций, дискомфорта сразу после применения исследуемого препарата.

Статистическая обработка данных обследования всех включенных в исследование пациентов в сравнении на момент визита 1, 2, 3, 4 и 5 проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 6.0. Использовались методы описательной статистики, параметрической и непараметрической статистики. Оценка достоверности различий между группами проводилась с помощью критерия Стьюдента и критерия Манна – Уилксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая возникновения нежелательных явлений, связанных с приемом Ретиналамина. Никто из пациентов, проходивших лечение, не предъявлял жалоб на непереносимость препарата, общие или местные аллергические реакции или какие-либо его побочные действия. Режим, кратность приема препарата пациентами не нарушались.

**Динамика основных офтальмологических показателей.** Результаты субъективной оценки изменений зрения вдаль, комфорта при чтении, качества зрения в сумерках, а также динамики общего самочувствия (улучшение, без перемен, ухудшение) представлены в табл. 2, 3, на рис. 1, 2, 3.

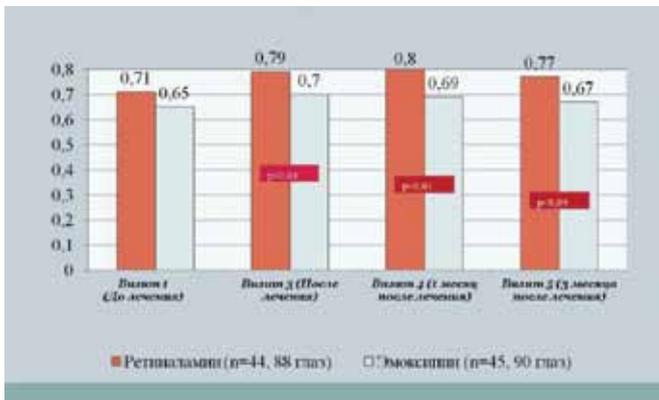
В контрольной группе максимальная величина прибавки остроты зрения оказалась меньшей и составила +0,036, а в исследуемой группе +0,045.

Сразу после проведения лечения препаратом Ретиналамин наблюдалось повышение остроты зрения, эффект сохранялся и даже несколько увеличивался через 1 мес после окончания лечения, к 3-му месяцу наблюдения эффект несколько снижался, однако зрительные функции оставались выше, чем были исходно, до лечения. На фоне лечения эмоксипином максимальное повышение остроты зрения наблюдалось непосредственно после проведения лечения. Через 1 мес после окончания лечения, к 3-му месяцу

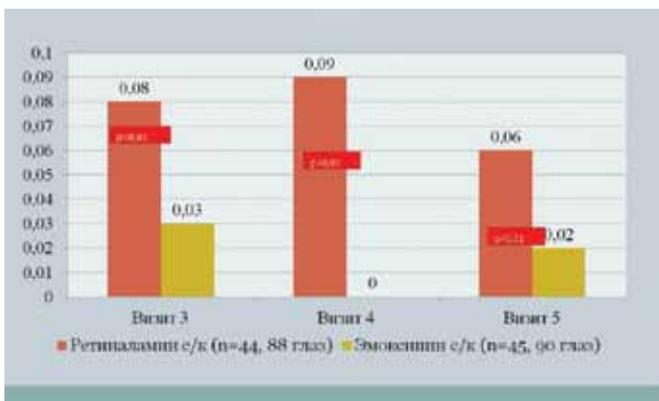
**Таблица 3.** Динамика качества зрения и общего состояния в контрольной группе

Эмоксипин	Зрение вдаль	Комфорт при чтении	Зрение в сумерках	Общее самочувствие
<b>Визит 2</b>				
Улучшение				
Без динамики	45 (100%)	45 (100%)	45 (100%)	45 (100%)
<b>Визит 3</b>				
Улучшение	31 (68,8%)	27 (60%)	17 (37,7%)	18 (40%)
Без динамики	14 (31,2%)	18 (40%)	28 (62,3%)	27 (60%)
<b>Визит 4</b>				
Улучшение	23 (51,1%)	17 (37,7%)	12 (26,6%)	11 (24,4%)
Без динамики	22 (48,9%)	28 (62,3%)	33 (73,4%)	34 (75,6%)
<b>Визит 5</b>				
Улучшение	12 (26,6%)	10 (22,3%)	10 (22,3%)	6 (13,3%)
Без динамики	33 (73,4%)	35 (77,7%)	35 (77,7%)	39 (86,7%)

наблюдения эффект снижался. На фоне лечения Ретиналамином повышение остроты зрения было более выраженным, чем на фоне применения Эмоксипина. Прибавка остроты зрения с коррекцией и без коррекции была статистически достоверно выше в группе, получавшей Ретиналамин, чем в контрольной группе. Результаты субъективной оценки изменения зрения вдаль, комфорта при чтении, качества зрения в сумерках коррелировали с результатами определения остроты зрения.



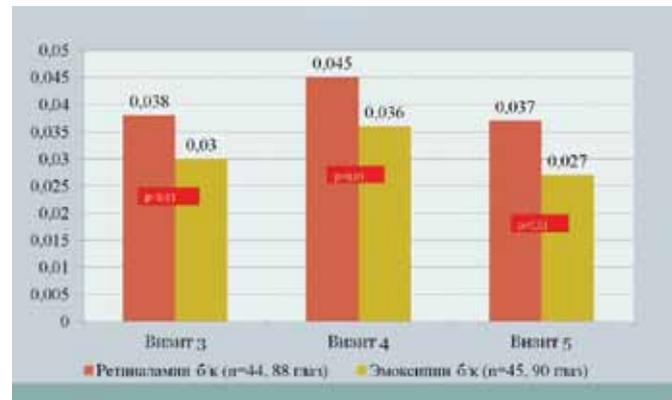
**Рис. 1.** Острота зрения пациентов в исследуемых группах при всех визитах (n=89).



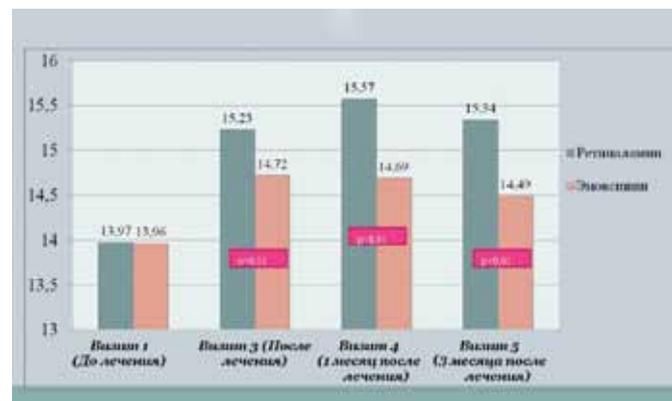
**Рис. 3.** Прибавка остроты зрения с коррекцией у пациентов исследуемых групп в ходе исследования (n=89).

**Динамика световой чувствительности.** Определение порогов световой чувствительности в 0–30° поля зрения проводилось на автоматическом периметре «Centerfield» (Oculus, Германия), программа Fast Threshold 30° (цвет стимула — белый, размер стимула III). Анализировались следующие показатели: средняя световая чувствительность по пороговым значениям (MS) (рис. 4), среднее повышение или снижение световой чувствительности в обобщенном поле зрения по сравнению с возрастной нормой (MD) (рис. 5), уровень дисперсии (LV), коэффициент достоверности. Уровень дисперсии LV говорит о степени однородности дефектов поля зрения. Повышение этого показателя свидетельствует о повышении глубины и выраженности скотом. У всех обследованных LV было <25, что не выходило за пределы нормы. Коэффициент достоверности является маркером ложноположительных или ложноотрицательных ответов и должен быть от 0,7 до 1,0.

На фоне лечения Ретиналамином у больных выявлена статистически значимая положительная динамика показателей световой чувствительности поля зрения: снижение среднего дефекта и повышение средней световой чувствительности поля зрения. Этот эффект проявлялся сразу после лечения (визит 3), сохранялся и даже усиливался через 1 мес



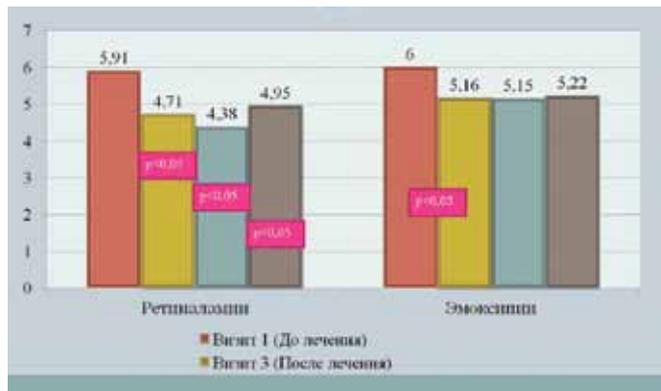
**Рис. 2.** Прибавка остроты зрения без коррекции у пациентов исследуемых групп в ходе исследования (n=89).



**Рис. 4.** Показатели статической периметрии в области 0–30°. MS — средняя световая чувствительность.

**Таблица 4.** Динамика толщины сетчатки (в мкм) в основной и контрольной группах

Динамика толщины сетчатки, мкм ( $M \pm m$ )				
ОКТ	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Ретиналамин	208,46 $\pm$ 5,45	212,5 $\pm$ 4,15	211,55 $\pm$ 4,03	212,39 $\pm$ 4,21
Эмоксипин	211,08 $\pm$ 4,56	209,53 $\pm$ 3,69	210,95 $\pm$ 3,67	210,27 $\pm$ 3,56



**Рис. 5.** Показатели статической периметрии в области 0–30°. MD — средний дефект центральной пороговой световой чувствительности.

(визит 4). К концу периода наблюдений (визит 5) полученный эффект несколько снижался, однако показатели оставались выше, чем были до лечения.

У больных группы сравнения после лечения (визиты 3, 4, 5) отмечалась положительная динамика показателей световой чувствительности по сравнению с данными до лечения, однако эффект был менее значимым, чем в основной группе.

Уровень дисперсии в обеих группах был в пределах нормальных значений и не подвергался статистически значимым изменениям на протяжении всего периода наблюдений. Коэффициент достоверности у всех пациентов был высоким и составлял в среднем по группам 0,90–0,93.

**Динамика толщины сетчатки зоны фовеа.** Изменения структуры сетчатки в центральной зоне на фоне лечения анализировались при проведении оптической когерентной томографии на приборе Stratus 3000 OCT. Сканирование проводилось в программе «Fast Macula» (по 6 лучам длиной 6 мм, проходящим через центр макулы, и началом в 0°, 30°, 60°, 90°, 120°, 150°) с последующим автоматическим анализом результатов по программе макулярного картирования «Macular Map».

При сравнительном анализе толщины сетчатки в фовеа, состояния слоя пигментного эпителия, слоя нервных волокон на соответствующих томографических срезах достоверных различий с показателями до лечения и при последующих визитах не обнаружено. Результаты исследования представлены в табл. 4. Однако в группе пациентов, получавших Ретиналамин, отмечена положительная тенденция к увеличению толщины сетчатки, что является хорошим прогностическим признаком.

**Динамика основных электрофизиологических показателей** (табл. 5, 6). Для оценки функционального

состояния сетчатки с помощью электрофизиологического комплекса МБН (Россия) регистрировали общую ЭРГ и ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на 30 Гц. Ретинальную функцию макулярной области оценивали по данным макулярной ЭРГ (МЭРГ).

Исходно электрогенез сетчатки в обеих группах характеризовался умеренным снижением амплитуды b-волны общей ЭРГ до 81–87% от нормальных значений и значительным угнетением А-волны общей ЭРГ и фотопической высокочастотной ритмической ЭРГ на 30 Гц, амплитуда которых составляла всего 47–53 и 42% амплитуды здоровых лиц соответственно. Полученные данные свидетельствуют о выраженных изменениях ретинальной функции на уровне наружных слоев сетчатки и умеренном снижении функциональной активности нейронов внутреннего ядерного слоя при МБ.

У обследованных больных регистрировались субнормальные макулярные ответы, которые отражали изменения в макулярной области сетчатки. Амплитуда А-волны МЭРГ составляла 90–93% от средненормальных значений. В то же время отмечалось значительное угнетение В-волны макулярной ЭРГ — до 47–53% значений здоровых лиц.

После окончания курса лечения Ретиналамином отмечались статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение амплитуды В-волны общей ЭРГ и укорочение ранее удлиненной латентности А- и В-волн общей ЭРГ.

Положительное влияние Ретиналамина на функциональную активность периферических отделов сетчатки проявлялось после проведенного лечения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения.

Наиболее значимый положительный эффект отмечен на фотопической ритмической ЭРГ, а также МЭРГ, что свидетельствует о большем воздействии Ретиналамина на колбочковую систему сетчатки. Амплитуда А- и В-волн макулярной ЭРГ статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалась (на 17 и 7% соответственно) к концу периода наблюдения, причем этот показатель плавно возрастал на протяжении всего периода наблюдения. Очевидно, Ретиналамин воздействует на наружные слои сетчатки, т.е. слой фоторецепторов, включая макулярную зону.

В группе контроля выявлена положительная динамика данных, отражающих функциональное состояние центральных отделов сетчатки на уровне как фоторецепторов, так и внутреннего ядерного слоя. Функциональное состояние периферических отделов сетчатки оставалось без изменений.

Таким образом, по данным электроретинографии, применение Ретиналамина у больных МБ оказывает положительное влияние на функциональное состояние сетчатки, при этом наиболее выраженный эффект установлен для центральных отделов сетчатки.

**Таблица 5.** Динамика электрофизиологических показателей в основной группе

Ретиналамин	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Норма
Волна А ампл	28,59±2,3 53%	27,45±1,52 51%	29,59±1,89 55%	30,00±1,64 56%	53,7±15,0 100%
Волна А лат	27,67±0,61	26,31±0,53*	25,99±0,45*	25,22±0,46*	до 29
Волна В ампл	155,44±8,36 87%	150,42±7,89 84%	155,77±7,37 87%	163,56±7,6* 92%	178,2±45,0 100%
Волна В лат	48,37±0,81	46,09±0,94*	47,61±0,48*	46,71±0,51*	До 45
РЭРГ	10,84±0,81 42%	10,71±0,81 42%	12,01±0,80 47%	12,79±0,85* 50%	25,7±6,6 100%
МЭРГ волна А ампл	3,15±0,32 90%	3,36±0,32 96%	3,47±0,27 99%	3,73±0,27* 107%	3,5±1,5 100%
МЭРГ волна А лат	27,66±1,02	28,04±1,23	26,95±0,54	26,02±0,64	23–27
МЭРГ волна В ампл	8,54±0,61 47%	8,59±0,59 47%	9,24±0,59 51%	9,76±0,57* 54%	18,1±2,5 100%
МЭРГ волна В лат	57,5±2,3	55,29±1,35	55,66±0,93	56,67±2,12	52–58

**Таблица 6.** Динамика электрофизиологических показателей в контрольной группе

Эмоксипин	Визит 1	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Норма
Волна А ампл	25,58±1,4 47,5%	25,18±1,38 47%	26,29±1,45 49%	27,89±1,59 52%	53,7±15,0 100%
Волна А лат	25,8±0,58	26,06±0,4	25,68±0,38	25,67±0,41	До 29
Волна В ампл	143,9±6,34 81%	139,7±7,12 78%	150,82±6,5 84,5%	148,0±7,0 83%	178,2±45,0 100%
Волна В лат	47,8±0,98	48,01±0,45	47,45±1,0	47,41±0,41	До 45
Ритм ЭРГ	11,02±0,86 43%	10,76±0,61 42%	11,55±0,58 45%	11,37±0,67 44%	25,7±6,6 100%
МЭРГ волна А ампл	3,23±0,23 92%	4,34±0,53* 124%	3,57±0,23 102%	3,84±0,23* 110%	3,5±1,5 100%
МЭРГ волна А лат	26,8±0,74	26,63±0,59	26,71±0,34	26,66±0,64	23–27
МЭРГ волна В ампл	9,6±0,49 53%	10,13±0,49* 56%	9,66±0,52 54%	10,72±0,58* 59%	18,1±2,5 100%
МЭРГ волна В лат	54,6±1,3	55,44±0,86	55,13±0,96	54,23±0,96	52–58

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического исследования терапевтической эффективности и безопасности препарата Ретиналамин® при МБ в режиме ежедневного парабулбарного введения в течение 10 дней (III фаза) (открытое проспективное сравнительно контролируемое рандомизированное исследование), код протокола РЕТМБ-09, показали существенную клиническую эффективность препарата для поддерживающей терапии средней и высокой степени миопической болезни глаза. Подводя итог полученным в ходе исследования результатам, можно говорить о положительном влиянии препарата Ретиналамин на остроту и качество зрения пациентов с МБ. Ретиналамин хорошо переносился пациентами, не вызывал общих или местных аллергических реакций. На фоне применения Ретиналамина отмечена статистически значимая положительная динамика основных показателей световой чувствительности поля зрения: средней световой чувствительности по пороговым значениям (MS) и среднего дефекта световой чувствительности (MD) (повышение средней световой чувствительности, снижение среднего дефекта поля зрения). По данным электрофизиологических исследований, выявлено положительное воздействие Ретиналамина на функциональную активность

сетчатки, особенно в ее центральных отделах. Полученный эффект имел стойкий характер и сохранялся на протяжении всего периода наблюдения (до 3 мес после курса проведенной терапии).

Таким образом, применение Ретиналамина обеспечивает:

- повышение остроты зрения;
- усиление функциональной активности нейронов внутреннего ядерного слоя периферических и центральных отделов сетчатки, а также фоторецепторов макулярной области;
- повышение светочувствительности сетчатки и снижение уровня среднего дефекта центральной пороговой световой чувствительности;
- субъективное улучшение зрения вдаль и вблизи;
- показывает более высокую эффективность по сравнению с Эмоксипином.

Препарат Ретиналамин® рекомендуется для клинического применения у больных миопической болезнью в качестве поддерживающей терапии.

## Литература

1. Авербах Г.И. Диспансеризация больных миопической болезнью в условиях городской поликлиники для взрослых // Дисс. ... канд. мед. наук. Л., 1989. 217 с.
2. Аветисов С.Э., Карамян А.А., Гаджиева Д.З., Зелянина Е.В. Рефракционная хирургия у детей: есть ли основания для расширения показаний // Тезисы докл. VIII съезда офтальмологов России. М., 2005. С. 238.
3. Аветисов Э.С. Близорукость // М.: Медицина. 2002. 285 с.
4. Басинский С.Н., Красногорская В.Н. Новый метод лечения атеросклеротических макулодистрофий // Вестник офтальмологии. 1997. № 6. С. 17–18.
5. Заболотный А.Г., Сахнов С.Н., Калинин В.И. Стандартизация и медико-экономический анализ качества медицинской помощи в офтальмологии // Тез. докл. VIII съезда офтальмологов России. М., 2005. С. 64–65.
6. Краснов М.Л., Шульпина Н.Б. Терапевтическая офтальмология. М., 1985. С. 322–359.
7. Максимова М.В. Динамическое наблюдение за состоянием глазного дна у детей с прогрессирующей близорукостью // Тезисы докл. VII съезда офтальмологов России. М., 2000. Ч. 1. С. 368–369.
8. Селицкая А.В. Центральная атеросклеротическая макулодистрофия. Томск. Изд-во Томского университета. 1985. 109 с.
9. Тарутта Е.П. Возможности профилактики прогрессирующей и осложненной миопии в свете современных знаний о ее патогенезе // Тезисы докл. VIII съезда офтальмологов России: М., 2005. С. 712–713.
10. Хавинсон В.Х., Трофимова С.В. Пептидные биорегуляторы в офтальмологии. С.-Пб. 2004. 48 с.

11. Хватова А.В., Сидоренко Е.И. Состояние и перспективы развития детской офтальмологии // Тезисы докл. VIII съезда офтальмологов России. М., 2005. С. 316–317.
12. Шрам С.И., Байбак А.В. Цитопротекторное и нейротрофическое действие Кортексина и Ретиналамина в культуре клеток феохромоцитомы крысы РС12 // Матер. Рос. научной конф. «Педиатрия: из XIX в XXI век». 2007. С. 14.
13. Galloway N.R. Electrophysiological testing of eyes with opaque media // Eye. 1988. V. 2. P. 615–624.
14. Garther S., Henkind P. Ageing and degeneration of the human macula. I. Outer nuclear layer and photoreceptors // Br. J. Ophthalmol. 1981. N 1. P. 23–28.
15. Hamplton G.R., Kohlen D., Bird A. Visual prognosis of disciform degeneration in myopia // Ophthalmol. 1983. V. 90, N 4. P. 923–926.
16. Lemis H. Peripheral retinal degeneration and the risk of retinal detachment // Am. J. of Ophthalmol. 2003. V. 103. N 2. P. 155–160.
17. Morton R. Myopia: the present position // Brit. J. Physiol. Optics. 1995. V. 13, N 1. P. 15–19.

---

## Therapeutic effect and safety of Retinalamin® medication in the treatment of myopia. Results of a clinical study

E.A. Egorov<sup>2</sup>, O.I. Sarygina<sup>1</sup>, O.V. Zaytseva<sup>1</sup>, T.D. Okhotsimskaya<sup>1</sup>, N.E. Shvetsova<sup>1</sup>, T.B. Romanova<sup>2</sup>, D.V. Kats<sup>2</sup>, M.V. Vasina<sup>2</sup>, O.S. Ketlinskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Medical Research University

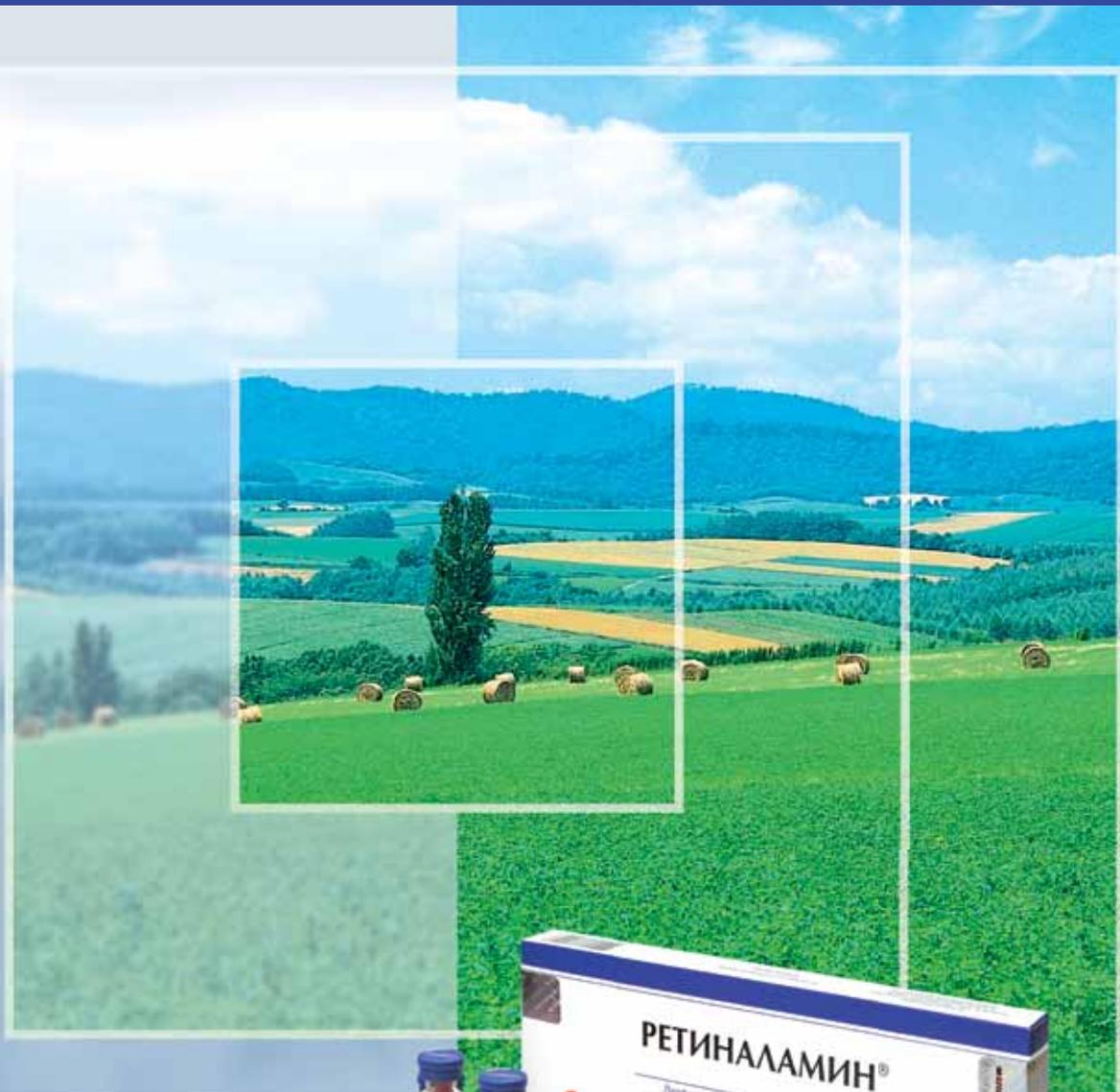
*The paper presents the results of a clinical study of the therapeutic effect and safety of Retinalamin® medication in the treatment of complicated myopia. The medication was injected peribulbarly for a period of 10 days. A significant clinical effect of the medication for supporting therapy of moderate and high myopia has been shown. Retinalamin was shown to have a positive effect on the acuity and the quality of vision of myopic patients. The medication was well tolerated by the patients and caused no general or local allergic reactions. A statistically significant positive change of the major parameters of light sensitivity of the visual field was noted. The data of electrophysiological studies revealed a positive effect of retinalamin on the functional activity of the retina, especially in its central sections. The achieved effect was stable over the whole follow-up period (up to 3 months after the course of treatment).*

**Key words:** complicated myopia, Retinalamin, treatment.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:19–25

# РЕТИНАЛАМИН®

## Регенерация сетчатки возможна!



### Показания к применению:

- центральные и периферические тапеторетинальные абнотрофии
- инволюционные центральные хориоретинальные дистрофии
- диабетическая ретинопатия
- ретинопатия недоношенных детей
- посттравматические и поствоспалительные центральные дистрофии сетчатки
- первичная открытоугольная глаукома (оптическая нейропатия)
- постоперационная реабилитация больных с отслойкой сетчатки



Телефон горячей линии:  
**8-800-333-43-76**  
(звонок по России бесплатный)  
[www.geropharm.ru](http://www.geropharm.ru)



# Влияние коррекции уровня магния на внутриглазное давление и биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы больных с первичной открытоугольной глаукомой

Е.Н. Иомдина, О.А. Киселева, Л.В. Василенкова, М.В. Арефьева, Л.Л. Арутюнян, И.М. Курылева, Е.П. Кантаржи

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

*Выявленный дефицит магния в средах и тканях глаукомных глаз послужил основанием для включения магнийсодержащего препарата Магнерот в комплекс лечения пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Первые результаты коррекции уровня магния у 22 пациентов с различными стадиями ПОУГ показали благоприятную динамику внутриглазного давления и биомеханических показателей корнеосклеральной оболочки. Проведенное исследование свидетельствует о перспективности дальнейшего всестороннего изучения клинической эффективности препарата Магнерот в комплексе медикаментозной терапии ПОУГ.*

**Ключевые слова:** глаукома, магний, медикаментозное лечение, Магнерот.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:27–32

Нарушение биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки глаза в последние годы рассматривается как возможный значимый фактор патогенеза первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [2, 4, 9]. Основой таких нарушений являются деструкция и ремоделирование соединительнотканых структур корнеосклеральной оболочки глаукомного глаза. Эти патологические процессы могут быть следствием ферментативного дисбаланса, в частности нарушения секреции или активности матричных металлопротеиназ (ММП) — ферментов, связанных с определенными микроэлементами (ионами металлов — Zn, Mg, Ca), а также лизилоксидазы и транслутаминазы [10].

Как известно, микроэлементы (МЭ) входят в состав активного центра не только ММП, но и большой группы ферментов, которые регулируют метаболизм нейронов и глии, участвуют в синтезе нейроспецифических белков, нейромедиаторов, миелина, нейропептидов, катехоламинов, стабилизируют цитоскелет нейрона, обеспечивают транс-

синаптическое проведение нервных импульсов. МЭ также формируют пул антиоксидантов [1, 16].

Подробный анализ современного состояния научных исследований свидетельствует о том, что нарушение обмена определенных макро- и микроэлементов (кальция, магния, цинка, меди, алюминия, кремния, селена и др.), сопряженных с процессами биосинтеза коллагена и образования поперечных связей (сшивок), стабилизирующих его структуры, а также с механизмами антиоксидантной защиты, может быть важным фактором патологических изменений как гидродинамики внутриглазной жидкости, так и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки глаз пациентов с ПОУГ [10].

Особую роль в этом отношении играет магний, обладающий не только выраженным нейропротекторным эффектом [5, 6], но и метаболической активностью, поскольку влияет на вязкость крови, снижает агрегационную способность тромбоцитов и поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электровозбудимых тканях, в том

числе в сетчатке [27]. По данным J. Ge [19], при ПОУГ аномальный уровень Mg, Zn и Fe нарушает реологические свойства крови (синдром «гипервязкости»), что способствует ухудшению кровоснабжения глаукомного глаза и снижению зрительных функций.

Показано, что Mg регулирует артериальное давление, улучшает мозговой кровоток путем непосредственного воздействия на тонус сосудов, а также блокируя эндотелин-1 [25]. Последнее обстоятельство также существенно в контексте патогенеза ПОУГ, так как концентрация эндотелина-1 возрастает в камерной влаге глаукомных пациентов [21], что, возможно, играет немаловажную роль в возникновении ишемии и гибели ганглиозных клеток сетчатки [3]. Ионы  $Mg^{2+}$  участвуют в регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, при их дефиците создаются более благоприятные условия для системной вазоконстрикции [25].

Углубленные исследования соединительной ткани показали ключевое участие Mg в ее метаболизме [17, 24]. Предполагают, что дефицит  $Mg^{2+}$  приводит к нарушению активности ММП (в частности, коллагеназ) [7, 17]. Однако воздействие  $Mg^{2+}$  на соединительную ткань не ограничивается коллагеном и коллагеназами, этот микроэлемент влияет на состояние микрофибрилл и эластина — основных компонентов гибких волокон, обеспечивающих адекватные биомеханические свойства соединительнотканых образований. Деградация волокон эластина может значительно возрастать (в 2–3 раза) в присутствии  $Mg^{2+}$ , а дефицит  $Mg^{2+}$  соответствует более низкой активности эластаз [7, 22].  $Mg^{2+}$  может ингибировать и медь-зависимую лизилоксидазу [24], также вовлеченную в поперечную сшивку цепей эластинов и/или коллагенов, регулируя тем самым биомеханический статус ткани. Соответственно дефицит  $Mg^{2+}$  может приводить к активизации поперечной сшивки коллагена и эластина, а этот процесс наряду с нарушением активности ММП приводит к своего рода грануляризации соединительной ткани [24] и, как следствие, к увеличению ее жесткости, выявленной в клинических исследованиях [2, 9].

В отношении патогенеза глаукомы важно отметить, что транслугаминаза — фермент, формирующий поперечные глутамин-лизиновые сшивки, соединяющие вместе цепи эластина, активизируется  $Ca^{2+}$  и ингибируется его естественным физиологическим антагонистом  $Mg^{2+}$  [6, 18, 22, 24]. В этой связи важным является адекватный общий и локальный кальциево-магниевый баланс. В том числе при ПОУГ может иметь патогенетическое значение дисбаланс в системном поступлении кальция/магния. Показано, что регулярное несбалансированное употребление биологически активных добавок, содержащих кальций и железо выше пороговых значений ( $Ca \geq 800$  мг/день,  $Fe \geq 18$  мг/день), значимо увеличивает риск развития глаукомы [26].

Проведенное нами целенаправленное изучение уровня Mg в тканях и средах глаукомных глаз показало значительное снижение его уровня. Так, концентрация Mg в образцах склеры глаз при ПОУГ I и II стадий составляет  $19,3 \pm 1,8$  мг/л, а при ПОУГ III и IV стадий —  $17,5 \pm 1,2$  мг/л, что значительно ниже уровня Mg в нормальной склеральной ткани передней области —  $177,0 \pm 8,0$  мг/л ( $p < 0,001$ ) [8, 11–14]. По нашим данным, при наличии глаукомы содержание Mg в сетчатке энуклеированных глаз ( $85,9 \pm 9,4$  мг/л) ниже, чем без глаукомы ( $105,0 \pm 11,6$  мг/л). Наконец, уровень Mg в камерной влаге снижается по мере прогрессирования ПОУГ: при I и II стадиях он составляет  $5,9 \pm 0,5$  мг/л, а при ПОУГ III и IV стадий —  $3,0 \pm 0,4$  мг/л, в то время как при катаракте без глаукомы этот показатель выше —  $6,7 \pm 0,9$  мг/л ( $p < 0,02$ ). Согласно данным литературы, концентрация Mg в слезной жидкости здоровых глаз сравнима (или немного ниже) с его уровнем в сыворотке крови, т.е. составляет для лиц старшей возрастной группы  $0,66–0,99$  ммол/л [5, 20]. В то же время результаты наших исследований показали, что при ПОУГ Mg в этой биологической жидкости выявляется практически в следовых количествах [15].

Учитывая потенциальную значимость местных и общих нарушений обмена Mg в патогенезе глаукомы, представляется целесообразным оценить оправданность системного применения биодоступного магний-содержащего препарата в лечении пациентов с ПОУГ.

В настоящее время в общей клинической практике широко используется препарат магния нового поколения — Магнерот (ВЕРВАГ ФАРМА ГмБХ и КоКг, ФРГ), в котором этот микроэлемент сочетается с так называемыми магнийпротекторами — соединениями, усиливающими абсорбцию Mg и его транспорт в клетку [5]. Препарат Магнерот содержит оротовую кислоту, в связи с чем обладает не только высокой биодоступностью, но и рядом дополнительных (синергичных) эффектов, связанных с ее биологической ролью. Важным преимуществом этого препарата является его самостоятельное кардиопротекторное и антисклеротическое действие, что, безусловно, важно для пациентов старшего возраста с ПОУГ. Препарат положительно воздействует на энергетический метаболизм, структуру соединительной ткани, сосудистый тонус и оказывает нейропротекторное действие [5].

В связи с этим **ЦЕЛЬ** настоящей работы — оценка влияния коррекции уровня магния на динамику внутриглазного давления и биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы пациентов с ПОУГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 36 пациентов с различными стадиями компенсированной ПОУГ, из них 22 пациента (28 неоперированных глаз) в возрасте 42–74 лет (12 мужчин и 10 женщин, средний возраст

61,1±2,5 года) составили основную группу, 14 пациентов (16 неоперированных глаз) в возрасте 49–79 лет (8 мужчин и 6 женщин, средний возраст 63,7±2,7 года) — группу контроля. Пациентам основной группы на фоне инстилляционного гипотензивного режима (включавшего в зависимости от индивидуального состояния бета-блокаторы, ингибиторы карбоангидразы, аналоги простагландинов) в качестве дополнительного средства назначали перорально препарат Магнерот в соответствии с инструкцией по его применению: ежедневно по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7 дней, затем по 1 таблетке 2–3 раза в день. Общая продолжительность приема препарата составляла 6–8 нед. Пациенты группы контроля находились на аналогичном индивидуальном гипотензивном режиме, но Магнерот не применяли. У 18 пациентов (10 мужчин и 8 женщин) основной группы проведен микроэлементный анализ проб слезной жидкости, взятых до и после курса лечения Магнеротом.

До лечения, непосредственно после него и через 1, 2–3 и 5 мес после его окончания оценивали субъективные и объективные показатели структурно-функционального состояния органа зрения. Кроме общего офтальмологического статуса, определяли внутриглазное давление (ВГД) методом Маклакова (груз 10 г), роговично-компенсированное давление (ВГД<sub>рк</sub>), давление, приравненное к ВГД по Гольдману (ВГД<sub>г</sub>), а также биомеханические показатели — величину корнеального гистерезиса (КГ) и фактора резистентности роговицы (ФРП) с помощью прибора ORA (Reichert, USA). Проводили тонографию (Глаутест 60, Россия), оценивали динамику поля зрения методом статической компьютерной периметрии и состояние диска зрительного нерва с помощью ретинальной томографии. Состояние полей зрения оценивали на анализаторе Humphrey Visual Field Analyzer II (HFA II) 750 (ФРГ). Всем пациентам проводили центральный пороговый тест 30-2. Анализировали сумму пороговых значений светочувствительности сетчатки в каждом квадранте (в дБ), а также среднестатистические показатели среднего отклонения (mean deviation, MD) и среднеквадратичного отклонения (pattern standard deviation, PSD).

Ретинотомографическое исследование проводили методом конфокальной сканирующей лазер-

ной офтальмоскопии на приборе Heidelberg Retina Tomograph II (Heidelberg Engineering, ФРГ).

Для микроэлементного анализа слезной жидкости использовали масс-спектрометр с ионизацией в индуктивно-связанной плазме (Перкин Элмер, ELAN DRC II США) [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микроэлементный анализ слезной жидкости пациентов основной группы показал, что уровень магния, определявшийся до лечения в следовых количествах (что совпало с нашими предыдущими исследованиями [15]), после лечения повысился до 0,26–0,30 мг/л и составил в среднем 0,28±0,05 мг/л.

Результаты клинического обследования показали, что в целом пациенты хорошо переносили препарат, лишь один пациент прекратил лечение из-за возникших побочных эффектов.

Некорригированная и максимально корригированная острота зрения пациентов основной группы оставались практически стабильными на протяжении всего периода наблюдения. Так, через 2 мес после окончания приема препарата острота зрения без коррекции составила в среднем 0,41±0,07, в то время как исходно этот показатель был равен 0,37±0,07, при этом острота зрения с максимальной коррекцией за этот период не изменилась, составляя 0,91±0,03 как до, так и спустя 2–5 мес после курса лечения.

Установлено, что применение Магнерота оказало статистически значимое воздействие на уровень ВГД, снижая его, по данным различных методов измерения, на 2,0–4,1 мм рт. ст. Результаты определения ВГД разными методами — тонографически (P<sub>о</sub>), по Маклакову и с помощью ORA (ВГД<sub>рк</sub> и ВГД<sub>г</sub>) на неоперированных глазах пациентов основной группы до и через 2–5 мес после курса лечения, а также в начале и в конце наблюдения (2–5 мес) в группе контроля представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 показывают, что исходно ВГД (независимо от метода его измерения) у пациентов основной и контрольной групп было практически одинаковым (p>0,05). Однако в основной группе, как было отмечено выше, после лечения уровень ВГД статистически значимо снизился, а в группе контроля выявлена тенденция (статистически не значимая) к его повышению. При этом в конце срока наблю-

дения значения ВГД у пациентов основной и контрольной групп достоверно различались.

Наибольшее снижение ВГД в основной группе отмечено по показателю роговично-компенсированного давления (ВГД<sub>рк</sub>), что можно расценить как косвенное свидетельство положительного влияния препарата на биомеханические параметры корнеосклеральной капсулы, поскольку именно при

**Таблица 1.** Динамика ВГД, измеренного разными методами, у пациентов основной группы (применявших Магнерот) и в группе контроля в течение срока наблюдения

ВГД	Основная группа n=28 глаз		Контрольная группа n=16 глаз	
	исходно, мм рт.ст.	после лечения, мм рт.ст.	исходно, мм рт.ст.	в конце наблюдения, мм рт.ст.
По Маклакову (10 г)	19,4±0,5	17,2±0,5*.*	18,8±0,6	19,7±0,6
Истинное ВГД (P <sub>о</sub> )	15,2±0,9	13,2±0,8*.*	15,0±0,7	15,9±0,8
ВГД <sub>г</sub>	18,6±1,4	15,3±1,2*.*	16,7±2,0	18,5±1,3
ВГД <sub>рк</sub>	19,2±1,1	15,1±0,8*.*	16,5±1,8	19,5±1,4

**Примечание.** \* — различие с исходным уровнем достоверно (p<0,05), \*\* — различие с контролем в конце наблюдения достоверно (p<0,05).

**Таблица 2.** Динамика биомеханических показателей корнеосклеральной капсулы у пациентов основной группы (применявших Магнерот) и группы контроля в течение срока наблюдения

Биомеханический показатель	Основная группа, n=28 глаз		Контрольная группа, n=16 глаз	
	до лечения	после лечения	в начале наблюдения	в конце наблюдения
КГ, мм рт.ст.	9,5±0,2	10,0±0,3*	10,2±0,6	9,0±0,4
ФРР, мм рт.ст.	10,0±0,3	10,3±0,4	11,1±0,7	9,8±0,6

**Примечание.** \* — различие с контролем в конце наблюдения достоверно ( $p < 0,05$ ).

определении ВГД<sub>рк</sub> в наибольшей степени учитываются эти параметры глаукомного глаза [2].

Значения исследованных биомеханических показателей глаз пациентов основной группы и группы контроля исходно (в начале наблюдения) так же, как и ВГД, практически не различались (табл. 2). Однако к концу наблюдения в контрольной группе выявлена отчетливая (хотя и статистически не значимая) тенденция к их снижению, что свидетельствует о неблагоприятной динамике биомеханического статуса корнеосклеральной капсулы. В то же время в основной группе КГ демонстрирует обратную тенденцию (также статистически не значимую) — к увеличению. В результате в конце срока наблюдения различия между группами становились более значительными: среднее значение КГ пациентов основной группы достоверно выше соответствующего показателя группы контроля ( $p < 0,05$ ).

Улучшение биомеханических показателей после курса лечения Магнеротом косвенно подтверждает комплексное положительное воздействие препарата на протеолитические и метаболические процессы в соединительнотканых структурах глаукомного глаза, что может оказать стабилизирующее влияние на течение глаукомного процесса.

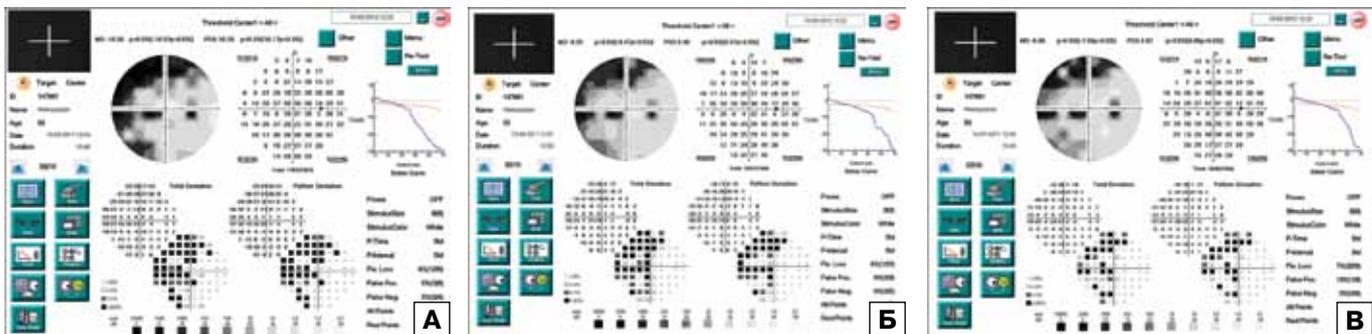
Представленное в табл. 1 достоверное снижение тонографического ВГД (Po) в основной группе сопровождалось слабым (статистически не значимым) увеличением коэффициента легкости оттока (С, мм<sup>3</sup>/мин/мм рт.ст.): с  $0,178 \pm 0,012$  до  $0,184 \pm 0,013$ . Необходимо, однако, отметить, что после лечения диапазон значений (min-max) этого показателя сдвинулся в сторону более высоких цифр: с исходных 0,08–0,27 до 0,12–0,34. Данные тонографии позволили также

выявить снижение коэффициента Беккера, который исходно составлял в среднем  $94,1 \pm 9,2$  и был близок к верхней границе нормы, а через 2 мес после лечения уменьшился до  $77,7 \pm 6,0$ , что характеризует состояние дренажной системы глаза после лечения как более благоприятное. В целом результаты тонографического исследования

свидетельствуют об определенном улучшении гидродинамики глаукомного глаза после курса лечения Магнеротом.

Динамику данных статической компьютерной периметрии на фоне приема Магнерота анализировали по изменению общей депрессии полей зрения в 4 квадрантах. Сумму пороговых значений во всех протестированных точках оценивали в зависимости от стадии ПОУГ. По данным компьютерной периметрии, в 71,9% случаев отмечены повышение светочувствительности центрального поля зрения (ЦПЗ) (30° от точки фиксации), уменьшение количества и глубины скотом, частичный переход абсолютных скотом в относительные. В 20,8% случаев функциональные параметры остались без изменения, в 7,3% случаев отмечена отрицательная динамика периметрических показателей. В то же время в группе контроля отрицательная динамика периметрических показателей отмечалась гораздо чаще — в 42% случаев, стабилизация — в 25% случаев, а повышение светочувствительности центрального поля зрения в 33% (более чем в 2 раза реже, чем в основной группе).

При этом площадь ЦПЗ с нормальной светочувствительностью у пациентов основной группы при I стадии ПОУГ увеличилась на 17,4%, при II стадии — на 15,1%, при III стадии — на 7,9%. После окончания курса лечения отмечено увеличение пороговых значений светочувствительности сетчатки в среднем на 18,4 дБ в верхненазальном квадранте, на 12,5 дБ в нижненазальном, на 16,2 дБ в верхнетемпоральном и на 12,0 дБ в нижнетемпоральном квадранте (см. рисунок). Как видно из результатов, наиболее значимое улучшение отмечено в верхненазальном



**Рисунок.** Исследование поля зрения пациентки М. со II «а» стадией ПОУГ. А — до начала приема Магнерота; Б — через 1 мес после начала приема Магнерота; В — через 3 мес после окончания приема Магнерота.

квадранте, что особенно примечательно, поскольку у пациентов с глаукомой изменения поля зрения в этой зоне являются патогномоничными. Динамика суммы пороговых значений по квадрантам на фоне лечения в зависимости от стадии ПОУГ выглядит следующим образом: исходный показатель, равный  $540,8 \pm 23,4$  дБ при начальной стадии ПОУГ, и  $481,5 \pm 19,6$  дБ при развитой стадии ПОУГ, увеличился соответственно до  $557,5 \pm 18,8$  и  $496,3 \pm 21,8$  дБ ( $p > 0,05$ ).

Анализ изменений периметрического индекса MD показал уменьшение общей депрессии светочувствительности сетчатки у отдельных пациентов основной группы с развитой глаукомой (от  $-5,8$  до  $-3,9$  дБ). Анализ изменений среднестатистического показателя PSD, характеризующего неоднородности в холме поля зрения и наиболее специфичного для глаукомы, показал уменьшение количества относительных дефектов различной глубины (в среднем с  $7,12$  до  $5,39$  дБ). У пациентов с начальной стадией глаукомы изменение общей чувствительности было небольшим. Это представляется логичным, если учесть, что у большинства больных с начальной стадией глаукомы наблюдались только общая депрессия поля зрения без локализованных глубоких дефектов или участки сниженной чувствительности в зоне Бьеррума.

Анализ данных сканирующей конфокальной ретинограммы на фоне применения Магнерота показал тенденцию к увеличению средней толщины ретинальных нервных волокон у пациентов с начальной ( $0,25 \pm 0,02$  до  $0,27 \pm 0,01$  мм) и развитой стадиями глаукомы ( $0,19 \pm 0,03$  до  $0,21 \pm 0,02$  мм), что свидетельствует об определенном нейропротекторном действии препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроэлементный анализ сред и тканей глаз с глаукомой выявил наличие в них дефицита магния, необходимого как для защиты нейрональных элементов сетчатки и зрительного нерва от дегенеративных процессов, характерных для глаукомного поражения, так и для регуляции метаболизма патологически измененных соединительнотканых структур глазных. Это послужило основанием для включения магний-содержащего препарата Магнерот в комплекс лечения пациентов с ПОУГ в качестве дополнения к необходимому медикаментозному гипотензивному режиму. Первые результаты применения препарата показали его благоприятное воздействие на ВГД и биомеханические параметры корнеосклеральной капсулы глаза, а также на гидродинамические параметры и структурно-функциональное состояние глаз с ПОУГ, что свидетельствует о стабилизирующем влиянии препарата на течение глаукомного процесса. Необходимо дальнейшее всестороннее изучение клинической эффективности препарата Магнерот в комплексе медикаментозной терапии глаукомной оптической нейропатии.

## Литература

1. *Авцын А.П.* Микроэлементозы человека // Клин. медицина. 1987. Т. 65, №6. С. 36–43.
2. *Арутюнян Л.Л.* Роль вязко-эластических свойств глаза в определении давления цели и оценке развития глаукоматозного процесса // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
3. *Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Нефедова Д.М.* Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы // Рос. мед. журнал. 2008. Т. 9, №2. С. 68–70.
4. *Волков В.В.* Глаукома открытоугольная. М., 2008. 348 с.
5. *Гоголев А.Ю., Егорова Е.Ю., Томилова И.К. и др.* Особенности терапии магния оротатом. Методическое пособие для врачей. М., 2010. 48 с.
6. *Громова О.А., Кудрин А.В.* Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М., 2001. 272 с.
7. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Дисплазия соединительной ткани: клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Русский мед. журн. 2008. Т. 8, №6. С. 9–16.
8. *Иомдина Е.Н.* Биомеханика склеральной оболочки глаза при миопии: диагностика нарушений и их экспериментальная коррекция. Дис. ... докт. биол. наук. М., 2000. 360 с.
9. *Иомдина Е.Н., Игнатъева Н.Ю., Данилов Н.А. и др.* Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме // Вестник офтальмологии. 2011. №6. С. 10–14.
10. *Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Арутюнян Л.Л., Арефьева М.В.* Микроэлементный дисбаланс в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы // Российский офтальмологический журнал. 2012. Т. 5, №1. С. 104–108.
11. *Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Качан О.В., Жуков С.Р.* Микроэлементный состав водянистой влаги при глаукоме и катаракте как фактор ее метаболической активности и гидродинамики // Сб. трудов конф. «Биомеханика глаза 2005». М., 2005. С. 123–127.
12. *Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Филатова И.А. и др.* Изучение содержания микроэлементов в структурах глазных // Сб. трудов научно-практ. конф. с междунар. участием «Рос. общенац. офтальмологический форум». М., 2009. Т. 2. С. 295–300.
13. *Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Филатова И.А. и др.* Изучение местного микроэлементного баланса как фактора, влияющего на биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы глаза при первичной открытоугольной глаукоме // Сб. трудов конф. «Биомеханика глаза 2009». М., 2009. С. 114–118.
14. *Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Арефьева М.В. и др.* Микроэлементный состав влаги передней камеры при первичной открытоугольной глаукоме // Сб. трудов научно-практ. конф. с междунар. участием, посв. 110-летию юбилею МНИИ ГБ им. Гельмгольца, «Рос. общенац. Офтальмолог. Форум». М., 2010. С. 317–322.
15. *Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Василенкова Л.В. и др.* Применение магний-содержащего препарата для лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) // Фарматека. 2012. №3. С. 91–95.
16. *Кудрин А.В., Громова О.А.* Микроэлементы в неврологии. М.: ГэотарМед, 2006. 274 с.
17. *Чурилина А.В., Москалюк О.Н., Чалая Л.Ф. и др.* К вопросу о роли магния в формировании дисплазии соединительной ткани // Здоровье ребенка. 2010. №5. С. 26.
18. *Ahvazi B., Boeshans K.M., Rastinejad F.* The emerging structural understanding of transglutaminase 3 // J. Struct. Biol. 2004. V. 147, N 2. P. 200–207.
19. *Ge J.* The hemorheological features and other related factors in patients with primary open angle glaucoma (POAG) // Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 1992. V. 28, N 5. P. 298–302.
20. *Giordano R., Costantini S., Vernillo I., Rizzica M.* Atomic absorption techniques for the microdetermination of multielements in whole tear film // Atomic Spectroscopy. 1983. V. 4, N 4. P. 157–159.
21. *Iwabe S., Lamas M., Vásquez-Pélaez C.G., Carrasco F.G.* Aqueous Humor Endothelin-1 (Et-1), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Cyclooxygenase-2 (COX-2) levels in

- Mexican Glaucomatous Patients // Cur. Eye Res. 2010. V. 35, N 4. P. 287–294.
22. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency // Med Hypotheses. 2001. V. 56, N 2. P. 163–170.
23. Schapira A.H. Mitochondrial disorders // Curr-Opin-Neurol. 1997. V. 10, N 1. P. 43–47.
24. Senni K., Foucault-Bertaud A., Godeau G. Magnesium and connective tissue // Magnes Res. 2003. V. 16, N 1. P. 70–74.
25. Suter P.M. The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke // Nutr. Rev. 1999. V. 57. P. 84–88.
26. Wang S.Y., Singh K., Lin S.C. The association between glaucoma prevalence and supplementation with the oxidants calcium and iron // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012. V. 53, N 2. P. 725–731.
27. Weale R.A. A biography of the eye. Development, growth, age. London, H.K. Lewis&Co. LTD. 1982. 368 p.

---

## Impact of Magnesium Level Correction on Intraocular Pressure and Biomechanical Parameters of the Corneoscleral Capsule of Patients with Primary Open-Angle Glaucoma

E.N. Iomdina, O.A. Kiseleva, L.V. Vasilenkova, M.V. Arefyeva, L.L. Arutyunyan, I.M. Kuryleva, E.P. Kantarzhi

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

*The discovery of magnesium deficiency in the media and tissues of glaucomatous eyes was the reason why we included Magnerot, a magnesium-containing medication, into the treatment plan for patients with primary open-angle glaucoma (POAG). First results of magnesium level correction in 22 POAG patients of the different stages, which showed a positive change of IOP and biomechanical parameters of the corneoscleral shell, attest to the fact that further comprehensive study of the clinical effect of Magnerot in the medicament treatment of POAG is highly advisable.*

**Key words:** glaucoma, magnesium, medicament treatment, Magnerot.

*Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:27–32*

# Факоэмульсификация катаракты с дооперационным разрывом задней капсулы хрусталика

И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, С.А. Дубровская

ФГБУ «Клиническая больница», Москва

*Приведен анализ случая повреждения задней капсулы хрусталика при интравитреальном введении ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — Луцентиса, приведшего к стремительному развитию катаракты. Учитывая отсутствие набухания хрусталика, при наблюдении в течение нескольких дней и далее до 1 мес после интравитреальной инъекции экстренное хирургическое вмешательство не проводилось. Стабильные клинико-функциональные показатели определили выжидательную тактику до проявления всех возможных последствий повреждения хрусталика. В итоге факоэмульсификация катаракты, выполненная через 1 мес после осложнения, имела ряд особенностей: исключение гидродиссекции и гидроделиниации; использование техники «чаши» при удалении ядра; низкие параметры мощности аспирации и ирригации. В результате хирургического лечения получено улучшение зрительных функций до исходных (до повреждения хрусталика).*

**Ключевые слова:** Луцентис, осложнения, катаракта, факоэмульсификация.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:33–36

В последние годы интравитреальное введение лекарств (ИВВЛ) приобрело широкое распространение в офтальмологической практике благодаря разработке новых лекарственных препаратов, в том числе для анти-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) терапии. Широкомасштабные клинические исследования показали безопасность и эффективность внутриглазных инъекций Ранибизумаба (Луцентис), результатом стало его одобрение для лечения возрастной макулярной дегенерации (ВМД) в США, Австралии, Индии, Европе и Российской Федерации [1].

Техника ИВВЛ достаточно проста и легко воспроизводима. Рекомендована предварительная местная антибактериальная профилактика (фторхинолоны 3–4-го поколения) в течение 2 дней до инъекции. Процедура проводится в стерильных условиях операционной с обработкой операционного поля Бетадином/повидон-йодом (Purdue Pharma). Под эпibuльбарной анестезией, вне меридианов 3 и 9 ч вводится 0,05 мл препарата с использованием иглы 27 G, что способствует самогерметизации без потери стекловидного тела. После инъекции в течение 4–5 дней проводятся местная антибактериальная терапия и динамическое наблюдение через 1–7–30 сут [2].

Существует разный подход в отношении кратности инъекций: есть рекомендации ежемесячного применения инъекции препарата; с другой стороны, разработана тактика, при которой первые 3–4 инъекции делаются ежемесячно, затем оценивается результат лечения, а далее препарат вводится по необходимости. Однако, поскольку инъекции выполняются неоднократно, существует потенциальный риск возникновения осложнений.

Побочные эффекты ИВВЛ малочисленны и в основном обусловлены непосредственно хирургической манипуляцией: кровоизлияния под конъюнктиву, преходящие болевые ощущения, плавающие помутнения в стекловидном теле в течение первых суток, кратковременное повышение внутриглазного давления (ВГД). К сожалению, описаны и единичные (менее 0,1%) более серьезные осложнения: отслойка сетчатки, повреждение хрусталика, эндофтальмит [3].

В собственной клинической практике мы наблюдали повреждение хрусталика во время ИВВЛ, приведшее к стремительному развитию катаракты.

**ЦЕЛЬ** публикации — анализ особенностей лечения и хирургической тактики ведения пациентки с ятрогенным осложнением.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациентка И., 72 лет, обратилась с жалобами на снижение зрения и метаморфопсии правого глаза. Установлен диагноз: возрастная макулярная дегенерация (ВМД) правого глаза, «влажная» форма, ВМД левого глаза, «сухая» форма, простой миопический астигматизм, начальная катаракта, ангиопатия сетчатки обоих глаз.

*Результаты обследования перед первой инъекцией:*

острота зрения: OD=0,33 cyl-0,75 ax 65=0,4;  
OS=0,6 cyl-0,75 ax 95=0,7;  
авторефрактометрия: OD=sph 0,00 cyl-0,75 ax 70;  
OS=sph+0,25 cyl-0,5 ax 87;  
тонометрия: OD=19 мм рт. ст.; OS=21 мм рт. ст.

Проведено интравитреальное введение 0,05 мл препарата Ранибизумаб OD в марте 2011 г. Операция и послеоперационный период прошли без осложнений, через 1 мес в плановом порядке было рекомендовано повторное введение Ранибизумаба.

*Результаты обследования перед второй инъекцией:*

острота зрения: OD=0,4 н/к; OS=0,6 cyl-0,5 ax 90=0,7;  
авторефрактометрия: OD=sph 0,00 cyl-0,75 ax 70;  
OS=sph+0,25 cyl-0,5 ax 87;  
тонометрия: OD=18 мм рт. ст.; OS=18 мм рт. ст.;  
оптическая биометрия (IOL Master, Carl Zeiss):  
глубина передней камеры OD=3,15 мм; OS=3,12 мм;  
длина глаза OD=23,41 мм; OS=23,17 мм.

Данные оптической когерентной томографии (Stratus OCT, Carl Zeiss): OD — профиль фовеа сглажен, дистрофические изменения наружных сегментов фоторецепторов, отслойка нейроэпителия сетчатки, друзы пигментного эпителия, толщина сетчатки в центральной зоне — 334 мкм; OS — профиль фовеа сохранен, друзы пигментного эпителия, толщина сетчатки в центральной зоне — 216 мкм.

ИВВЛ было проведено в условиях операционной. Под местной анестезией при медикаментозном мидриазае в 3,5 мм от лимба (длина глаза 23,41 мм) в проекции плоской части цилиарного тела в нижне-наружном сегменте иглой 27 G введено 0,5 мг Ранибизумаба (0,05 мл).

В первые сутки после инъекции пациентка обратилась с жалобами на резкое снижение зрения и появление тумана перед оперированным глазом. При осмотре: глаз спокойный, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага прозрачная. Радужка структурная, зрачок в центре, фотореактивен. В хрусталике линейный разрыв задней капсулы с неомогенным помутнением задних субкапсулярных слоев. Направление разрыва перпендикулярно движению иглы во время ИВВЛ. На глазном дне просматривается диск зрительного нерва и сосуды сетчатки без изменений, макулярная область четко не офтальмоскопируется.

*Результаты обследования:*

острота зрения: OD=0,1 н/к; OS=0,6 cyl-0,5 ax 90=0,7;

авторефрактометрия: OD=sph 0,00 cyl-0,75 ax 70;  
OS=sph+0,25 cyl-0,5 ax 87;

тонометрия: OD=11 мм рт. ст.; OS=16 мм рт. ст.

Учитывая отсутствие набухания хрусталика, при наблюдении в течение нескольких дней и далее до 1 мес после ИВВЛ экстренное хирургическое вмешательство не проводилось. Отмечалось медленное прогрессирование задних субкапсулярных помутнений с сохранением прозрачности остальных слоев хрусталика. Передние слои стекловидного тела также оставались интактными. Клинических признаков гипертонии и воспаления не отмечено. Острота зрения оставалась на уровне 0,1 н/к; ВГД 16–17 мм рт. ст.

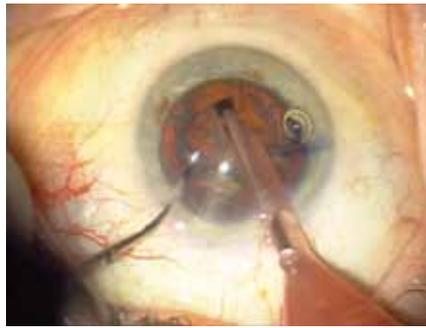
Стабильные клиничко-функциональные показатели определили выжидательную тактику до проявления всех возможных последствий повреждения хрусталика. В итоге факоэмульсификация катаракты выполнена через 1 мес после осложнения ИВВЛ. Выбор ИОЛ на 4 точки фиксации Quatrix (фирмы Sroma GmbH) определялся задачей максимальной симметрии при положении линзы в поврежденном капсульном мешке. Расчет оптической силы ИОЛ проводился на эмметропию по формуле SRK/T, оптическая сила ИОЛ составила 19,5 дптр.

**Техника операции.** Факоэмульсификация выполнялась на приборе Infiniti (Alcon). Выполнены парацентезы на 2 и 10 ч, передняя камера заполнена вископротектором DisCoVisc (Alcon) (рис. 1). Капсулорексис 5 мм произведен капсульным пинцетом, тоннельный роговичный разрез 2,2 мм на 11 ч. Гидродиссекция и гидроделинеация не проводились в связи с риском повышения ВГД во избежание дальнейшего распространения разрыва задней капсулы. С целью уменьшения гидростатического давления в передней камере глаза ирригационная бутылка помещалась на высоту 60–70 см. Ядро хрусталика и эпинуклеус (плотность 1) методом множественных борозд и формированием чаши удалены при низких значениях вакуума (300 Нг), аспирации 25 мм рт. ст. и мощности УЗ 30% (рис. 2). Ротация ядра не проводилась. После формирования чаши шпатель заводился под остатки ядра, ядро направлялось к факоигле и эмульгировалось. Остаточные хрусталиковые массы удалены по технологии «сухой аспирации». Для этого после заполнения вискоэластиком передней камеры аспирационной канюлей на шприце проводилась последовательная аспирация по всей периферии капсульного мешка (рис. 3). Данная техника требует периодически чередовать аспирацию хрусталиковых масс и дополнительное введение вискоэластика для поддержания глубины передней камеры. С помощью инжектора была имплантирована ИОЛ Quatrix (Sroma GmbH) с четырехточечной фиксацией. Бимануально вымыты остатки вискоэластика, парацентезы и основной разрез оводнены (рис. 4).

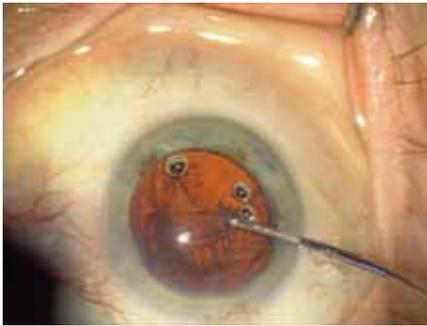
**Послеоперационные результаты.** Послеоперационное течение гладкое. Роговица с 1-го дня прозрачная, передняя камера глубокая, влага прозрачная.



**Рис. 1.** Глаз больной до операции. Разрыв задней капсулы хрусталика.



**Рис. 2.** Этап операции. Использование техники «чаши» при удалении ядра.



**Рис. 3.** Этап операции. Удаление хрусталиковых масс «мануальной» аспирацией в среде вискоэластика.



**Рис. 4.** Глаз больной после операции. Заднекапсулярное расположение ИОЛ после имплантации.

Положение ИОЛ правильное, в капсульном мешке. Улучшение остроты зрения пациентка отметила в 1-е сутки после операции. Медикаментозное лечение после операции включало инстилляцию антибиотиков (фторхинолоны 4-го поколения) — до 1 нед, стероидов — до 2 нед, нестероидных противовоспалительных препаратов — до 6 нед.

*Результаты обследования в 1-е сутки после операции:*

острота зрения: OD=0,5 н/к; OS=0,6 cyl-0,5 ax 90=0,7;

авторефрактометрия: OD=sph+0,25 cyl 0,00; OS=sph+0,25 cyl-0,5 ax 87;

тонометрия: OD=8 мм рт. ст.; OS=13 мм рт. ст.

При контрольном обследовании через 3 мес после фактоэмульсификации роговица сохраняла прозрачность, передняя камера была глубокая, влага прозрачная. Положение ИОЛ правильное, в капсульном мешке. Полость стекловидного тела прозрачная. ДЗН бледно-розовый, границы четкие, сосуды сетчатки без изменений, в макулярной области — дистрофические изменения с явлениями отека сетчатки.

*Результаты обследования через 3 мес:*

острота зрения: OD=0,25 sph +1,0=0,33; OS=0,8 sph+0,5 cyl-0,5 ax 90=1,0;

авторефрактометрия: OD=sph+0,5 cyl 0,00 ax 180; OS=sph+0,25 cyl-0,75 ax 88;

тонометрия: OD=14 мм рт. ст.; OS=15 мм рт. ст.;

данные оптической когерентной томографии:

OD — профиль фовеа сглажен, дистрофические изменения наружных сегментов фоторецепторов,

отслойка нейроэпителия сетчатки, друзы пигментного эпителия, толщина сетчатки в центральной зоне — 390 мкм, OS — профиль фовеа сохранен, друзы пигментного эпителия, толщина сетчатки в центральной зоне — 216 мкм.

В связи с сохранением отека макулярной области сетчатки рекомендовано и выполнено третье ИВВЛ. Данная процедура прошла без осложнений, пациентка находится под динамическим наблюдением для определения кратности последующих инъекций.

*Результаты обследования после 3-й инъекции:*

острота зрения: OD=0,3 sph + 0,5=0,4; OS=0,8 cyl-0,5 ax 80=1,0;

авторефрактометрия: OD=sph+0,25 cyl 0,00; OS=sph+0,00 cyl-0,75 ax 82;

тонометрия: OD=13 мм рт. ст.; OS=16 мм рт. ст.

## ОБСУЖДЕНИЕ

К сожалению, любая манипуляция (в том числе субконъюнктивальные и ретробульбарные инъекции), а тем более интервенция внутрь глазного яблока сопровождаются риском повреждения окружающих структур и тканей. Механизм повреждения хрусталика при ИВВЛ обусловлен неправильной траекторией движения иглы во время процедуры. В данном клиническом случае имело место механическое повреждение задней капсулы хрусталика иглой при ее извлечении из витреальной полости. Возможно, произошло спонтанное движение пациентки глазом или головой. Все это еще раз подчеркивает необходимость крайней осторожности при выполнении внутриглазных инъекций и, на наш взгляд, снимает дискуссию о возможности проведения данной процедуры вне операционной.

Срок проведения экстракции хрусталика при его ятрогенной травме зависит от наличия и выраженности явлений набухания хрусталика. В представленном случае наблюдение в течение 1 мес показало отсутствие набухания хрусталика (не отмечены гипертензия, воспалительная реакция, увеличение размеров хрусталика и измельчение передней камеры), что позволило в плановом порядке провести фактоэмульсификацию с имплантацией ИОЛ через 1 мес после осложнения.

В таких случаях необходимо:

- исключение гидродиссекции и гидроделинеации;
- использование техники «чаши» при удалении ядра;
- низкие параметры мощности аспирации и ирригации;

– удаление хрусталиковых масс «мануальной» аспирацией в среде вискоэластика.

Все перечисленные особенности хирургической техники позволили провести запланированную фактоэмульсификацию и имплантировать ИОЛ в капсульный мешок без распространения дефекта задней капсулы и дополнительных осложнений.

Продолжающееся введение Ранибизумаба позволило поддерживать остроту зрения правого глаза на достаточно стабильном уровне.

Данный клинический случай, с одной стороны, подчеркивает необходимость тщательной подготовки и проведения такой на первый взгляд простой процедуры, как ИВВ Луцентиса, а с другой — демон-

стрирует возможности современной технологии фактоэмульсификации на фоне исходно нарушенной целостности капсульного мешка.

#### *Литература*

1. Астахов Ю. С., Лисочкина А. Б. Возрастная макулярная дегенерация // Офтальмологические ведомости. Приложение. 2010. С. 32–33.
2. Бойко Э. В., Сосновский С. В. Современные возможности лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации // Доклад. 2011. www.organum-visus.com.
3. Ларкин Г. В США начинается финансирование широкомасштабного сравнительного исследования препаратов Луцентис и Авастин для лечения влажной формы возрастной макулярной дегенерации // EuroTimes. 2007. №4. С. 51–52.

---

## Phacoemulsification of the Cataract with a Posterior Lens Capsule Rupture Occurring Prior to Operation

I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, S.A. Dubrovskaya

Federal State Institution "Clinical hospital", Moscow  
atolchinskaya@mail.ru

*We discuss a case of a posterior capsule of the lens damaged during an intravitreal delivery of Lucentis, a vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor, which brought about the rapid development of a cataract. Considering the fact that no lens swelling was observed during a several days' follow-up or later, one month after the injection, we performed no emergency surgery. Since the clinical and functional characteristics were stable, we resorted to the delay tactics and waited until all possible consequences of the lens damage manifested themselves. Eventually, the phacoemulsification was performed one month after the complication of the intravitreal injection and was characterized by specific features: exclusion of hydrodissection and hydrodeliniation; the use of the "cup" technique in the removal of the nucleus; low values of aspiration and irrigation power. As a result of the surgery, visual acuity improved and reached the original value (observed prior to lens damage).*

**Key words:** Lucentis, complications, cataract, phacoemulsification.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:33–36

# Структурные изменения роговицы при эндогенных увеитах у детей по данным конфокальной микроскопии

Л.А. Катаргина, Ю.П. Шестова, Е.В. Денисова

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

*При помощи конфокальной микроскопии (КМ) исследовано состояние роговицы у 65 детей в возрасте от 5 до 16 лет с увеитами, протекающими с вовлечением в воспалительный процесс роговицы (97 больных глаз), с давностью увеита от 1 мес до 11 лет в период активности и ремиссии заболевания. Нарушения цитоархитектоники обнаружены у всех пациентов. Выявлены изменения роговицы, характерные для активности и ремиссии увеита. Установлено, что КМ позволяет прогнозировать прогрессирование дистрофии роговицы и дифференцировать изменения, обусловленные дистрофическим процессом и активностью воспаления. Обоснована целесообразность исследования роговицы у детей с увеитами методом КМ.*

**Ключевые слова:** увеит, дети, роговица, конфокальная микроскопия.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:37–42

Изменения роговицы при эндогенных увеитах могут быть связаны как с воспалительным процессом, так и носить вторичный характер вследствие нарушения ее трофики при гипотонии, глаукоме, послеоперационной эпителиально-эндотелиальной дистрофии или развитии синдрома «сухого глаза» (ССГ). На роговицу оказывают влияние и применяемые местно и системно лекарственные средства. При этом, как правило, состояние роговицы определяется действием комплекса факторов.

Тщательное и объективное исследование состояния роговицы важно для оценки степени активности увеита и определения тактики лечения, решения вопроса о возможности контактной или интраокулярной коррекции с учетом состояния эпителия и эндотелия роговицы, а также для определения степени влияния изменений на зрительные функции.

Конфокальная микроскопия (КМ) — уникальная бесконтактная методика, дающая возможность прижизненно исследовать роговицу на клеточном уровне, оценить степень морфологических изменений клеточных элементов и внеклеточных структур, что позволяет судить о нарушении их функции и степени повреждения роговицы в целом. Ранее данная методика при увеитах у детей не применялась. Опубликованы лишь единичные сообщения об ис-

следовании при помощи КМ преципитатов роговицы при увеитах у взрослых [4, 5, 7, 12].

**ЦЕЛЬЮ** нашей работы явилась оценка состояния роговицы при эндогенных увеитах у детей с помощью КМ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При помощи КМ изучено состояние роговицы у 65 детей в возрасте от 5 до 16 лет (в среднем 10 лет) с эндогенными увеитами (97 больных глаз). Давность заболевания составила от 1 мес до 11 лет. На момент первичного обследования активный увеит наблюдался в 52 случаях и сопровождался изменениями эндотелия роговицы («запотелость», преципитаты), ремиссия — отсутствие клинических признаков воспалительного процесса длительностью от 1 мес на фоне или без терапии — в 45 случаях. 8 пациентам (13 больных глаз) КМ выполнена в динамике в период активности и ремиссии увеита.

Анализ биомикроскопической картины показал, что в 39 глазах роговица была прозрачной, ее краевая дистрофия выявлена в 28, лентовидная — в 25. Афакия после удаления осложненной катаракты была в 18, артификация — в 18 случаях. У 30 детей установлена ассоциация увеита с ювенильным идиопатическим артритом, у 5 — с вирусами группы герпеса, у 4 — с синдромом Фогта — Коянаги — Харада, у 1 —

с HLA-B27, у 1 — с болезнью Илза, у 24 увеит носил идиопатический характер.

Исследование проводилось с помощью конфокального микроскопа «ConfoScan 4» (Nidek, Япония) с увеличением 500. Метод позволяет обследовать зону размером 440×330 мкм с послойным сканированием в 5 мкм как в центральных, так и парацентральных участках роговицы. В качестве иммерсионной жидкости между роговицей и оптической линзой микроскопа использовали гель «Видисик», для эпibuльбарной анестезии — капли «Алкаин» 0,5%. Результаты исследования плотности эндотелиальных клеток сравнивали с нормативной базой прибора.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При послойном анализе структур роговицы с помощью КМ в 87 из 97 глаз (90%) были выявлены изменения поверхностного эпителия, которые проявлялись нарушением citoархитектоники различной степени выраженности (табл. 1).

Наиболее часто встречался отек поверхностного эпителия (77%), причем как в стадии активности (83%), так и на фоне ремиссии увеита (71%). Анализ показал, что умеренный и выраженный отек (со значительной ступенчатостью или невозможностью дифференцировки границ клеток) значительно чаще — в 31 из 52 (60%) глаз — встречался при обострении или вялотекущем увеите, чем в стадии ремиссии — 17 из 45 (38%),  $p < 0,05$ .

Выявлена связь частоты отека поверхностного эпителия с наличием субэпителиальных дистрофических изменений роговицы по данным биомикроскопии. Для исключения влияния активности воспалительного процесса на морфологические изменения роговицы проанализированы случаи ремиссии увеита. Обнаружено, что при краевой дистрофии отек встречался значительно чаще, чем на глазах с прозрачным эпителием (11 из 12; 92% и 12 из 19; 63%;  $p < 0,05$ ), и несколько чаще, чем при

лентовидной дистрофии (8 из 12; 67%;  $p > 0,05$ ). При этом в случаях краевой дистрофии отек в половине случаев сопровождался повышенной десквамацией и явлениями псевдокератинизации эпителия, что может быть начальным признаком развития лентовидной дистрофии (рис. 1, А, Б) [9].

Гиперрефлективные отложения на поверхности эпителия в виде светлых зигзагообразных линий выявлены в 20% глаз, чаще при наличии дистрофии роговицы (рис. 1, Е). Аналогичные изменения отмечены при ССГ, их связывают с повышенной вязкостью слезы, заполняющей расширенные межклеточные пространства [1, 10]. Мелкие округлые гиперрефлективные включения (диаметром 0,3–0,6 мкм) обнаружены в 13% случаев (рис. 1, Д). Единого мнения о причинах их возникновения и структуре в настоящее время нет. Аналогичные включения также описаны при ССГ, где их считают очагами склерозирования стромы, формирующимися в результате хронического дистрофического процесса [1, 11]. Следует отметить, что у обследованных нами пациентов гиперрефлективные включения встречались во всех слоях роговицы и преимущественно на фоне активного увеита, что позволяет связать их возникновение с воспалительным процессом [3].

В 13% глаз выявлены гомогенные «матовые» клетки без дифференцировки ядра (рис. 1, В). Это погибшие и отслоенные эпителиальные клетки или клетки, которые становятся непрозрачными вследствие увеличения продукции белка. Присутствием «матовых» клеток объясняют симптомы затуманивания и флюктуации зрения, а также снижение контрастной чувствительности при ССГ [2].

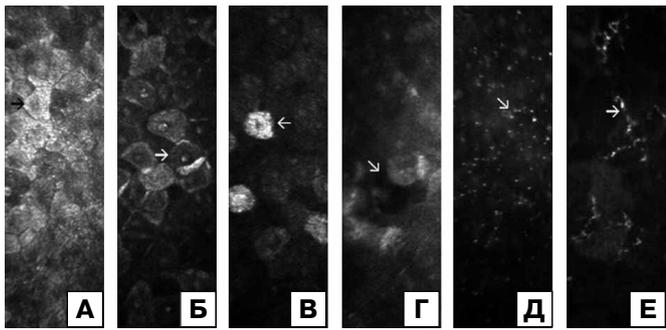
Изменения базального эпителия наблюдались в 80% глаз, чаще в период активного воспалительного процесса и в целом соответствовали нарушениям поверхностного эпителия, проявляясь преимущественно диффузным отеком. В 45% случаев степень отека поверхностного и базального эпителия была одинаковой, в 44% наблюдался более выраженный отек поверхностного эпителия. Мелкие округлые гиперрефлективные включения, аналогичные наблюдаемым в поверхностном эпителии, обнаружены в 3% случаев, только на фоне активности увеита. Лейкоциты и/или клетки Лангерганса (дендритные клетки) наблюдались редко — в 5% глаз.

Изменения боуеновой мембраны (26% случаев) проявлялись преимущественно ее уплотнением различной степени выраженности (15%), наличием помутнений (9%) и складок (6%) (рис. 2, А, Б).

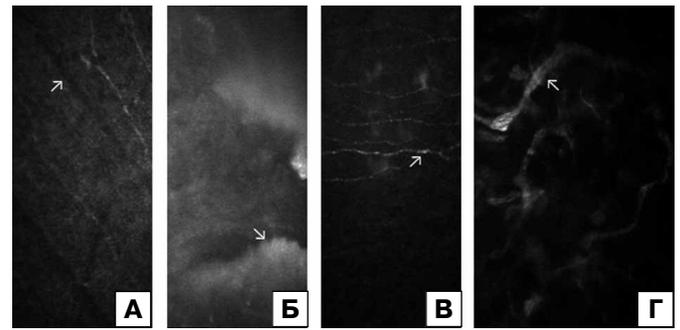
При исследовании суббазальных и субэпителиальных нервных сплетений обнаружено, что для большинства из них характерна нормальная извитость и рефлективность (1–3-й степени) [8]. Однако при герпес-ассоциированных увеитах наблюдался более высокий процент извитости 3-й степени (3 из 8; 38%) по сравнению с ревматоидными (9 из 44; 20%) и увеитами неясной этиологии (2 из 36; 6%).

Таблица 1. Изменения поверхностного эпителия

Изменения	Активность (n=52)		Ремиссия (n=45)		Всего (n=97)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма	5	10	5	11	10	10
Отек	43	83	32	71	75	77
Неравномерность и неоднородность	20	38	14	31	34	35
Псевдокератинизация	11	21	12	27	23	24
Повышенная десквамация	16	31	11	24	27	28
Гиперрефлективные отложения на поверхности эпителия	11	21	8	18	19	20
Мелкие округлые гиперрефлективные включения	8	15	5	11	13	13
Матовые клетки	5	10	4	9	9	9
Бесклеточные участки	2	4	5	11	7	7



**Рис. 1.** Изменения поверхностного эпителия. А — псевдокератинизация (→), неравномерность и неоднородность, гиперрефлексивность и деформация клеток; Б — повышенная десквамация, клетки с пикнотическими ядрами (→); В — «матовые» клетки (←), Г — бесклеточный участок (∩); Д — мелкие округлые гиперрефлексивные включения (∩); Е — гиперрефлексивные отложения на поверхности эпителия (→).



**Рис. 2.** Изменения боуеновой мембраны и нервных волокон. А — складки и уплотнение боуеновой мембраны (↗); Б — кальцификация и уплотнение боуеновой мембраны (∩); В — суббазальные нервные волокна: четкообразование (↗), извитость 4-й степени, рефлексивность 1-й степени; Г — стромальные нервные волокна: выраженная дугообразная деформация, неравномерность, истончение.

**Таблица 2.** Изменения суббазальных и субэпителиальных нервных волокон

Изменения		Активность (n=52)		Ремиссия (n=45)		Всего (n=97)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество нервных волокон в поле зрения	не просматриваются	22	42	15	33	37	38
	1–3	21	40	12	27	33	34
	4–6	9	17	18	40	27	28
Разрастания, разветвления и перекрещивания нервных волокон		5	10	10	22	18	19
Четкообразование		6	12	16	36	22	23
Лейкоциты вокруг нервных волокон		1	2	3	7	3	3

**Таблица 3.** Изменения различных слоев стромы

Изменения	Передняя строма		Средняя строма		Задняя строма	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отек	89	92*^	70	72*	64	66^
Уплотнение экстрацеллюлярного матрикса	32	33^	44	45	46	47^
Гиперрефлексивность всего слоя	35	36**	4	4^	6	6**
Активированные кератоциты	37	38^^	51	53^^~	32	33~
«Склеенные» кератоциты	4	4	13	13	14	14
Разреженность стромы	37	38***	15	15'''	15	15***
Складки стромы	10	10	11	11	6	6
Лейкоциты и/или клетки Лангерганса	3	3	—	—	—	—
Мелкие гиперрефлексивные включения	1	1	1	1	2	2

**Примечание.** \*, ^, ~, ~, \*\*, ^^, ~, ~, ~, ~, ~ — различия достоверны,  $p < 0,05$ .

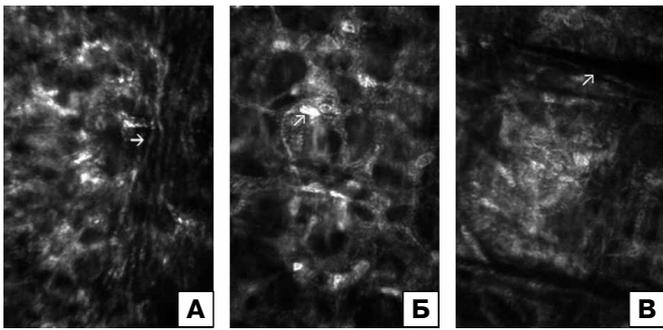
Выявлено частое снижение плотности суббазальных и субэпителиальных нервных волокон (3 и менее нервных волокон в поле зрения при норме 5 и более), что может быть связано как с дистрофическими изменениями, так и с ухудшением визуализации вследствие отека эпителия (табл. 2). Установлена связь этих нарушений с наличием воспалительного процесса (в активном периоде — в 21 из 30 случаев; 70%, в ремиссии — в 12 из 30; 40%,  $p < 0,05$ ), а также с наличием дистрофии роговицы при исследовании в период ремиссии (при прозрачном эпителии — в 3 из 15; 20% глаз, при дистрофии — в 8 из 14; 57%;  $p < 0,05$ ).

Разрастания, разветвления и перекрещивания нервных волокон встречались в 19% случаев, что является признаком выраженного изменения нервных сплетений. Четкообразование наблюдалось в 23% глаз, что указывает на повышенную метаболическую активность сплетений в ответ на хроническое воспаление, дистрофические процессы и механическое раздражение при нарушении гладкости роговицы, приводящие к синтезу активированными кератоцитами факторов роста нервной ткани [11] (рис. 2, В). Лейкоциты вокруг нервных волокон обнаружены в 4 глазах, как в период активности, так и в ремиссии воспалительного процесса.

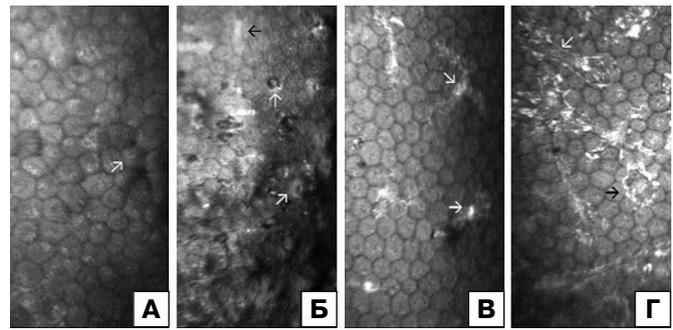
Изменения стромальных нервных волокон наблюдались в 37 глазах (38%) и проявлялись в 16% случаев выраженной деформацией нервных волокон, реже встречалось их ослабление (10%) или расщепление (6%) (рис. 2, Г). Данные изменения также более характерны для герпес-ассоциированных увеитов (2 из 8 глаз; 25%), чем для ревматоидных (6 из 44; 14%) и неясной этиологии (3 из 36; 8%).

Изменения передней стромы выявлены в 97% случаев, средней — в 94%, задней — в 87% и несколько чаще отмечались при активном воспалительном процессе. Отек стромы встречался в 95% случаев и был особенно выражен в ее передних отделах (92%) (табл. 3, рис. 3, А, Б).

Выявлена отчетливая связь частоты и интенсивности отека стромы с активностью увеита. Так, в период ремиссии он был преимущественно легким или умеренно выраженным и наблюдался чаще в



**Рис. 3.** Изменения стромы и десцеметовой мембраны. А — передняя строма: складки (→), гиперрефлексивность всего слоя, отек, уплотнение экстрацеллюлярного матрикса; Б — средняя строма: активированные кератоциты (↗), гиперрефлексивность всего слоя, отек, «склеенные» кератоциты, ячеистое уплотнение экстрацеллюлярного матрикса; В — десцеметова мембрана: складки (↗), выраженное уплотнение.



**Рис. 4.** Изменения эндотелия. А — отек эндотелиоцитов (↗); Б — локальная гиперрефлексивность со ступенчатостью границ (←), гипорефлексивные дефекты (↑), фокальные клеточные тракции (↗); В — преципитаты с нечеткими границами и «пушистыми» отростками (↘→); Г — полурассосавшиеся (полупрозрачные) преципитаты (↙→).

**Таблица 4.** Состояние стромы при активности и в стадии ремиссии увеита

Изменения стромы	Активность (n=52)						Ремиссия (n=45)					
	передняя		средняя		задняя		передняя		средняя		задняя	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отек легкий умеренный выраженный	10	19	21	40	29	56	13	29	22	49	14	31
	34	65	18	35	15	29	25	56	5	11	2	4
	4	8	4	8	4	8	3	7	—	—	—	—
Гиперрефлексивность всего слоя	21	40	3	6	6	12	14	31	1	2	—	—
Активированные кератоциты	25	48	30	58	20	39	12	27	21	47	12	27
«Склеенные» кератоциты	3	6	11	21	10	19	1	2	2	4	4	9
Разреженность	27	52	12	23	12	23	10	22	3	7	3	7
Складки	9	17	9	17	5	10	1	2	2	4	1	2

передней строме, а на фоне активности отмечалось нарастание частоты отека заднего и среднего слоя и его интенсивности в целом (табл. 4).

Уплотнение экстрацеллюлярного матрикса чаще наблюдалось в средних (45%) и задних (47%) слоях стромы. При этом межклеточное вещество имеет четкую ячеистую структуру, что приводит к снижению прозрачности роговицы (см. рис. 3, А, Б). Следует отметить, что уплотнение экстрацеллюлярного матрикса выявлено более чем в половине случаев уже в течение 1-го года после дебюта увеита. Установлена связь частоты данного симптома с характером течения и длительностью воспалительного процесса. Так, при часто рецидивирующем увеите (3 и более раз в год) уплотнение экстрацеллюлярного матрикса наблюдалось в 58 из 86 (67%) случаев, а при редких рецидивах — только в 3 из 11 (27%),  $p < 0,05$ ; у пациентов с длительностью увеита до 5 лет — в 38 из 66 (58%) случаев, от 5 до 11 лет — в 24 из 31 (74%),  $p > 0,05$ .

Важной характеристикой стромы роговицы является ее клеточный состав. Гиперрефлексивность всего стромального слоя, т.е. выраженное нарушение его прозрачности в сочетании с активацией большинства кератоцитов в поле зрения (усиление рефлексивности ядер вследствие метаболической активации

[6]), выявлена в 46% глаз (см. рис. 3, А, Б). Эти изменения значительно чаще (36%) встречались в передней строма, чем в средней (4%) и задней (6%), что может быть следствием поверхностной дистрофии и/или ССГ (см. табл. 3).

Количество активированных кератоцитов коррелировало с активностью увеита и было больше в средней строме. Визуализация отростков кератоцитов и их «склеивание» между собой (также вследствие метаболической активации) наблюдались чаще в средней и зад-

ней строме и в период активности воспалительного процесса (см. табл. 3, 4, рис. 3, Б).

Мелкие округлые гиперрефлексивные включения встречались только при активности увеита. Лейкоциты и/или клетки Лангерганса обнаружены в 3% случаев в стадии начальной ремиссии заболевания.

Складки визуализировались во всех отделах стромы, чаще на фоне активности увеита (рис. 3, А). Следует отметить, что при обострении обнаружены широкие или высокие складки, которые уменьшались по мере снижения активности увеита. В стадии ремиссии складки были невысокими и редкими, что может указывать на остаточное воспаление.

Разреженность стромы проявлялась диффузным и очаговым снижением плотности кератоцитов, значительно чаще отмечалась в передней строме, а также при активности увеита (в период активности — в 32 из 52; 62% случаев, ремиссии — в 12 из 45; 27%,  $p < 0,05$ ), что, вероятно, является следствием ускоренной гибели кератоцитов на фоне воспаления.

Изменения десцеметовой мембраны наблюдались в 66% глаз и проявлялись ее уплотнением различной степени выраженности, в 11% случаев в сочетании со складчатостью (рис. 3, В). Данные изменения не зависели от активности воспалительного процесса.

**Таблица 5.** Состояние эндотелия роговицы при эндогенных увеитах у детей

Признаки	Активность (n=52)		Ремиссия (n=45)		Всего (n=97)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Норма	7	13	13	29	20	21
Гипорефлективные дефекты	31	60*	18	40*	49	51
Преципитаты	31	60	16	36^	47	48
Локальная гиперрефлективность со ступенчатостью границ клеток	20	38^	6	13^	26	27
Гиперрефлективные фибриноподобные линейные отложения	11	21	6	13	17	18
Фокальные клеточные тракции	14	14	—	—	14	14
Расширения межклеточных пространств	7	13	3	7	10	10
Волнообразное изменение конфигурации во фронтальной плоскости	5	10	2	4	7	7
Мелкие гиперрефлективные включения	7	13	—	—	7	7
Диффузные облачковидные помутнения	8	8	1	1	9	9

**Примечание.** \*, ^, ^ — различия достоверны,  $p < 0,05$ .

Изменения эндотелия обнаружены в 79% глаз, несколько чаще в период активности (87%), чем на фоне ремиссии увеита (71%) (табл. 5).

У половины детей обнаружены гипорефлективные дефекты эндотелиальных клеток, чаще на фоне активности увеита, причем их количество в поле зрения увеличивалось при нарастании воспалительного процесса. Эти изменения обусловлены апоптозом клеток, который ускоряется под действием на эндотелий медиаторов воспаления (рис. 4, Б).

Как и по данным биомикроскопии, при КМ у половины обследованных встречались преципитаты. Необходимо подчеркнуть, что с помощью КМ возможна более детальная оценка их морфологических особенностей. Для активного увеита характерны объемные преципитаты с нечеткими границами и разветвленными отростками (рис. 4, В), для ремиссии — четкость границ тел и отростков преципитатов, их полупрозрачность (рис. 4, Г).

Локальная гиперрефлективность со ступенчатостью границ клеток — КМ эквивалент «запотелости» эндотелия была наиболее характерна для активного увеита, а ее степень коррелировала с выраженностью воспалительного процесса (рис. 4, А).

Гиперрефлективные фибриноподобные отложения, расширение межклеточных пространств, волнообразное изменение конфигурации эндотелия во фронтальной плоскости, диффузные облачковидные помутнения также чаще наблюдались в период активности увеита, а их выраженность зависела от тяжести воспалительного процесса. Фокальные клеточные тракции и мелкие гиперрефлективные включения выявлены только на фоне активности увеита.

На всех 60 неоперированных глазах плотность клеток эндотелия была в пределах возрастной нормы, однако в 55% случаев был обнаружен выраженный (более 33% клеток) полимегатизм, в 30% — плеоморфизм, которые чаще наблюдались при хроническом и длительно текущем воспалительном процессе.

Снижение плотности эндотелиальных клеток наблюдалось в 5 из 18 (28%) глаз с артифакцией и в 4 из 18 (22%) глаз с афакцией (на 2,3—14 и 0,3—19,7% от нормы соответственно) при обследовании в сроки от 1 мес до 4 лет после операции. Однако исследование плотности эндотелиоцитов до вмешательства этим пациентам не проводилось, а вопрос о влиянии объема хирургического вмешательства на состояние роговицы при эндогенных увеитах у детей требует дальнейшего целенаправленного изучения.

Таким образом, оценка состояния роговицы является важной составляющей обследования пациентов с увеитами. Применение метода КМ позволяет быстро, объективно и на

ультраструктурном уровне провести ее послойное исследование и оценить динамику изменений.

Проведенное нами впервые изучение роговицы у детей с эндогенными увеитами с помощью КМ позволило обнаружить во всех слоях роговицы высокую частоту и широкий спектр изменений, не выявляемых при биомикроскопии, и установить их связь с активностью воспалительного процесса и развитием (прогрессированием) поверхностной дистрофии.

Установлено, что активность увеита ассоциируется не только с отеком эпителия и всех слоев стромы, но и с наличием мелких гиперрефлективных включений, активацией кератоцитов и «склеиванием» их отростков, появлением складок и участков разреженности стромы. Кроме того, для активного воспалительного процесса характерны множественные изменения эндотелия: гипорефлективные дефекты, преципитаты с нечеткими границами и наличием отростков, локальная гиперрефлективность, фибриноподобные отложения, фокальные клеточные тракции, расширение межклеточных пространств, волнообразное изменение конфигурации, облачковидные помутнения.

Несмотря на нормальную плотность эндотелиальных клеток, в половине случаев обнаружен выраженный полимегатизм, в 1/3 — плеоморфизм, что обусловлено гибелью эндотелиоцитов и в дальнейшем может привести к снижению плотности клеток.

Обнаружено, что для поверхностной (субэпителиальной) дистрофии роговицы также характерно наличие отека эпителия, который чаще наблюдается при краевой дистрофии, что в сочетании с явлениями псевдокератинизации и повышенной десквамации может быть ранним симптомом ее прогрессирования. Дистрофия роговицы также сопровождается снижением плотности суббазальных и субэпителиальных нервных волокон, вероятно, обусловленной их дистрофическими изменениями.

Помимо дистрофических и воспалительных изменений роговицы, не определяемые биомикроско-

пически нарушения ее цитоархитектоники, развивающиеся на фоне хронического воспаления (отек, возникновение «мазовых» клеток, уплотнение экстрацеллюлярного матрикса, складки стромы, уплотнение и складки боуеновой и десцеметовой мембраны), могут оказывать негативное влияние на прозрачность роговицы и зрительные функции, что необходимо учитывать при определении причин снижения зрения в данной группе пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено исследование ультраструктуры роговицы при эндогенных увеитах у детей при помощи КМ и обнаружена высокая частота нарушения цитоархитектоники, в том числе при биомикроскопически прозрачной роговице и на фоне ремиссии увеита.

2. Выявлены изменения роговицы, характерные для активности и ремиссии увеита, что необходимо учитывать при диагностике данных состояний.

3. КМ позволяет прогнозировать прогрессирование дистрофии роговицы и дифференцировать изменения, обусловленные дистрофическим процессом и активностью увеита.

4. Исследование роговицы у детей с эндогенными увеитами методом КМ необходимо для коррекции медикаментозной терапии, а также комплексной оценки при выборе сроков хирургического вмешательства, решении вопроса об имплантации интраокулярной линзы или контактной коррекции после экстракции катаракты, определении функционального прогноза.

## Литература

1. Аветисов С.Э., Бородина Н.В., Сафонова Т.Н. и др. Возможности конфокальной микроскопии в оценке состояния роговицы при синдроме «сухого глаза» // Вестн. офтальмол. 2009. № 1. С. 52–54.
2. Huang F.C., Tseng S.H., Shih M.H. et al. Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes // Ophthalmology. 2002. V. 109. N 10. P. 1934–1940.
3. Jalbert I., Stapleton F. Effect of lens wear on corneal stroma: preliminary findings // Aust. N. Z. J. Ophthalmol. 1999. V. 27, N 3–4. P. 211–213.
4. Kanavi M.R., Soheilian M., Yazdani S., Peyman G.A. Confocal scan features of keratic precipitates in Fuchs heterochromic iridocyclitis // Cornea. 2010. V. 29, N 1. P. 39–42.
5. Mahendradas P., Shetty R., Narayana K.M., Shetty B.K. In vivo confocal microscopy of keratic precipitates in infectious vs noninfectious uveitis // Ophthalmology. 2010. V. 117, N 2. P. 373–380.
6. Mastropasqua L., Nubile M. Confocal microscopy of the cornea. Thorofare: New Jersey, 2002. 122 p.
7. Mocan M.C., Kadayifcilar S., Irkec M. Keratic precipitate morphology in uveitic syndromes including Behçet's disease as evaluated with in vivo confocal microscopy // Eye. 2009. V. 23. P. 1221–1227.
8. Oliveira-Soto L., Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy // Cornea. 2001. V. 20. P. 374–384.
9. De Paiva C.S., Corrales R.M., Villarreal A.L. et al. Apical corneal barrier disruption in experimental murine dry eye is abrogated by methylprednisolone and doxycycline // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. V. 47. P. 2847–2856.
10. Rolando M., Iester M., Macri A., Calabria G. Low spatial-contrast sensitivity in dry eyes // Cornea. 1998. V. 17. P. 376–379.
11. Stern M.E., Beuerman R.W., Fox R.I. et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands // Cornea. 1998. V. 17. P. 584–589.
12. Wertheim M.S., Mathers W.D., Planck S.J. et al. In vivo confocal microscopy of keratic precipitates // Arch. Ophthalmol. 2004. V. 122, N 12. P. 1773–1781.

---

## Structural Changes of the Cornea in Endogenous Uveitis of Children According to Confocal Microscopy Data

L.A. Katargina, Yu.P. Shestova, E.V. Denisova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia  
Juliya-shestova@yandex.ru

*We studied the state of the cornea using confocal microscopy (CM) in 65 children aged 5 to 16 (97 affected eyes) with uveitis prescription from 1 month to 11 years with the involvement of the cornea that took place in the periods of activity and remission. We found violations of cytoarchitectonics in all eyes. We identified the changes of the cornea that are typical to the activity and the remission of uveitis. We ascertained that CM is useful to predict the progression of corneal dystrophy and to differentiate changes due to dystrophic process or active inflammation. This study substantiates the usefulness of the cornea examination using CM in children with uveitis.*

**Key words:** uveitis, children, cornea, confocal microscopy.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:37–42

# Воспалительные осложнения при травмах орбиты

Э.А. Латыпова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

*Проанализированы клинические особенности воспалительных осложнений при травме глазницы у 32 пациентов в зависимости от характера ее повреждений. Разработан комплекс интенсивных лечебных мероприятий, как консервативных, так и оперативных с определением сроков госпитализации пострадавших с травмой орбиты в профильные лечебные учреждения. Развитию воспалительного процесса в орбите у 19 пациентов способствовали ушибленная (12 случаев) и укушенная (1 случай) раны век и мягких тканей орбиты, внедрение инородных тел в орбиту (6 случаев). Санирование и дренирование ран, удаление инородных тел в сочетании с орбитотомией в этих случаях проводились в глазном отделении. Тупые травмы орбиты в 13 случаях привели к обострению хронических риносинуситов, осложненных риногенной флегмоной орбиты, требующих безотлагательных лечебных мероприятий (санация пораженных пазух носа, орбитотомия) в ЛОР-отделении оториноларингологами при участии офтальмологов и других специалистов. Все пациенты с травмой орбиты, осложненной гнойной инфекцией, выписались с клиническим выздоровлением, с сохранением зрительных функций в 65,6% случаев.*

**Ключевые слова:** травмы орбиты, травматические гнойно-воспалительные осложнения орбиты.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:43–46

Развитие гнойной инфекции в глазнице является одним из самых тяжелых осложнений при травмах органа зрения, поскольку, взаимно усугубляя патологический процесс в орбите, они ведут не только к потере зрительных функций, тяжелым косметическим дефектам, но и угрожают жизни пострадавшего [1, 3, 4, 6–8, 11].

Травма орбиты — фактор, провоцирующий риносинуситы, способствующий нарушению стенки орбиты и развитию риногенных орбитальных осложнений. Орбитальная симптоматика при этом чаще не только преобладает, но иногда бывает единственной, что приводит к госпитализации в непрофильные отделения и отсрочке необходимого хирургического вмешательства на пораженных околоносовых пазухах (ОНП) и, следовательно, к более тяжелым исходам заболевания [2, 5].

Клиническая картина посттравматического воспаления глазницы, при которой одни и те же симптомы в зависимости от характера повреждений могут быть оценены по-разному, имеет существенное значение для выбора тактики лечения [12–15].

**ЦЕЛЬ** работы — анализ клинических особенностей и оптимизация методов лечения травм орбиты, осложненных гнойной инфекцией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами наблюдались 32 пациента (24 мужчины, 75% и 8 женщин, 25%) в возрасте от 2,5 до 62 лет с травмой орбиты, осложненной гнойной инфекцией, леченных в травматологическом отделении Уфимского НИИ глазных болезней и ЛОР-клинике. В основном с травмами орбиты были рабочие (17 человек), в остальных случаях — учащиеся (5 человек), пенсионеры (5 человек), неработающие (4 человека) и один ребенок. В большинстве случаев (84,4%) пострадавшие получили тупые травмы, причем все в быту. Ранящий агент был различный: 11 пациентов пострадали от удара кулаком по глазу, 4 — деревянной палкой, у 9 пациентов повреждение орбиты произошло при падении, у 2 из них в сочетании с черепно-мозговой травмой; у 2 было огнестрельное ранение, еще у 2 — ранение глазницы острым предметом (зубец пилы, карандаш); укусы мошки. Травмы другими предметами (камнем, шайбой, мячом) отмечены в единичных случаях.

Развитию воспалительного процесса в орбите в 12 случаях способствовали ушибленная инфицированная рана век и мягких тканей орбиты, из них в 2 случаях в сочетании с повреждением глазного яблока, в 6 случаях — инородные тела орбиты (в том

числе в 3 — деревянные), в 1 случае — травматическое инфекционное аллергическое воспаление. Ушиб и гематома мягких тканей орбиты, в том числе в 4 случаях в сочетании с переломом костных стенок, наблюдались у остальных 13 пострадавших, у которых из анамнеза выяснилось сопутствующее воспалительное заболевание околоносовых пазух (острый и хронический синуситы).

В диагностике учитывались анамнез, офтальмологический статус, общее состояние пациентов, данные рентгенографии, компьютерной и по показаниям магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ) орбиты, черепа, околоносовых пазух, результаты бактериологического исследования (посев гнояного экссудата, выделение возбудителя и его свойства, получение антибиотикограммы). Лечение проводилось офтальмологами, оториноларингологами и другими специалистами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Воспалительный процесс в орбите в основном возникал на 2–3-и сутки после получения травмы, реже — в более поздние сроки.

Местные проявления флегмоны орбиты при инфицированных ранах мягких тканей (12 случаев) характеризовались наличием воспалительного очага вокруг раны, распространяющегося в течение нескольких дней на веки и мягкие ткани орбиты. Визуальный экзофтальм (9 случаев), хемоз конъюнктивы, ограничение (6 случаев) или даже отсутствие (3 случая) подвижности глазного яблока, распирающие боли в орбите на фоне высокой температуры тела с сильными головными болями свидетельствовали о распространении воспалительного процесса в ретробульбарную область. В 2 случаях повреждение орбиты сочеталось с ушибом глазного яблока тяжелой степени (в одном случае — с отрывом внутренней прямой мышцы и перфорацией склеры, в другом — с развитием гнояного эндофтальмита вследствие разрыва фиброзной капсулы). У остальных 3 пациентов с ушибленной инфицированной раной век развился пресептальный целлюлит, проявляющийся разлитой инфильтрацией поврежденного века и отеком параорбитальных мягких тканей впереди от тарзоорбитальной фасции.

У 6 пациентов причиной развития инфекционного гнояного процесса в поврежденной глазнице было наличие инородных тел, у 4 из них — потеря зрения наступила сразу после травмы. В 1 случае открытая травма глазницы сочеталась с разрывом глазного яблока металлическим предметом (зубцом от пилы), вколоченным в заднем отделе верхней костной стенки орбиты. При огнестрельных ранениях в 1 случае инородное тело (пуля) располагалось в области вершины орбиты; в другом множественные немагнитные инородные тела стали причиной развития травматического гемисинусита на стороне пораженной орбиты. Флегмоны орбиты в 3 случаях

возникли при наличии деревянных инородных тел. Внедрение последних в глазницу произошло в 2 случаях через кожу век, в 1 — через конъюнктиву нижнего свода с формированием длительно не заживающего раневого канала со свежими грануляциями и обильным гнояным отделяемым. В одном из этих случаев процесс осложнился развитием абсцесса головного мозга.

У одного пациента расчесывание верхнего века в месте укуса мошки привело к появлению локального гнояно-воспалительного очага, затем к разлитому воспалению мягких тканей (флегмоне) орбиты. Клиническая картина дополнилась экзофтальмом, хемозом конъюнктивы, ограничением подвижности глаза, резким снижением зрения (до 0,02) в связи с развитием неврита. Кроме этого, флегмона орбиты осложнилась трофической язвой роговицы, кератouveитом, некрозом тканей век.

Во всех описанных выше случаях воспалительный процесс развился в пределах поврежденной орбиты без вовлечения соседних параорбитальных областей, что подтвердили результаты рентгенографии, КТ, МРТ, выявившие патологический очаг в орбите, в том числе и в 6 случаях инородных тел, при удовлетворительной пневматизации околоносовых пазух. Ухудшение общего состояния пострадавших с явлениями интоксикации, изменение клинического анализа крови (лейкоцитоз, повышение СОЭ, в 1 случае эозинофилия) соответствовали воспалительному процессу в орбите. Со стороны ЛОР-органов, ЦНС, челюстно-лицевой области и внутренних органов острой патологии не было выявлено, лечение проводилось в травматологическом отделении глазной клиники [10].

Тупые травмы с ушибом и гематомой мягких тканей орбиты без видимых нарушений их анатомической целостности способствовали у 13 пациентов обострению хронических риносинуситов (в 10 случаях пан- и гемисинусита, в 3 — гайморита), осложненных риногенной флегмоной орбиты. При таких травмах, вероятно, происходило сотрясение структур, разделяющих орбиту и ОНП, которое способствовало переходу воспалительного процесса из пазух в поврежденную орбиту. В клинической картине на фоне контузии орбиты усиливался воспалительный отек мягких тканей, веки становились плотными, кожа век — резко гиперемированной с цианотичным оттенком, быстро нарастали экзофтальм с хемозом конъюнктивы и офтальмоплегия, усиливался болевой синдром. Орбитальная симптоматика сопровождалась тяжелым общим состоянием пострадавших, приняв септический характер: озноб, разбитость, интенсивная головная боль, высокая температура тела постоянного или гектического характера (более 39°C), замедление пульса. Три пациента еще до травмы предъявляли жалобы на заложенность носа, гнояное отделяемое. У 4 пациентов слепота пораженного глаза наступила в момент получения травмы

орбиты тяжелой степени в сочетании с переломом костных стенок, из них в одном случае со смещением костных фрагментов в верхнечелюстную пазуху. Еще у 2 пациентов резко снизилось зрение вследствие развития травматической флегмоны, осложненной невритом зрительного нерва.

При обращении в любое лечебное учреждение больные с травмой орбиты этой группы в дальнейшем были направлены в офтальмологический центр, где им оказывали экстренную помощь и по жизненным показаниям госпитализировали. При рентгенологическом, КТ, МРТ исследованиях во всех 13 случаях преимущественно на стороне поврежденной орбиты были выявлены характерные для риносинуситов изменения в пазухах носа (понижение пневматизации, утолщение, полипы слизистой оболочки пазух, наличие гнойного экссудата в пазухах). После консультации оториноларинголога все пациенты с риногенными орбитальными осложнениями были переведены в ЛОР-отделение, где лечение проводилось при участии офтальмолога и других специалистов.

Лечение больных с травмами орбиты, осложненными гнойной инфекцией, проводилось комплексно и было направлено как на санацию очага воспаления в поврежденной орбите, так и на устранение гнойно-воспалительных изменений в околоносовых пазухах и других очагов инфекции. Всем больным лечение начинали с интенсивной терапии антибиотиками (цефалоспорины 1–3-й генерации, аминогликозиды, фторхинолоны, карбопенемы, гликопептиды), применяя их местно (инстилляцией в конъюнктивальную полость, промывание ран орбиты, по показаниям парабульбарные инъекции) и системно (внутрь, парентерально) с учетом антибиотикограммы. Из очага инфекции наиболее часто выделяли кокковую микрофлору.

Антибиотикотерапию проводили на фоне дезинтоксикационной, десенсибилизирующей, противогрибковой, иммуностимулирующей, гормоно- и витаминотерапии.

При поражении зрительного нерва в комплекс лечения включали сосудистые препараты с использованием никотиновой кислоты и пентоксифиллина, как вазодилататоров, улучшающих микроциркуляцию и уменьшающих вязкость крови [9].

Профилактика столбняка согласно инструкции по применению АС-анатоксина (от 26.04.2005 г.) была безусловным лечебным мероприятием при травмах с нарушением целостности кожных покровов и слизистой оболочки глаза.

Тактика хирургического лечения, его характер и объем зависели от особенностей патологического очага в глазнице и смежных областях.

При ушибленных инфицированных ранах мягких тканей орбиты (12 случаев) производились санация и дренирование ран, в последующем наложение вторичных швов по показаниям. В 2 случаях

дополнительно производилась орбитотомия в нижненааружном квадранте с целью декомпрессии зрительного нерва. Положительная динамика наступила на 2–3-и сутки лечения, через 2–3 нед — клиническое выздоровление с сохранением зрительных функций.

Инородные тела, поддерживающие гнойно-воспалительный процесс в орбите, подлежали удалению (5 случаев). В одном случае из орбиты было извлечено магнитное инородное тело с одновременной энуклеацией разрушенного глазного яблока на 7-е сутки после купирования острого воспалительного процесса на фоне антибиотикотерапии. В другом случае удаление немагнитных инородных тел сочеталось со вскрытием пораженных пазух носа. Деревянные инородные тела были удалены в 2 случаях, в одном из них — после проведения трепанации черепа с удалением абсцесса в нейрохирургическом отделении. Еще в одном случае деревянное инородное тело «вышло» самостоятельно через раневой канал конъюнктивы спустя 1 мес после медикаментозной терапии. В случае локализации пули в вершине орбиты во избежание серьезных осложнений ее не удаляли, проводили медикаментозное лечение с обработкой входного отверстия.

При инфекционно-аллергическом воспалении орбиты после укуса мошки для создания оттока и уменьшения напряжения тканей производилось широкое вскрытие орбиты в четырех квадрантах с получением гноя в верхневнутреннем квадранте (в посевах обнаружены пневмококки).

13 пациентам с травматическими флегмонами орбиты, обусловленными обострением риносинусита, в ЛОР-отделении провели радикальную операцию на пораженных пазухах носа, в том числе в одном случае в сочетании с репозицией костных отломков нижней стенки орбиты. У 7 из них одновременно при участии офтальмохирурга производилась орбитотомия (у 4 — в верхневнутреннем квадранте со стороны оперированных околоносовых пазух, у 3 — в нижненааружном квадранте). Состояние пациентов этой группы было крайне тяжелым, что требовало проведения реанимационных мероприятий. У остальных 6 пациентов после радикальной операции на пазухах носа орбитальные проявления быстро регрессировали, орбитотомия не проводилась, сохранилось и исходное зрение.

Все больные с травмой орбиты, осложненной гнойной инфекцией, выписались с клиническим выздоровлением, с сохранением зрительных функций в 65,6% случаев. Слепота в связи с поражением зрительного нерва наступила у 11 пациентов (34,4%), причем у 8 из них — непосредственно в момент травмы. В одном случае воспалительный процесс в орбите завершился субатрофией глазного яблока. У 3 больных в исходе сформировались грубые рубцы век, потребовавшие в последующем их устранения хирургическим путем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выработке тактики ведения больных с травмой орбиты, осложненной гнойной инфекцией, проявляющейся острым нарастанием орбитальных симптомов и резким ухудшением общего состояния, в первую очередь необходимо исключить риногенный или одонтогенный процессы, даже если в анамнезе было указание на травму. Затемнение околоносовых пазух подтверждает заинтересованность в процессе анатомически близких областей. Пациенты с травматическими риногенными орбитальными осложнениями должны быть госпитализированы в ЛОР-отделение по экстренным показаниям. Дальнейшее их лечение должно осуществляться в тесном контакте с оториноларингологами и офтальмологами. При локализации воспалительного очага в пределах поврежденной орбиты без вовлечения соседних параорбитальных областей офтальмологическую помощь необходимо оказывать в глазном отделении. Как показывает наш опыт, проведение орбитотомии на ранней стадии развития воспалительного процесса в поврежденной глазнице не всегда обязательно, так как при санации первичного очага воспаления (обработка инфицированных ран орбиты, удаление инородных тел, дренирование пораженных пазух носа) в комплексе с антибиотикотерапией орбитальные проявления быстро регрессируют.

### Литература

1. Азнабаев Б.М., Латыпова Э.А., Жуманиязов А.Ж., Мухамадеев Т.Р. Острые воспалительные заболевания орбиты // Пособие для врачей. Уфа. 2008. 32 с.
2. Азнабаев Б.М., Латыпова Э.А., Мухамадеев Т.Р. Риногенные воспалительные заболевания орбиты // Проблемы офтальмологии. Уфа. 2008. № 1. С. 3–8.

3. Азнабаев Б.М., Латыпова Э.А., Жуманиязов А.Ж., Мухамадеев Т.Р. Воспалительные заболевания орбиты // Развитие специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи в многопрофильной больнице. Матер. окружной научно-практ. конф. Нягань. 2009. С. 110–113.
4. Азнабаев М.Т., Азнабаев Б.М., Латыпова Э.А., Мухамадеев Т.Р. Травмы орбиты, осложненные флегмоной // Рефракционная хирургия и офтальмология. М.: Медицина, 2007. С. 30–37.
5. Гилязетдинов К.С. и др. Орбитальные осложнения гнойно-воспалительных заболеваний околоносовых пазух. Клинико-анатомические параллели // Вестн. офтальмол. 2005. Т. 119, №5. С. 49–51.
6. Гундорова Р.А., Малаев А.Л., Южаков А.М. Травмы глаза. М.: Медицина. 1986. С. 12–13.
7. Латыпова Э.А., Азнабаев Б.М., Мухамадеев Т.Р. Травма орбиты, осложненная флегмоной и абсцессом головного мозга // Проблемы офтальмологии. Уфа. 2006. № 2. С. 59–61.
8. Латыпова Э.А. Контузии орбиты, осложненные флегмоной // «Федоровские чтения-2007». Юбилейная научно-практ. конф. Сб. науч. статей. М., 2007. С. 290.
9. Латыпова Э.А., Марванова З.Р. Способ лечения оптического неврита // Патент РФ на изобретение. № 2414900 от 27.03.2011.
10. Латыпова Э.А., Азнабаев Б.М., Мухамадеев Т.Р. Способы выбора тактики лечения острых воспалительных заболеваний орбиты // Патент РФ на изобретение №2435555 от 10.12.2011.
11. Поляк Б.Л. Военно-полевая офтальмология. Ленинград: Медгиз. 1967. 236 с.
12. Серезжин И.Н., Латыпова Э.А. Тактика при воспалительных заболеваниях орбиты // Актуальные проблемы офтальмологии. Сб. науч. трудов. Уфа. 1996. С. 270–271.
13. Суркова В.К., Жуманиязов А.Ж. Фрагменты карандаша в орбите // Новое в офтальмологии. 2002. № 2. С. 33.
14. Хакимова Г.М. Оказание первой и специализированной помощи при травмах органа зрения и экстремальных ситуациях // Матер. научно-практ. конф. М., 2006. С. 28–30.
15. Banerjee A., Das A., Agarwal P.K., Banerjee A.R. Late spontaneous extrusion of a wooden intraorbital foreign body // Indian J. Ophthalmol. 2003. V. 51. P. 83–84.

---

## Inflammatory Complications of Orbital Traumas

E.A. Latypova

State Medical University of Bashkortostan, Ufa, Russia  
zinnatullinadil@rambler.ru

*We have analyzed clinical features of orbital post-trauma inflammations in 32 patients depending on the injury type. A complex of intensive treatment measures, both surgical and conservative, including timely hospitalization of individuals with orbital trauma to specialized medical institutions has been developed. The inflammatory orbital process developed in 19 patients with injuries (12 cases) and a bite (1 case) of the eyelid and orbital soft tissues, as well as in 6 cases of foreign bodies penetrated the orbit. Wounds were treated and drained and foreign bodies were removed with simultaneous orbitotomy in the ophthalmic department. In 13 cases, blunt injuries of the orbit resulted in an aggravation of chronic rhinosinusitis complicated by rhinogenic orbital phlegmon, which required prompt treatment (sanitization of the affected nasal sinuses, orbitotomy) by otorhinolaryngologists, ophthalmologists and other professionals at the department of otolaryngology. All patients with orbital injuries complicated by purulent infection were discharged with a good clinical response and had their vision saved in 65,6% of cases.*

**Key words:** orbital trauma, traumatic pyo-inflammatory complications of the orbit.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:43–46

# Клинико-статистическая характеристика повторных внутриглазных хирургических вмешательств

О.Г. Леванова<sup>1</sup>, А.Д. Чупров<sup>1</sup>, Л.Т. Архипова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кировская клиническая офтальмологическая больница

<sup>2</sup> ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

*На большом клиническом материале (2911 больных и 4088 историй болезни) представлена клинико-статистическая характеристика повторных внутриглазных хирургических вмешательств, включающих повторные операции, проведенные на одном и том же глазу (1-я группа), на травмированном глазу (2-я группа) и на парном глазу (3-я группа). Показано, что повторные операции составляют более 1/3 (37,8%) всех хирургических вмешательств. Наиболее частыми видами повторных операций на переднем отрезке глаз были: в 1-й группе — экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ после антиглаукоматозной операции (26,4%), антиглаукоматозные операции при рефрактерной глаукоме (19,5%); во 2-й группе — реконструктивные операции (56,7%) и экстракция травматической катаракты (33,1%); в 3-й группе — экстракция сенильной катаракты (62%). Обсуждается вопрос о современной тенденции повторной внутриглазной хирургии, характеризующейся снижением частоты повторных антиглаукоматозных операций (с 38,6 до 19,5%), факозмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ после предыдущей антиглаукоматозной операции (с 37,2 до 26,4%) и возрастанием высокотехнологичных реконструктивных операций на одном глазу (с 3,1 до 13,8%), на травмированных глазах (с 13,2 до 56,7%) и витреоретинальных операций (с 6,9 до 18%), обеспечивающих улучшение функциональных результатов и органо-сохранный эффект при сложной и сочетанной офтальмопатологии.*

**Ключевые слова:** повторные хирургические вмешательства на одном или обоих глазах, статистика.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:47–52

Современные достижения офтальмохирургии позволяют получить функциональные результаты и сохранить глаз как орган при сложной и сочетанной патологии или последствиях травм путем проведения ряда последовательных операций. К повторным операциям следует относить операции, проводимые на одном и том же глазу; операции на травмированных глазах по поводу различных осложнений или последствий проникающих ранений глазного яблока. Кроме этого, с иммунологических позиций к повторным операциям следует относить также операции на парном глазу, проводимые в разные сроки после операций другого глаза при двусторонних заболеваниях глаз, так как при повреждении глаза как иммунопривилегированного органа и нарушении гематофтальмического барьера (ГОб) происходит формирование местных и системных иммунных реакций к аутоантигенам тканей глаза [2, 11, 12].

По данным литературы, потребность в повторных хирургических вмешательствах в настоящее время достаточно велика. Так, осложненная катаракта после антиглаукоматозных операций возникает у 30–81%, рефрактерная глаукома — у 40–50%, травматическая катаракта — у 23,2–48,6% больных [1, 3, 5, 7, 14, 17–19, 23]. Витреоретинальная хирургия с интраокулярной тампонадой, как правило, проводится в 2–3 этапа, в ряде случаев осложняется помутнением хрусталика и сопровождается удалением катаракты. Частота двусторонних заболеваний глаз, чаще возрастной катаракты, глаукомы, требующих хирургического лечения последовательно на обоих глазах, достаточно высока и составляет 40–60% [9].

Расширяя возможности улучшения функциональных результатов, повторные операции между тем утяжеляют послеоперационное течение и являются фактором риска воспалительных осложнений, частота

которых значительно превышает их частоту после однократных операций, достигая 25–32% [13, 22, 24]. Следует отметить, что проблеме повторных операций в офтальмологии посвящены лишь отдельные работы, а обобщающие клинико-статистические данные отсутствуют, что определило выполнение данной работы.

**ЦЕЛЬ** работы — изучить клинико-статистические показатели повторных хирургических вмешательств, проводимых на одном или обоих глазах.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

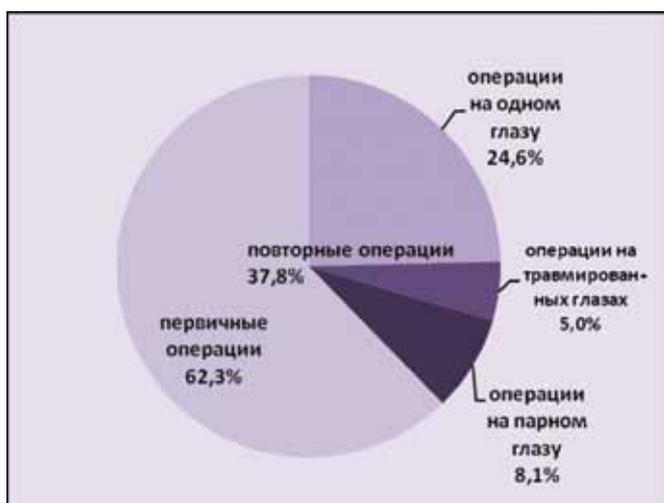
Проведены клинико-статистический анализ 2911 пациентов, оперированных в Кировской клинической офтальмологической больнице с 2002 по 2006 г., и анализ архивного материала, включающего 4088 историй болезни (и.б.) пациентов, оперированных в период 1999–2001 гг. Выделены 3 группы повторно оперированных пациентов: в разные сроки на одном и том же глазу (1-я группа — 716 человек и 492 и.б.); оперированные по поводу последствий проникающих ранений (2-я группа — 148 человек и 242 и.б.); пациенты, оперированные на парном глазу (3-я группа — 237 человек и 254 и.б.); 4-ю группу составили пациенты, оперированные однократно и отнесенные к первично оперированным (4-я группа — 1810 человек и 3090 и.б.). В группе повторных операций на одном глазу выделены пациенты, которым проведены два хирургических вмешательства (386 человек), и пациенты, которым проведены множественные операции: от 3 до 6 (330 человек). Возраст больных находился в пределах 28–87 лет, мужчин было 32,9 — 67,2%, женщин — 38,7 — 67,1%. Как правило, повторные операции проводились в плановом порядке в разные сроки после предыдущей операции: от 1–3 мес и более до нескольких лет, в редких случаях по экстренным показаниям. Повторные операции выполнялись в 1-й группе: по поводу катаракты после предыдущей антиглаукоматозной операции, при

рефрактерной глаукоме, по поводу операционных и послеоперационных осложнений после предыдущих вмешательств, при послеоперационной афакии; во 2-й группе — по поводу травматической катаракты и при последствиях проникающих ранений; в 3-й группе операции были связаны в основном с двусторонней патологией глаз — возрастной катарактой или глаукомой.

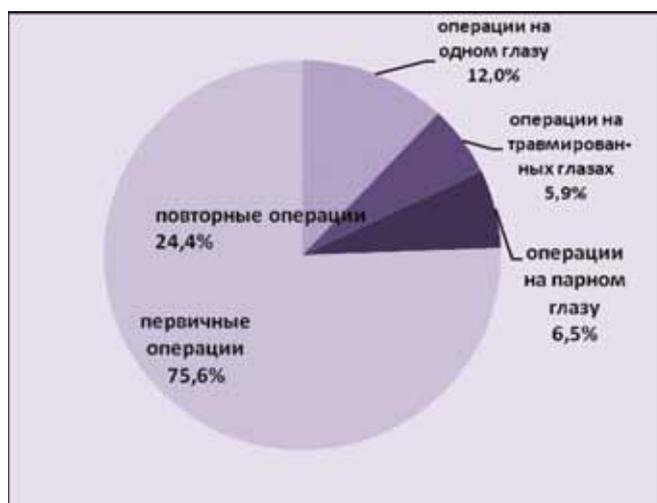
Все операции проводились по стандартным методикам под местной анестезией в сочетании с седацией. Для проведения факэмульсификации катаракты (ФЭК) использовали многофункциональную систему «Millenium» (Bausch&Lomb, Германия). Для ФЭК с имплантацией ИОЛ чаще всего использовали эластичные ИОЛ следующих фирм: Alcon (США), Rayner (Англия), Репер НН (Россия), а также вискоэластики когезивные и адгезивные (США, Франция), сбалансированный раствор (США). Антиглаукоматозные операции выполняли преимущественно фильтрующего типа (синустрабекулэктомия, глубокая склерэктомия, двухкамерное дренирование). Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Statistica (Stat Soft Inc. США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований представлены на рис. 1, 2 и в табл. 1, 2. Как видно на рис. 1, повторные операции составляли более 1/3 (37,8%) среди всех оперируемых в период с 2002 по 2006 г., причем чаще они проводились на одном и том же глазу (24,6%), реже — на травмированных и парных глазах (5 и 8,1% соответственно). При сравнительном анализе проспективного и ретроспективного материала отмечено повышение в 1,5 раза частоты повторных операций (с 24,4 до 37,8%), в основном за счет операций, проводимых на одном и том же глазу (с 12 до 24,6%). Частота других видов повторных операций находилась практически на одном уровне.



**Рис. 1.** Структура внутриглазных хирургических вмешательств проспективного исследования.



**Рис. 2.** Структура внутриглазных хирургических вмешательств ретроспективного исследования.

**Таблица 1.** Виды внутриглазных хирургических вмешательств в группах больных проспективного исследования

Группы больных, виды операций	Количество пациентов	
	абс.	%
Повторные операции на одном глазу, n=716		
• ФЭК с имплантацией ИОЛ после антиглаукоматозной операции	189	26,4
• ФЭК с имплантацией ИОЛ после витреоретинальной хирургии	22	3,0
• Вторичная имплантация ИОЛ при афакии	84	11,7
• Повторные антиглаукоматозные операции	140	19,5
• Антиглаукоматозные операции на артифакичном глазу	8	1,1
• Реконструктивные операции на переднем отрезке глаза	99	13,8
• Сквозная кератопластика	45	6,3
• Витреоретинальные вмешательства	129	18,0
Повторные операции после проникающего ранения глаза, n=148		
• Экстракция травматической катаракты с имплантацией ИОЛ	49	33,1
• Реконструктивные операции на переднем отрезке глаза	84	56,7
• Витреоретинальные вмешательства	15	10,1
Операции на парном глазу, n=237		
• ФЭК (сенильной) с имплантацией ИОЛ	147	62,0
• Антиглаукоматозные операции	31	13,1
• Смешанные операции	59	24,9

**Таблица 2.** Виды внутриглазных хирургических вмешательств ретроспективного исследования

Группы больных, виды операций	Количество пациентов	
	абс.	%
Повторные операции на одном глазу, n=492		
• ЭЭК с имплантацией ИОЛ после антиглаукоматозной хирургии	183	37,2
• Замена, удаление, фиксация, центрация ИОЛ	27	5,5
• Повторные антиглаукоматозные операции	190	38,6
• Вторичная имплантация ИОЛ	18	3,7
• Аспирация хрусталиковых масс при артифакции и афакии	8	1,6
• ВХО раны роговицы при артифакции или афакии	5	1,0
• Реконструктивная операция на переднем отрезке глаза	15	3,1
• Сквозная кератопластика	12	2,4
• Витреоретинальные вмешательства	34	6,9
Повторные операции после проникающего ранения глаза, n=242		
• ЭЭК травматической с имплантацией ИОЛ	89	36,8
• Антиглаукоматозные операции после проникающего ранения	57	23,5
• ВХО раны роговицы после проникающего ранения	15	6,2
• Аспирация хрусталиковых масс после ПХО проникающей раны	8	3,3
• Сквозная кератопластика	13	5,4
• Реконструктивные операции на переднем отрезке глаза	32	13,2
• Витреоретинальные вмешательства	28	11,6
Операции на парном глазу, n=264		
• ЭЭК сенильной с имплантацией ИОЛ	119	45,1
• Антиглаукоматозные операции	103	39,0
• Смешанные операции	42	15,9

Наиболее частыми видами повторных операций на переднем отрезке глаза были: в 1-й группе — экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ после антиглаукоматозной операции (26,4%), антиглаукоматозные операции при рефрактерной глаукоме (19,5%); во 2-й группе — реконструктивные операции (56,7%) и экстракция травматической катаракты (33,1%); в 3-й группе — экстракция сенильной катаракты (62%) (см. табл. 1).

Отмечается увеличение частоты реконструктивных вмешательств на переднем отрезке глаза: в 1-й группе — с 3,1 до 13,8%, во 2-й группе — с 13,2 до 56,7%. В 1-й группе операции были связаны с устранением последствий интра- и послеоперационных осложнений (сине хиотомия, пластика радужки, замена ИОЛ и др.). Период 2002–2006 гг. был связан с этапом освоения новой технологии хирургии катаракты — фактоэмульсификации. Период освоения

новой аппаратуры, инструментов, эластичных ИОЛ характеризовался увеличением числа операционных (разрыв задней капсулы хрусталика, выпадение стекловидного тела, люксияция фрагментов ядра в стекловидное тело, травма радужки факонаконечником) и послеоперационных невоспалительных осложнений (отек роговицы, дислокация ИОЛ, пролиферативные изменения структур глаза). В последние годы в связи с совершенствованием технологии ФЭК, повышением квалификации офтальмохирургов подобные осложнения практически не встречались.

Повышение частоты реконструктивных операций при последствиях проникающих ранений обусловлено внедрением в офтальмотравматологию новейших технологий, позволяющих добиться функциональной реабилитации или органосохраняющих результатов нередко лишь при проведении нескольких оперативных вмешательств. В этих случаях, как

правило, возникает необходимость в выполнении реконструкции переднего отрезка глазного яблока, включающей удаление катаракты с имплантацией ИОЛ, пластику зрачка, разделение передних и задних синехий, витрэктомию, антиглаукоматозные операции [5]. По данным литературы [16], до 1/3 пациентов с проникающими ранениями глаза нуждаются в повторных операциях, среди которых могут быть как запланированные — парацентез с промыванием передней камеры, удаление травматической катаракты в случае ее набухания, выпадения хрусталиковых масс, выпускание супрахориоидальной жидкости при отслойке сосудистой оболочки; так и незапланированные операции — повторное ушивание проникающей раны глаза в связи с ее дезадаптацией и появлением начальных признаков формирования кистозного рубца.

При анализе проспективного материала отмечен значительный процент хирургических вмешательств, связанных с вторичной имплантацией ИОЛ при афакии (11,7%). Это объясняется наличием больных с афакией, оперированных до периода широкого внедрения в практику интраокулярной коррекции, и значительными ограничениями имплантации ИОЛ на начальных этапах освоения методики (1994—1996 гг.). 5—10 лет назад показания к имплантации ИОЛ были ограничены при сахарном диабете, осложненной миопии высокой степени, далеко зашедшей стадии глаукомы, подвывихе хрусталика, неправильной проекции света до операции, при единственном функционально перспективном глазе, отказе пациента, в случае осложнений во время операции [10, 20]. Показано [25], что вторичная имплантация ИОЛ в афакичные глаза, где было осложнение во время первичной экстракции катаракты, дает более предпочтительные результаты послеоперационного зрения и меньшее количество осложнений, чем первичная имплантация. Вторичная имплантация ИОЛ при послеоперационной афакии на нашем материале была проведена в 2002—2003 гг., в последние годы подобные пациенты практически не встречаются.

В связи с переходом от экстракапсулярной экстракции к факоэмульсификации катаракты такие повторные вмешательства раннего послеоперационного периода, как аспирация хрусталиковых масс и вторичная хирургическая обработка раны роговицы, в настоящее время не встречаются.

Витреоретинальная хирургия — это наиболее сложное и вместе с тем перспективное, динамично развивающееся направление в хирургической офтальмологии. При сравнительном анализе ретроспективного и проспективного материала отмечено увеличение числа витреоретинальных вмешательств с 6,9 до 18% в структуре повторных операций на одном глазу. В основном это были операции при диабетической ретинопатии или отслойке сетчатки. В случаях интраокулярной тампонады после витрэктомии требовалась замена или удаление газо-

образных соединений, жидкостей, силиконового масла, проведение подсиликоновой ревизии и др. В ряде случаев после витреоретинальной хирургии развивалась осложненная катаракта. Частота ФЭК с имплантацией ИОЛ после этих операций на нашем материале составила 3% среди всех повторных операций на одном глазу.

Важно отметить снижение частоты повторных антиглаукоматозных операций в 2 раза, с 38,6 до 19,5% и частоты экстракции катаракты после антиглаукомной хирургии с 37,2 до 26,4%, что обусловлено разработкой и внедрением в последние годы новых, более эффективных методов антиглаукомной фармакотерапии и хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. Публикации последних лет показывают стремление хирургов к проведению комбинированных операций, используя новейшие технологии и максимально снижая травматичность вмешательств. Так, большинство исследователей при хирургическом лечении больных с глаукомой и катарактой рекомендуют придерживаться тактики одновременного вмешательства [4, 8, 15, 21]. Все чаще при сочетании катаракты и патологии заднего отрезка проводят комбинированные вмешательства — ФЭК с имплантацией ИОЛ и заднюю витрэктомию [26].

Отмечено снижение в 3 раза (с 39,0 до 13,1%) числа антиглаукоматозных операций на парном глазу. Как правило, глаукома парного глаза развивается позднее и протекает более благоприятно, чем глаукома первого глаза.

На парном глазу наиболее часто проводят экстракцию возрастной катаракты с тенденцией к повышению с 45,1 до 62%. Частота смешанных операций (экстракция катаракты на одном глазу и антиглаукоматозная операция на другом глазу) также имеет тенденцию к росту за исследуемый период с 15,9 до 24,9%. Сказанное выше можно объяснить успехами офтальмомикрохирургии и стремлением пациентов к улучшению зрительных функций обоих глаз.

Современные технологии офтальмохирургии в одних случаях требуют поэтапной тактики проведения операций, в других случаях первая операция может повлечь за собой целый ряд последующих при осложненном течении послеоперационного периода. Наиболее частыми видами операций при проведении второго вмешательства были ФЭК с имплантацией ИОЛ и антиглаукоматозные операции, а при проведении множественных операций — ФЭК с имплантацией ИОЛ, вторичная имплантация ИОЛ, витреоретинальные вмешательства. Следует отметить низкую частоту (10,7%) антиглаукоматозных операций в этой подгруппе, так как компенсации ВГД в большинстве случаев удается добиться после второй операции.

Пролиферативные и дистрофические изменения в различных структурах глаза после проведения первой операции наблюдаются в большинстве случаев.

Это приводит к необходимости дополнительных хирургических манипуляций, расширению объема вмешательств при повторных операциях, что может быть одной из причин развития послеоперационных осложнений. По нашим данным, среди больных с катарактой на фоне оперированной глаукомы крупное, плотное ядро (3–5-й степени по L. Buratto) определяли у значительной части пациентов (48,4%), псевдоэкзофолиативный синдром разной степени — у 28,4%; элементы набухания катаракты без повышения ВГД — у 6,5%; изменения передней капсулы хрусталика (в виде локального истончения с участками уплотнения и складчатости) — у 10,9%, нарушение диафрагмальной функции радужки — у 24,5%, сублюксацию хрусталика — у 9,7% больных. У части больных наблюдали сочетание нескольких симптомов. Дополнительные манипуляции во время операции: разделение плоскостных задних синехий с помощью вискоэластика для достижения мидриаза проведено у 30,3%, применение ирис-ретракторов — у 5,8%, использование внутрикапсульных колец — у 10,9%, шовная фиксация ИОЛ к радужке за 1 или 2 опорных элемента при недостаточной капсульной поддержке — у 5,2% пациентов.

При вторичной имплантации ИОЛ для коррекции афакии дополнительные манипуляции во время операции были связаны с необходимостью фиксации ИОЛ и проведением передней витрэктомии. Шовная фиксация ИОЛ проведена у 29,8%, передняя витрэктомия — у 13,1% этих пациентов.

Таким образом, отмеченное нами повышение частоты повторных операций за счет внедрения высокотехнологичных реконструктивных и витреоретинальных вмешательств в целом отражает возможности современной офтальмохирургии в функциональной реабилитации при сочетанной офтальмопатологии и тяжелых последствиях травм.

В то же время известно, что при повторных вмешательствах возрастает риск интра- и послеоперационных осложнений [6, 13, 21, 22, 25], что приводит к ухудшению функциональных результатов и диктует необходимость снижения числа повторных операций.

При сложной патологии глаза рекомендуется более тщательное обследование пациента в предоперационном периоде первого вмешательства, что позволяет выбрать патогенетически ориентированные операции и целенаправленно провести профилактику операционных и послеоперационных осложнений [20].

Современная фармакотерапия послеоперационных воспалительных неинфекционных осложнений с применением активной иммуносупрессивной терапии, ангиопротекторов и антиоксидантов позволяет в большинстве случаев добиться купирования воспалительного процесса в короткие сроки, получить хорошие функциональные результаты и избежать в дальнейшем повторных вмешательств. Нами отмечено снижение числа повторных антиглау-

коматозных операций и ФЭК после предыдущей антиглаукоматозной операции, что отражает успехи современной антиглаукоматозной фармакотерапии и внедрения новых антиглаукоматозных операций.

## ВЫВОДЫ

1. При клинико-статистическом анализе хирургических вмешательств, проведенных в период с 1999 по 2001 г. и с 2002 по 2006 г., установлено, что повторные операции составляют 37,8% от всех хирургических вмешательств; из них операции на одном глазу составляют 24,6%, на травмированных глазах — 5,0% и на парных глазах — 8,1%. В последние годы отмечена тенденция к повышению частоты повторных операций в 1,5 раза.

2. Наиболее частыми видами повторных операций на одном и том же глазу были ФЭК с имплантацией ИОЛ после антиглаукоматозной хирургии (26,4%) и антиглаукоматозные операции (19,5%), на травмированных глазах — экстракция травматической катаракты (33,1%) и реконструктивные операции (56,7%), на парном глазу — ФЭК с имплантацией ИОЛ (62,0%) и смешанные операции (24,9%).

3. Показана современная тенденция повторной внутриглазной хирургии, характеризующаяся снижением частоты повторных антиглаукоматозных операций (с 38,6 до 19,5%), ФЭК с имплантацией ИОЛ после предыдущей антиглаукоматозной операции (с 37,2 до 26,4%) и возрастанием высокотехнологичных реконструктивных операций на одном глазу (с 3,1 до 13,8%), на травмированных глазах (с 13,2 до 56,7%) и витреоретинальных операций (с 6,9 до 18%), обеспечивающих улучшение функциональных результатов и органосохранный эффект при сложной и сочетанной офтальмопатологии.

## Литература

1. *Аменсахатов И.А., Сейидов А.С.* К вопросу прогрессирования катаракты после антиглаукоматозных операций // Матер. 1-й Евро-Азиатской конф. по офтальмохирургии. Екатеринбург. 1998. С. 48.
2. *Архипова Л.Т.* Симпатическая офтальмия (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение, профилактика). Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2006. 248 с.
3. *Бессмертный А.М., Еричев В.П.* Алгоритм хирургического лечения рефрактерной глаукомы // Глаукома: проблемы и решения. Всерос. научно-практ. конф. М., 2004. С. 271–275.
4. *Гончаренко О.В., Розенкранц М.К., Рудь Л.И.* Опыт комбинированных вмешательств по поводу факотопической глаукомы: фактоэмulsionификация с микроинвазивной непроникающей глубокой склерэктомией // Матер. научно-практ. конф. «Современные технологии хирургии катаракты». М., 2003. С. 95–97.
5. *Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашиников В.В.* Травмы глаза. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. 560 с.
6. *Дживанян А.А.* Дифференцированный подход к имплантации ИОЛ при механической травме глаза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 25 с.
7. *Еричев В.П.* Хирургическое и ультразвуковое лечение основных форм рефрактерной глаукомы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998. 52 с.
8. *Иванов Д.И., Быков И.Е., Катаева З.В. и др.* Результаты комбинированной и двухэтапной хирургии катаракты и глаукомы // Глаукома: сб. науч. ст. М., 2004. С. 356–359.

9. Касимова Д. Одновременная экстракция катаракты при двусторонней патологии хрусталика // Сб. научных трудов, посв. 80-летию Уфимского НИИ глазных болезней. Уфа, 2006. С. 42.
10. Колесникова М.А., Басова Л.И., Сеурина Т.А. и др. Имплантация ИОЛ в афакичные глаза // Сб. научных трудов, посв. 80-летию Уфимского НИИ глазных болезней. Уфа, 2006. С. 45.
11. Колесникова М.А., Свирина Т.А., Стрелкова Н.С. и др. Экссудативный синдром после экстракции катаракты // Матер. IV Межд. научно-практ. конф. «Пролиферативный синдром в офтальмологии». 2006. С. 138–139.
12. Круглова Т.Б., Слепова О.С. Клинико-иммунологическое обоснование сроков удаления врожденных катаракт на парном глазу // Матер. научно-практ. конф. «Офтальмоиммунология: итоги и перспективы». М., 2007. С. 160–162.
13. Кумар В., Душин Н.В. Результаты интраокулярной коррекции афакии у больных с глаукомой // Матер. VI Междун. научно-практ. конф. «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии». М., 2005. С. 177–183.
14. Курышева Н.И. Механизмы снижения зрительных функций при первичной открытоугольной глаукоме и пути их предупреждения. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001. 47 с.
15. Малюгин Б.Э., Джидоян Г.Т. Современные аспекты хирургического лечения сочетания глаукомы и катаракты // Глаукома: Сб. научн. тр. 2004. С. 373–377.
16. Марачева Н.М. Клинико-иммунологическое исследование пациентов с посттравматическим увеитом при проникающем ранении корнеосклеральной области в остром периоде травмы // Матер. научно-практ. конф. «Офтальмоиммунология: итоги и перспективы». М., 2007. С. 189–192.
17. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 1995. 254 с.
18. Нестеров А.П., Егоров Е.А., Бабушкин А.З. О повторных фистулизирующих операциях при открытоугольной глаукоме // Вестн. офтальмол. 2001. №1. С. 7–11.
19. Рябцева А.А. Диагностика, профилактика и лечение комбинированной формы глаукомы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1996. 37 с.
20. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Толчинская А.И. Интраокулярная коррекция в хирургии осложненных катаракт. М.: Изд-во «Новое в медицине», 2004. 176 с.
21. Тахчиди Х.П., Агафонова В.В., Яновская Н.П. и др. Эффективность одномоментного хирургического лечения катаракты и открытоугольной глаукомы // Офтальмохирургия. 2008. №1. С. 22–28.
22. Труфакина М.В. Иммунопатогенетические механизмы повторной хирургической травмы глаза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1999. 24 с.
23. Федоров С.Н., Егорова Э.В. Хирургическое лечение травматических катаракт с интраокулярной коррекцией. М.: Медицина, 1985. 328 с.
24. Everelioglu C., Er H., Bekir N. et al. Comparison of secondary implantation of flexible open-loop anterior chamber and scleral-fixed posterior chamber intraocular lenses // J. Cataract Refract. Surg. 2003. V. 29. P. 301–308.
25. Chakrabarti A., Chakrabarti M., Stephen V. et al. Phacoemulsification in vitrectomised eyes // Materials XXVI Congress of the ESCRS. London. 2008. P. 26–27.
26. Kocak-Altyntas A., Damar E., Toklu Y. et al. Effectiveness of combined phacoemulsification and 23-gauge transconjunctival pars plana vitrectomy for eyes with coexisting cataract and vitreoretinal pathology // Materials XXVI Congress of the ESCRS. London. 2008. P. 83.

---

## Clinical and Statistical Characteristics of Repeated Intraocular Surgical Interventions

O.G. Levanova<sup>1</sup>, A.D. Chuprov<sup>1</sup>, L.T. Arkhipova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kirov clinical ophthalmological hospital

<sup>2</sup> Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia  
masterlev@gmail.com

*The investigation involved 2911 patients and 4088 clinical records that represent clinical and statistical characteristics of repeated intraocular surgical interventions, including repeated operations performed on the same eye (Group 1), on the injured eye (Group 2), and on the fellow eye (Group 3). All surgeries were performed between 1999 and 2006. The above operations account for over 1/3 (37.8%) of all surgical interventions. The most frequent types of repeated operations on the anterior segment of the eyes were as follows: group 1 included cataract extraction with IOL implantation after anti-glaucomatous surgery (26.4%), anti-glaucomatous surgery in case of refractory glaucoma (19.5%); group 2 included reconstructive operations (56.7%) and extraction of traumatic cataract (33.1%); group 3 included extraction of senile cataract (62%). Currently, there is a tendency of repeated intraocular surgery characterized by a decrease of frequency of repeated anti-glaucomatous operations (from 38.6% to 19.5%), phacoemulsification with implantation of IOL after a prior anti-glaucomatous surgery (from 37.2% to 26.4%) and increase of high technology reconstructive operations on one eye (from 3.1% to 13.8%), surgery on injured eyes (from 13.2% to 56.7%) and vitreoretinal operations (from 6.9% to 18%). High technology operations improve functional results and organ protective effects in complicated and combined ophthalmopathologies.*

**Key words:** repeated surgical interventions on one eye or both eyes, statistics.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:47–52

# Динамика изменения толщины роговицы после неосложненной факоэмульсификации с использованием препарата Корнерегель

И.А. Лоскутов, О.Н. Калугина

НУЗ Дорожная Клиническая больница им. Н.А. Семашко, Москва

*Проанализированы изменения толщины роговицы после неосложненной факоэмульсификации у 22 пациентов, применявших в послеоперационном периоде дополнительно к стандартной терапии препарат Корнерегель (Bausch & Lomb), содержащий 5% декспантенол, и у 21 пациента той же возрастной группы, использовавших препарат искусственной слезы на основе карбомера (Видисик). Показано, что скорость восстановления нормальной толщины роговицы в послеоперационном периоде существенно выше на фоне использования препарата Корнерегель.*

**Ключевые слова:** Корнерегель, декспантенол, Видисик, отек роговицы, факоэмульсификация.

*Российский офтальмологический журнал 2012; 4:53–56*

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, 33% нарушений зрения по всему миру приходится на катаракту. На сегодняшний день хирургическое лечение катаракты получило широчайшее распространение во всем мире. К этому имеет непосредственное отношение старение населения мира, но наиболее значимыми факторами являются доказанная эффективность, безопасность и экономическая целесообразность этой хирургической манипуляции. Однако ультразвуковая факоэмульсификация создает потенциальную опасность для нормального функционирования эндотелия роговицы. Экстракция катаракты и имплантация интраокулярной линзы проводятся через роговичный разрез, а сами манипуляции выполняются в полости передней камеры, поэтому одной из важнейших проблем хирургии катаракты является сохранение функциональных свойств роговицы. В свою очередь функция роговицы, являющейся частью оптического аппарата глаза, определяется такими характеристиками, как толщина и прозрачность. Эти два параметра неразрывно связаны, высокая степень прозрачности роговицы невозможна без нормальной для каждого глаза толщины роговицы. Одним из веществ, представляющих особенный интерес в контексте потребности в усиленном процессе регенерации, является декспантенол.

**ЦЕЛЬ** данного исследования — оценить воздействие декспантенола на роговицу после неосложненной факоэмульсификации катаракты.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

*Дизайн исследования.* Исследование было спланировано как проспективное, маскированное у пациентов с возрастной неосложненной катарактой, подвергшихся факоэмульсификации с внутрикапсульной имплантацией акриловой ИОЛ.

Критериями исключения из исследования были: другие типы катаракт (вторичные, осложненные), ранее проведенные операции на глазном яблоке; патологические изменения роговицы, следы перенесенных воспалительных заболеваний.

Всем пациентам было проведено стандартное дооперационное обследование, включавшее исследование остроты зрения, тонометрию, эхобиометрию, биомикроскопию и пахиметрию. Все исходные исследования выполнены в пределах 1–3 дней до операции.

Помутнение хрусталика оценивалось до операции по шкале от 1 до 4. Цель такой оценки — исключение слишком плотных (4 и 4+) ядер, на дробление которых требуется длительная экспозиция ультразвука, а также слишком мягких ядер (1 и 1–2), так как в ряде случаев удаление таких ядер возможно вообще

без ультразвуковой экспозиции. Расчет имплантируемой ИОЛ проводился с использованием кератометрических данных авторефрактометра Торсон (Япония). Переднезадняя ось глаза измерялась А-сканом УЗ системы Tomey (Япония). Толщина роговицы определялась до и после операции на одном и том же оптическом когерентном томографе (Optovue, США).

**Оценка лечения и хирургическая техника.** После проведения дооперационных исследований пациенты были распределены случайным образом на две группы: в 1-й группе после операции использовали препарат на основе декспантенола (Корнерегель), во 2-й группе — препарат искусственной слезы на основе карбомера (Видисик). Препараты выпускаются в похожих тюбиках одного размера, что весьма облегчало создание условий маскирования при их применении.

Хирургическое вмешательство было стандартным и проводилось под местной анестезией Лидокаином в виде 3-кратных инстилляций каждые 3 мин в течение 10 мин до операции с последующим введением 0,5 мл 2% Лидокаина в теноново пространство. Роговичный разрез 2,75 мм выполнялся во всех случаях. Передняя камера заполнялась вискоэластиком. Капсулорексис выполнялся с помощью капсулотомы. Техника факоэмульсификации была стандартной с использованием чоппера. После бимануальной аспирации хрусталиковых масс имплантировали гибкую акриловую ИОЛ. Ни в одном случае не были наложены швы. В послеоперационном периоде всем пациентам были назначены закапывания Дексаметазона по 1 капле 3 раза в день и фторхинолонового антибиотика Флоксал по 1 капле 3 раза в день.

**Таблица 1.** Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатели	Пациенты 1-й группы	Пациенты 2-й группы
Возраст, годы	71,3±7,5*	69,8±8,0
Количество мужчин	9	6
Количество женщин	13	15
Острота зрения до операции	0,20±0,08*	0,24±0,07
Острота зрения на 15-й день после операции	0,91±0,09*	0,88±0,1
Внутриглазное давление до операции, мм рт.ст.	17,6±1,7*	16,8±1,5
Плотность ядра	2–3	2–3

**Примечание.** \* — различие с соответствующим показателем 2-й группы недостоверно,  $p > 0,1$ .

**Таблица 2.** Изменения толщины роговицы (мкм) в послеоперационном периоде в 1-й и 2-й группах пациентов

Дни после операции	Толщина роговицы глаз пациентов 1-й группы	Толщина роговицы глаз пациентов 2-й группы	Достоверность различий
Исходная толщина роговицы	538,7±9,3	541±12,3	$p=0,52$
1-й день после операции	598,2±17,4	590±25,5	$p=0,27$
8-й день после операции	543,3±11,3*	563±16,0	$p=0,001$
15-й день после операции	541±11,6*	542,5±11,8	$p=0,69$

**Исследования в отдаленном периоде.** Пахиметрические исследования были повторены на 1, 8, 15-й дни после операции.

**Статистический анализ.** Сравнения между группами на базовом уровне проведены с использованием непарного Т-теста.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего 43 пациента завершили 15-дневный период наблюдения. В 1-й группе оказались 22 пациента, во 2-й группе — 21 пациент. 8 пациентов 1-й группы и 6 пациентов 2-й группы были исключены из исследования, так как пропустили промежуточные визиты. Группы не имели значимых различий по половозрастному составу, исходным показателям остроты зрения, ВГД, степени плотности ядра (табл. 1). Послеоперационная острота зрения также достоверно не различалась. У 20 пациентов катаракта была на обоих глазах, в исследование были включены пациенты с хуже видящим до операции глазом.

Статистически достоверных различий в средней толщине роговицы до операции в обеих группах не было (табл. 2).

После неосложненной факоэмульсификации во всех случаях выявлено увеличение толщины роговицы. Так, в 1-й группе этот показатель составил  $598,2 \pm 17,4$  мкм, во 2-й группе —  $590 \pm 25,5$  мкм. Таким образом, исходные проблемы, связанные с увеличением толщины роговицы, в послеоперационном периоде оказались практически идентичными ( $p=0,27$ ). Следующее измерение толщины роговицы было проведено через 8 дней. Добавление к стандартной противовоспалительной и антибиотикотерапии препарата на основе декспантенола привело к более выраженному уменьшению толщины роговицы, чем в группе пациентов, получавших препарат искусственной слезы на основе карбомера.

Назначение препарата на основе искусственной слезы привело к восстановлению толщины роговицы до  $542,5 \pm 11$  мкм к 15-му дню после операции, что достоверно не отличается от дооперационного уровня ( $p=0,13$ ). Использование декспантенола также позволило восстановить дооперационную толщину роговицы к 15-му дню после операции, хотя следует отметить, что уже на 8-й день после операции средняя толщина роговицы достигла  $543,3 \pm 11,3$  мкм. При этом почти у трети пациентов толщина роговицы в абсолютных числах на 8-й день после операции вообще не отличалась от дооперационного уровня. На

15-й день после операции средняя толщина роговицы в целом по группе достоверно не отличалась от дооперационной ( $p=0,2$ ) (см. табл. 2).

Таким образом, после неосложненной факоэмульсификации

можно ожидать увеличения толщины роговицы, которое является преходящим. Однако скорость восстановления нормальной толщины роговицы может быть существенно увеличена на фоне использования препарата Корнерегель.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе представлены данные о влиянии декспантенола на эпителиальный слой и строму роговицы за счет увеличения скорости деления клеток и их движения в зону повреждения [1, 2, 15]. Интересной темой для обсуждения является возможность декспантенола влиять на эндотелий. Роговичный эндотелий представляет собой клеточный монослой, главными функциями которого являются поддержание увлажненности и питание стромы роговицы посредством формирования негерметичного барьера. Стабильная толщина роговицы поддерживается, с одной стороны, барьерной функцией эндотелиальных клеток, с другой стороны, их активным участием в функционировании ионного насоса [9].

Важнейшей особенностью эндотелия роговицы является его низкая регенеративная способность после травматических воздействий, к которым относятся прежде всего полостные операции [4]. Заживление поврежденного эндотелия происходит, во-первых, путем уплощения и увеличения клеток для сохранения целостности монослоя, во-вторых, посредством образования коллагеновых волокон за десцеметовой мембраной [14]. Клетки эндотелия роговицы в отличие от эпителиальных не обладают способностью к регенерации. Естественная гибель эндотелиальных клеток человека составляет примерно 0,6% в год [3]. Гибель клеток эндотелия остается известным и распространенным осложнением хирургии катаракты [10].

В исследованиях D. Lucena [8] и A. Ventura [13] показано, что плотность эндотелиальных клеток не коррелирует с величиной центральной толщины роговицы [8, 13]. Оказалось, что толщина роговицы в центре возвращается к предоперационному уровню через 60 дней, несмотря на потерю эндотелиальных клеток. Функциональный резерв нормального эндотелия способен поддерживать роговичную толщину, несмотря на значительное снижение плотности клеток, возникающее после хирургического лечения или вследствие возрастных изменений. Толщина роговицы увеличивается сразу после операции, когда насосная и барьерная функции эндотелия скомпрометированы и, следовательно, измерения роговичной толщины выявляют степень выраженности и распространенности спровоцированного хирургическим вмешательством повреждения эндотелия. Через 1–2 мес после операции количество эндотелиальных клеток изменяется необратимо, хотя клеточные функции, как правило, восстанавливаются. Обнаруживаются пропорциональное увеличение размеров эндотелиальных клеток и снижение

толщины роговицы до предоперационного уровня [6, 12].

Поскольку функциональное состояние эндотелиального слоя определяет толщину роговицы, а использование декспантенола приводит к уменьшению толщины роговицы, представляется вероятным, что декспантенол может оказывать опосредованное влияние на эндотелий, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в послеоперационном периоде толщина роговицы может закономерно использоваться как показатель ее функционального состояния. В данном исследовании применение препарата Корнерегель, содержащего декспантенол, дало более быстрое уменьшение толщины роговицы по сравнению с контрольной группой, получавшей препарат искусственной слезы.

Декспантенол в тканях организма превращается в пантотеновую кислоту, которая входит в состав коэнзима-А. Коэнзим-А в свою очередь выступает в роли кофактора в ряде биохимических ферментативных реакций с переносом ацетильных групп, участвует в обмене жирных кислот, углеводов, биосинтезе стероидных гормонов и т.д. Пантотеновая кислота необходима для нормального функционирования эпителиальной ткани.

По данным литературы, декспантенол оказывает умеренно выраженное противовоспалительное действие [5, 11], что повышает мотивацию к его использованию в послеоперационном периоде.

В последнее время большое внимание уделяется возможности применения декспантенола в группе послеоперационных больных с наличием роговичного разреза. Биохимические свойства декспантенола и эффективность его практического применения были тщательно изучены в многочисленных исследованиях.

В частности, подробно изучен механизм заживляющего действия декспантенола. Доказано, что производное декспантенола — кальция д-пантотенат — стимулирует миграцию фибробластов в поврежденную область роговицы посредством увеличения количества мигрирующих клеток, расстояния и скорости их движения. Также была обнаружена способность кальция д-пантотената модулировать синтез белка [15]. Кроме того, декспантенол действует как увлажняющее средство, поддерживая нормальный уровень гидратации роговицы [5].

В то же время следует отметить, что применение декспантенола не ограничивается целями послеоперационной репарации и снижения частоты развития осложнений. Послеоперационный период в хирургии катаракты — это лишь одно из показаний к его использованию.

Восстанавливающее действие препарата Корнерегель в отношении эпителия роговицы нашло применение в лечении синдрома «сухого глаза», распространенность которого в последнее время неизменно

растет [7]. Доказана его эффективность при лечении ожоговой травмы глаз [1], при эрозиях роговицы и травматических кератитах, герпетических кератитах, эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы, у больных с кератоконусом. Особый интерес вызывает его способность улучшать переносимость контактных линз [2].

Таким образом, препарат Корнерегель, содержащий декспантенол, оказывает влияние на морфологические свойства роговицы благодаря способности уменьшать отек и тем самым ускорять репаративную регенерацию.

#### Литература

1. Гундорова Р.А., Макаров П.В., Дадашева З.Р. Лечение синдрома «сухого глаза» при ожоговой болезни глаз // Офтальмология в Беларуси: научно-практ. журн. 2010. № 1. С. 84–89.
2. Рыбакова Е.Г., Егорова Г.Б., Калинин Н.И. Корнерегель — новый стимулятор репаративной регенерации // Медицинская панорама: рецензируемый научно-практ. журн. для врачей и деловых кругов медицины. 2006. № 1. С. 69–70.
3. Bourne W.M., Nelson L.R., Hodge D.O. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period // Invest Ophthalmol Vis Sci 1997. V. 38. P. 779–782.
4. Dick H.B., Kohnen T., Jacobi F.K. et al. Long-term endothelial cell loss following phacoemulsification through a temporal clear corneal incision // J Cataract Refract Surg. 1996. V. 22. P. 63–71.
5. Ebner F., Heller A., Rippke F., Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders // Am J Clin Dermatol. 2002. V. 3, N 6. P. 427–433.
6. Glasser D.B., Matsuda M., Ellis J.G. et al. Effects of intraocular irrigating solutions on the corneal endothelium after in vivo anterior chamber irrigation // Am J Ophthalmol. 1985. V. 99. P. 321–328.
7. Göbbels M., Gross D. [Clinical study of the effectiveness of a dexpanthenol containing artificial tears solution (Siccaprotect) in treatment of dry eyes] // Klin Monbl Augenheilkd. 1996. V. 209. N 2–3. P. 84–88.
8. Lucena D., Ribeiro M., Messias A. et al. Comparison of corneal changes after phacoemulsification using BSS Plus versus Lactated Ringer's irrigating solution: a prospective randomised trial // Br J Ophthalmol. 2011. V. 95. P. 485–489.
9. Mishima S. Clinical investigations on the corneal endothelium // Ophthalmology. 1982. V. 89. P. 525–530.
10. Rosado-Adames N., Afshari N.A. The changing fate of the corneal endothelium in cataract surgery // Curr Opin Ophthalmol. 2012. V. 23, N 1. P. 3–6.
11. Stozkowska W., Piekos R. Investigation of some topical formulations containing dexpanthenol // Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research. 2004. V. 61, N 6. P. 433–437.
12. Vasavada V., Dixit N.V., Raj S.M. et al. Comparison between Ringer's lactate and balanced salt solution on postoperative outcomes after phacoemulsification: a randomized clinical trial // Indian J Ophthalmol. 2009. V. 57. P. 191–195.
13. Ventura A.C.S., Walti R., Bohnke M. Corneal thickness and endothelial density before and after cataract surgery // Br J Ophthalmol. 2001. V. 85. P. 18–20.
14. Waring G.O. 3rd, Bourne W.M., Edelhauser H.F., Kenyon K.R. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function // Ophthalmology. 1982. V. 89, N 6. P. 531–590.
15. Weimann B.I., Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium D-pantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture // Int J Vitam Nutr Res. 1999. V. 69, N 2. P. 113–119.

---

## Dynamics of Corneal Thickness Change after Uncomplicated Phacoemulsification using Corneregel

I.A. Loskutov, O.N. Kalugina

N.A. Semashko Railway Clinical Hospital, Moscow  
loskoutigor@mail.ru

*Changes in the thickness of the cornea after uncomplicated phacoemulsification were studied. The examination included 22 patients aged  $71.3 \pm 7.5$  years who used Corneregel (Bausch & Lomb), which contains 5% dexpanthenol, and 21 patients of the same age who used Vidisic, a preparation of artificial tear on the basis of Carbomer, in addition to standard postsurgical therapy. It was shown that the rate of the normal cornea thickness restoration in the postoperative period was significantly higher in the case of Corneregel treatment.*

**Key words:** Corneregel, dexpanthenol, Vidisic, corneal oedema, phacoemulsification.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:53–56

# Анализ данных оптической когерентной томографии у пациентов до и после хирургии регматогенной отслойки сетчатки

В.В. Нероев, О.В. Зайцева, И.С. Кузнецова

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

*С помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) проведены диагностика и мониторинг изменений нейросенсорной сетчатки и пигментного эпителия (ПЭ), состояния витреоретинального и ретинохориоидального интерфейсов 134 глаз с первичной регматогенной отслойкой сетчатки (РОС) до хирургического лечения и в динамике через 7 дней, 1, 3, 6, 9 и 12 мес после операции. Обнаружены особенности морфологических и структурных изменений в зависимости от исходного состояния макулы и характера течения послеоперационного периода. Выявлена зависимость послеоперационной остроты зрения от характера нарушений нейроретинального и ПЭ сетчатки. Выделены факторы риска и ранние признаки пролиферативной витреоретинопатии после операции. ОКТ информативна для прогнозирования течения послеоперационного периода в хирургии РОС.*

**Ключевые слова:** оптическая когерентная томография, регматогенная отслойка сетчатки, пролиферативная витреоретинопатия.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:57–62

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — высокоинформативный, неинвазивный метод визуализации, который применяется для анализа морфологических, структурных и рефлективных изменений тканей глазного дна. В последние годы ОКТ широко используется для диагностики и мониторинга различной офтальмопатологии [11, 16]. В том числе небольшое количество сообщений посвящено использованию данной методики при обследовании пациентов, оперированных по поводу регматогенной отслойки сетчатки (РОС) [6, 8, 12, 14, 15, 21].

Восстановление остроты зрения после хирургического лечения данной патологии зависит как от предоперационных факторов, таких как исходная острота зрения, наличие или отсутствие отслойки макулы, от ее высоты и длительности существования, так и от течения послеоперационного периода [3, 18, 25]. Возможности обычного офтальмологического обследования для выявления изменений нейросенсорной сетчатки и пигментного эпителия, состояния витреоретинального и ретинохориоидального интерфейсов после хирургического лечения весьма ограничены. Однако именно состояние сетчатки центральной области определяет возможности

улучшения остроты зрения после операции. Кроме того, оценка состояния витреоретинального интерфейса информативна для ранней диагностики прогрессирования пролиферативного процесса.

Детальное изучение структур глазного дна после хирургии отслойки сетчатки на современном диагностическом уровне с помощью ОКТ дает возможность расширить понимание патологических изменений, лимитирующих функциональный результат операции, а также изменений, сопряженных с прогрессированием пролиферативной витреоретинопатии (ПВР), что позволит повысить качество ранней диагностики и мониторинга пациентов с РОС.

**ЦЕЛЬ** исследования — изучить с помощью ОКТ состояние макулы у больных до и после успешного хирургического лечения первичной регматогенной отслойки сетчатки при разном характере течения послеоперационного периода.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 134 пациента (134 глаза) в возрасте от 16 до 73 лет (средний возраст 47 лет), с клинической рефракцией от +1,5 до -10,0 дптр (средний показатель рефракции -4,5 дптр),

оперированных по поводу первичной РОС. Всем больным проводились однотипные операции — эписклеральное круговое и/или локальное пломбирование силиконовой губкой с выпуском субретинальной жидкости. В исследование включены пациенты с односторонней отслойкой сетчатки, у которых в результате хирургического вмешательства удалось добиться полного прилегания сетчатки без интраоперационных осложнений.

Исследование проводили на оптических когерентных томографах Stratus OCT 3000 фирмы «Zeiss» с использованием протоколов сканирования: Fast Macular Thickness Map, Line, Fast RNFL Thickness (3.4), а также SOCT Copernicus HR фирмы «Optopol Technology» (3D enhanced depth imaging) до хирургического лечения и в динамике через 7 дней, 1, 3, 6, 9 и 12 мес после операции. В качестве контроля использовали парный глаз (134 глаза).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 20 пациентов (20 глаз, 15%) до операции макула не была вовлечена в патологический процесс («macula-on»), максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) варьировала от 0,6 до 1,0 (среднее значение  $0,89 \pm 0,14$ ). У 8 больных (8 глаз, 6%) до хирургического лечения отмечалось частичное отслоение макулы при прилежащей фовеа, причем зрительные функции этих больных не отличались от предыдущей группы: МКОЗ варьировала от 0,7 до 1,0 (в среднем  $0,88 \pm 0,10$ ). У 106 пациентов (106 глаз, 79%) макулярная область сетчатки была отслоена («macula-off»), колебания МКОЗ отмечались в диапазоне от неправильного светоощущения до 0,7 (средний показатель  $0,14 \pm 0,13$ ).

При динамическом наблюдении было выявлено, что у всех пациентов с «macula-on» отмечалось благоприятное течение послеоперационного периода (рис. 1). В ранние сроки после операции у большин-

ства пациентов (15 глаз, 75%) выявлялось небольшое снижение МКОЗ до  $0,73 \pm 0,17$ , по-видимому, за счет послеоперационной воспалительной реакции. Через 1–3 мес у всех пациентов МКОЗ достигла показателя до отслойки сетчатки и составила в среднем  $0,95 \pm 0,08$  (колебания от 0,8 до 1,0). Причем у 5 пациентов (25%) полное восстановление зрительных функций наблюдалось уже через 7 дней после операции. При анализе томограмм в этой группе пациентов выявлено, что показатели толщины фовеа ( $218,22 \pm 22,19$  мкм), объема макулы ( $6,9 \pm 0,42$  мм<sup>3</sup>) и толщины нервных волокон ( $104,35 \pm 9,56$  мкм) как в раннем послеоперационном периоде, так и на протяжении всего периода наблюдения не отличались от значений контрольной группы ( $207,69 \pm 16,83$  мкм;  $6,7 \pm 0,33$  мм<sup>3</sup>;  $102,02 \pm 13,38$  мкм соответственно). Таким образом, высокие зрительные функции после хирургического лечения объяснялись сохранностью структуры нейросенсорной сетчатки, витреоретинального и ретинохориоидального интерфейсов.

У пациентов с частичным отслоением макулы при прилежащей фовеа (рис. 2) в раннем послеоперационном периоде также отмечалось снижение зрительных функций (средний показатель МКОЗ  $0,59 \pm 0,16$ ), однако более выраженное, чем в предыдущей группе. Через 3–6 мес наблюдения у всех пациентов МКОЗ достигла показателя до отслойки сетчатки и составила в среднем по группе  $0,88 \pm 0,08$  (колебания от 0,7 до 1,0). При изучении томограмм до и через 7 дней после операции у 50% пациентов были обнаружены признаки небольшого микрокистозного отека на уровне наружного ядерного слоя в области фовеа, что сопровождалось увеличением толщины фовеа в среднем по группе до  $226,49 \pm 17,83$  мкм. При исследовании через 3 мес после операции отмечалось исчезновение признаков отека с нормализацией толщины сетчатки ( $204,76 \pm 4,89$  мкм). Показатели объема макулы ( $6,74 \pm 0,32$  мм<sup>3</sup>) и толщины нервных волокон ( $102,87 \pm 15,07$  мкм) на протяжении всего периода наблюдения были стабильными и не отличались от показателей парного глаза. Изменений структуры сетчатки, витреоретинального интерфейса не было выявлено. У 2 пациентов в послеоперационном периоде отмечалось наличие резидуальной отслойки нейросенсорного эпителия (НЭ) в парафовеальной области, срок всасывания остаточной жидкости составил 1 и 9 мес.

У пациентов с «macula-off» до операции отслойка НЭ в области фовеа на томограммах имела разную высоту и конфигурацию, зачастую сопровождалась отеком НЭ (97 глаз, 92%), волнистостью и

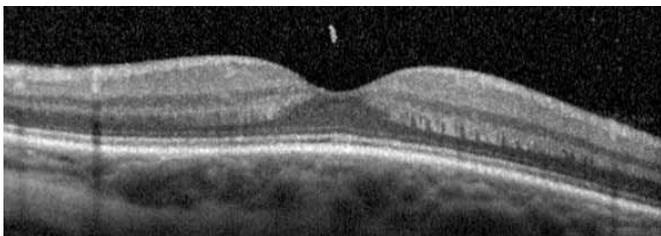


Рис. 1. ОКТ и фотография глазного дна пациента с «macula-on».

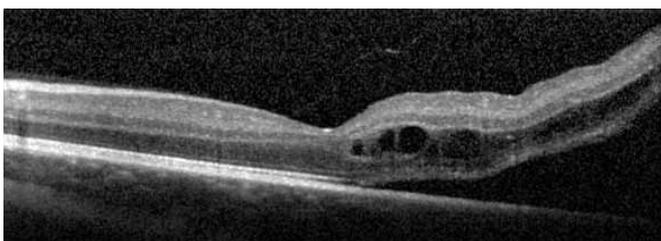
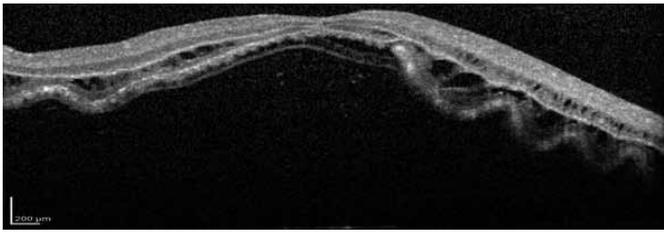
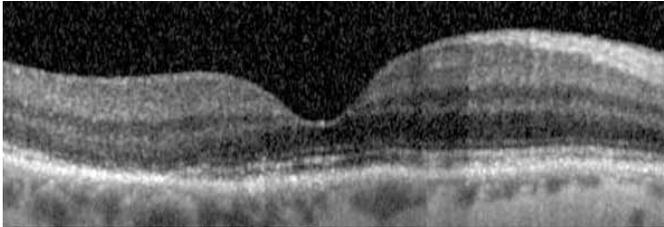


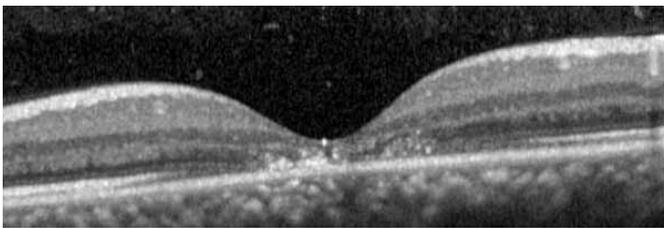
Рис. 2. ОКТ и фотография глазного дна пациента с частичным отслоением макулы при прилежащей фовеа.



**Рис. 3.** ОКТ и фотография глазного дна пациента с «macula-off».



**Рис. 4.** ОКТ пациента с минимальными структурными изменениями сетчатки.



**Рис. 5.** ОКТ пациента с грубыми структурными изменениями сетчатки.

гиперрефлексивностью линии, соответствующей кончикам фоторецепторных клеток (92 глаза, 87%), признаками дезорганизации линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов (96 глаз, 91%), альтерациями на уровне наружной сетчатки (84 глаза, 79%) и наличием томографических признаков начальной эпиретинальной мембраны (18 глаз, 17%) (рис. 3). Интравитреальные полости, связанные с отеком, локализовались преимущественно на уровне наружного ядерного слоя, более мелкие полости выявлялись на уровне внутреннего ядерного слоя.

В послеоперационном периоде структурные изменения наружной сетчатки в виде дезорганизации наружной пограничной мембраны и линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов (пунктирный ход, локальная прерывистость, отсутствие в области центральной ямки) выявлялись в большинстве случаев, что, вероятно, ограничивало восстановление зрения после операции.

При анализе томографических изменений в послеоперационном периоде в группе больных с «macula-off» выделены 6 подгрупп пациентов.

На томограммах оперированных глаз 19 пациентов (18%) с давностью отслойки от 4 до 99 дней ( $48,73 \pm 30,15$  дня) выявлялись минимальные изменения структуры сетчатки, которые ограничивались локальной прерывистостью линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов (рис. 4). Биометрические показатели — толщина

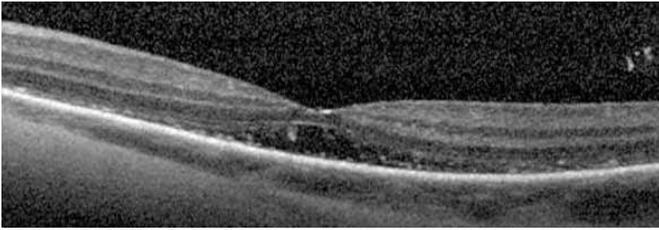


фовеа ( $208,07 \pm 27,26$  мкм), объем макулы ( $6,74 \pm 0,56$  мм<sup>3</sup>) и толщина нервных волокон ( $102,09 \pm 16,19$  мкм) — у большинства пациентов (14 глаз, 74%) этой подгруппы на протяжении всего периода наблюдения соответствовали параметрам контроля. У 5 больных (26%) в раннем

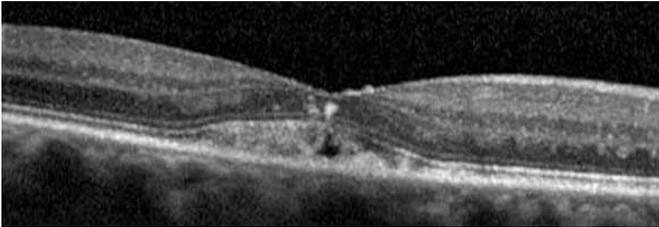
послеоперационном периоде отмечался транзиторный микрокистозный отек на уровне наружного ядерного слоя в области фовеа, при этом утолщение фовеа до  $248,01 \pm 10,67$  мкм выявлялось при нормальных показателях объема макулы ( $6,99 \pm 0,19$  мм<sup>3</sup>) и толщины нервных волокон ( $98,87 \pm 10,72$  мкм). Резорбция отека НЭ в фовеа с нормализацией толщины отмечалась через 3 мес после хирургического лечения. Несмотря на низкие зрительные функции до операции ( $0,17 \pm 0,11$ , колебания от 0,01 до 0,5), МКОЗ через 1–6 мес в данной подгруппе повысилась в среднем до  $0,78 \pm 0,08$ . Высокий функциональный результат можно объяснить относительной сохранностью структуры сетчатки.

У 21 пациента (20%) с давностью отслойки от 28 до 250 дней ( $94,86 \pm 45,79$  дня) после операции на томограммах обнаруживались более грубые структурные изменения наружной сетчатки (дезорганизация или отсутствие наружной пограничной мембраны и линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов в центральной области, альтерации на уровне слоев наружной сетчатки), чем в предыдущей подгруппе (рис. 5). Из них на 10 глазах (47%) биометрические показатели были стабильными на протяжении всего периода наблюдения ( $198,49 \pm 10,25$  мкм,  $6,69 \pm 0,52$  мм<sup>3</sup>,  $112,55 \pm 15,91$  мкм соответственно) и сопоставимы с контролем. На 6 глазах (29%) аномалии структуры НЭ сопровождалась небольшим истончением сетчатки в области фовеа до  $175,13 \pm 8,89$  мкм, снижением объема макулы до  $6,34 \pm 0,59$  мм<sup>3</sup>, что, вероятно, связано с необратимыми атрофическими изменениями сетчатки вследствие длительно существующей отслойки. На 5 глазах (24%) в раннем послеоперационном периоде отмечалось утолщение фовеа до  $236,75 \pm 15,75$  мкм за счет микрокистозного отека на уровне наружного ядерного слоя при нормальных показателях объема макулы ( $6,95 \pm 0,93$  мм<sup>3</sup>) и толщины нервных волокон ( $109,43 \pm 14,52$  мкм). Толщина фовеа нормализовалась через 3 мес. Выраженные структурные изменения НЭ в этой подгруппе пациентов объясняли невысокие зрительные функции после хирургического вмешательства. Средний показатель МКОЗ повысился с  $0,06 \pm 0,06$  (диапазон колебания от правильного светоощущения до 0,2) до  $0,12 \pm 0,05$  в раннем послеоперационном периоде и составил  $0,31 \pm 0,09$  спустя 6–12 мес после операции.

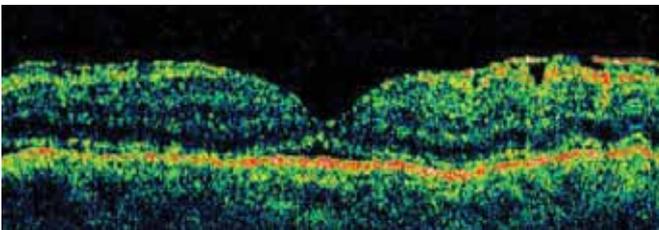
У 35 пациентов (33%) с давностью отслойки от 9 до 240 дней ( $86,09 \pm 44,68$  дня) было выявлено наличие



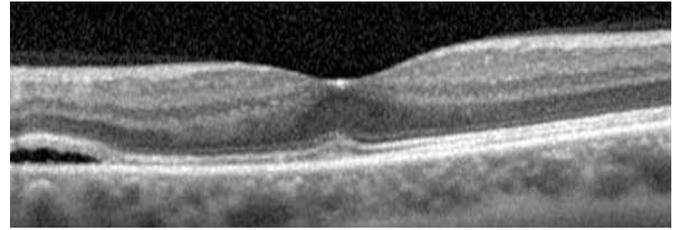
**Рис. 6.** ОКТ пациента с наличием резидуальной отслойки нейросенсорного эпителия в области фовеа.



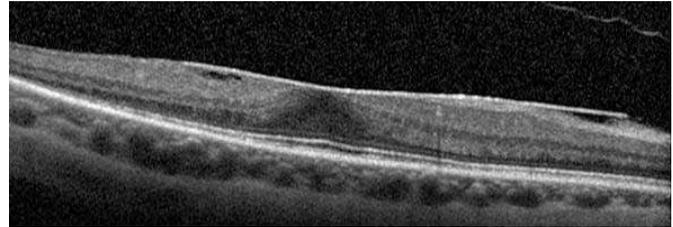
**Рис. 8.** ОКТ пациента с формированием фиброза на месте субретинальной жидкости.



**Рис. 10.** ОКТ пациента с локальной ПВР и резидуальной отслойкой сетчатки в области фовеа, не связанной с тракционным воздействием эпиретинальной мембраны.



**Рис. 7.** ОКТ пациента с наличием резидуальной отслойки нейросенсорного эпителия в парафовеальной зоне.



**Рис. 9.** ОКТ пациента с локальной ПВР.



**Рис. 11.** ОКТ пациента с диффузной ПВР.

резидуальной отслойки НЭ в области фовеа (32 глаза, 91%) (рис. 6) или в парафовеальной зоне (3 глаза, 9%) (рис. 7). Высота субретинальной полости, соответствующей скоплению остаточной жидкости, колебалась от 41 до 348 мкм (в среднем  $177,59 \pm 65,01$  мкм), длительность резорбции — от нескольких дней до 1 года. У части пациентов с длительно существующей резидуальной отслойкой к 1–3 мес послеоперационного наблюдения отмечалось небольшое увеличение ее высоты ( $205,39 \pm 58,72$  мкм), вероятно, в связи с перераспределением жидкости. Несмотря на это, МКОЗ имела тенденцию к повышению от дооперационного уровня  $0,22 \pm 0,17$  до  $0,47 \pm 0,18$  к 3 мес после операции. При томографическом мониторинге выявлена прямая зависимость длительности существования субретинального скопления остаточной жидкости от его высоты. При высоте резидуальной отслойки НЭ через 7 дней после операции  $< 100$  мкм (16 пациентов, 57%) длительность ее резорбции составила от 14 дней до 6 мес  $> 100$  мкм (15 пациентов, 43%) — от 6 до 12 мес. После полной резорбции субретинальной жидкости показатель МКОЗ в среднем по подгруппе составил  $0,55 \pm 0,21$ . У 1 пациентки с наличием остаточной жидкости высотой 134 мкм (МКОЗ в раннем послеоперационном периоде 0,5) к 9 мес после хирургического лечения произошло фиброзирование с формированием на месте субре-

тинальной жидкости гомогенного очага повышенной рефлективности высотой 174 мкм, приподнимающего НЭ (МКОЗ=0,7) (рис. 8). У 2 больных (6%) с резидуальной отслойкой сетчатки в раннем послеоперационном периоде высотой 74 и 340 мкм (острота зрения 0,1 и 0,8 соответственно) через 6–9 мес после операции на фоне полного прилегания НЭ было диагностировано развитие эпиретинальной мембраны (МКОЗ=0,2 и 0,9 соответственно). Отсюда можно сделать вывод, что высота и длительность всасывания резидуальной отслойки сетчатки не влияет на процесс прогрессирования ПВР.

У 17 пациентов (16%) с давностью отслойки от 12 до 308 дней ( $78,13 \pm 58,19$  дня) после операции на томограммах выявлялись признаки эпимакулярной мембраны, вызывающей отек, тракционную деформацию сетчатки в макулярной области (рис. 9). Биометрические показатели в раннем послеоперационном периоде оказались повышенными: толщина фовеа —  $273,01 \pm 59,43$  мкм, объем макулы —  $7,69 \pm 1,06$  мм<sup>3</sup>, толщина нервных волокон —  $108,30 \pm 12,38$  мкм. Дальнейшая динамика локального пролиферативного процесса оказалась различной. У 6 пациентов (33%) состояние оставалось стабильным на протяжении всего периода наблюдения, у 8 больных (47%) отмечалось некоторое прогрессирование мембраны к 3–6 мес наблюдения с дальнейшей

стабилизацией процесса, у 3 (18%) — тенденция к частичному регрессу пролиферативной ткани через 3–6 мес послеоперационного наблюдения. МКОЗ повысилась по сравнению с дооперационным уровнем  $0,12 \pm 0,09$  до  $0,20 \pm 0,14$  в раннем послеоперационном периоде и составила  $0,30 \pm 0,12$  через 6–9 мес.

У 5 пациентов (5%) выявлено сочетание локальной ПВР и резидуальной отслойки сетчатки в области фовеа, не связанной с тракционным воздействием эпиретинальной мембраны (рис. 10). У больных этой подгруппы отмечалось повышение МКОЗ с  $0,18 \pm 0,17$  до операции до  $0,34 \pm 0,06$  через 7 дней после нее на фоне увеличенных биометрических показателей (толщина фовеа  $341,19 \pm 44,88$  мкм, объем макулы  $8,62 \pm 0,44$  мм<sup>3</sup>, толщина слоя нервных волокон  $114,04 \pm 19,20$  мкм). Полная резорбция остаточной жидкости отмечалась через 1–6 мес после операции. У 2 пациентов (40%) выявлена стабилизация пролиферативного процесса через 1–3 мес наблюдения, у 3 больных (60%) — через 3–6 мес МКОЗ через 9–12 мес составила в среднем  $0,34 \pm 0,06$ .

В отдельную подгруппу были выделены 9 пациентов (8%) с прогрессированием диффузной ПВР (давность отслойки от 5 до 330 дней, в среднем  $78,39 \pm 72,28$  дня). Данный патологический процесс клинически выявлялся, как правило, при сроке более 1 мес после операции и характеризовался формированием плавающих и фиксированных витреальных помутнений, распространенной тракционной деформацией сетчатки и в ряде случаев развитием рецидива отслойки сетчатки (рис. 11). Интересным оказался факт, что только у 6 пациентов (67%) этой подгруппы томографически выявлялись признаки эпимакулярной мембраны с резким повышением биометрических показателей (толщины фовеа до  $427,27 \pm 94,25$  мкм, объема макулы до  $10,69 \pm 1,78$  мм<sup>3</sup>, толщины нервных волокон до  $124,32 \pm 24,37$  мкм) вследствие выраженного тракционного воздействия. В остальных случаях прогрессирование диффузной ПВР проявлялось формированием интравитреальных помутнений и звездчатых рубцов на периферии при отсутствии признаков эпимакулярной мембраны. У 4 пациентов (44%) на фоне прогрессирования ПВР через 1–9 мес развился рецидив отслойки сетчатки, у 2 больных (22%) процесс стабилизировался через 1–6 мес, у 3 (34%) — отмечалась тенденция к регрессии тракционного воздействия на сетчатку. По показаниям были проведены повторные хирургические вмешательства. МКОЗ в отдаленном периоде наблюдения не превысила  $0,17 \pm 0,11$ .

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что отслойка сетчатки вызывает комплекс клеточных реакций, включающих дегенерацию и апоптоз фоторецепторов [4, 7, 13], нарушение нейронных синапсов, гипертрофию и пролиферацию клеток Мюллера, приводящих в результате к фиброглиальной пролиферации [9, 10].

Сохранность анатомического положения сетчатки макулярной области до хирургического лечения исключительно важна для восстановления зрительных функций. Выявлено, что у всех пациентов с «macula-on» отмечалось благоприятное течение послеоперационного периода с достижением показателя МКОЗ до отслойки сетчатки через 1–3 мес при стабильных исследуемых биометрических показателях.

В группе больных с частичным отслоением макулы при прилежащей фовеа отмечалось более длительное восстановление толщины фовеа (3 мес) и зрительных функций (1–9 мес).

Дезорганизация линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов является маркером повреждения фоторецепторных клеток вследствие длительно существующей отслойки НЭ в макулярной области, что лимитирует возможности восстановления зрительных функций после операции [14, 17, 20, 22]. В литературе описаны случаи частичной обратимости данного нарушения с восстановлением контура линии на отдельных участках [19, 22]. По-видимому, высокие зрительные функции в отдаленном послеоперационном периоде у части обследованных нами пациентов с отслойкой макулы связаны с аналогичным процессом. Таким образом, поиск способов ограничения потери фоторецепторных клеток и стимулирования частичного восстановления структуры сетчатки является исключительно актуальным, так как позволит добиться высокого функционального результата хирургии отслойки.

Нами выявлено, что высота резидуальной отслойки сетчатки коррелирует с длительностью ее всасывания и существенно не влияет на восстановление остроты зрения. Эти результаты совпадают с данными литературы о постепенной резорбции остаточной жидкости в течение 1 года с достижением достаточно высокого функционального результата [1, 2, 5, 23, 24]. Однако выявлено, что длительно существующая резидуальная отслойка НЭ в фовеа (более 6 мес) является риском либо развития эпиретинальной мембраны (6%), либо ее фиброзирования (3%).

В большинстве случаев послеоперационного пролиферативного процесса (90%) эпиретинальная мембрана обнаружена у пациентов уже в раннем послеоперационном периоде, являясь проявлением локальной ПВР, а также фактором риска развития диффузной ПВР (21%). В то же время у 3 пациентов с клинически очевидным прогрессированием диффузной ПВР эпимакулярная мембрана не выявлялась. Следовательно, отсутствие эпиретинальной мембраны в раннем послеоперационном периоде не дает гарантии отсутствия прогрессирования ПВР в дальнейшем. Интересным оказался факт обратного развития локального и диффузного пролиферативного процесса у ряда пациентов, что создает предпосылки для поиска медикаментозных способов антипролиферативного воздействия.

Таким образом, ОКТ позволяет повысить качество ранней диагностики и мониторинга изменений сетчатки макулярной области и тем самым прогнозировать возможности восстановления остроты зрения и прогрессирования ПВР после хирургии РОС.

#### Литература

1. *Имшенецкая Т.А., Ярмак О.А.* Применение оптической когерентной томографии для оценки результатов хирургического лечения ретмагенной отслойки сетчатки // *Офтальмохирургия*. 2007. №4. С. 47–52.
2. *Пасечникова Н.В., Родин С.С., Левицкая Г.В.* Морфологические особенности макулярной области после хирургии ретмагенной отслойки сетчатки // *Офтальмологический журнал*. 2008. №3. С. 30–32.
3. *Ahmadieh H., Moradian S., Faghihi H. et al.* Anatomic and visual outcomes of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic and aphakic retinal detachment. Six-month follow-up results of a single operation — report N 1 // *Ophthalmology*. 2005. V. 112. P. 1421–1429.
4. *Arroyo J.G., Yang L., Bula D. et al.* Photoreceptor apoptosis in human retinal detachment // *Am. J. Ophthalmol.* 2005. V. 139, N 4. P. 605–610.
5. *Baba T., Hirose A., Moriyama M. et al.* Tomographic image and visual recovery of acute macula-off rhegmatogenous retinal detachment // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2004. V. 242, N 7. P. 576–581.
6. *Cho M., Witmer M.T., Favarone G. et al.* Optical coherence tomography predicts visual outcome in macula-involving rhegmatogenous retinal detachment // *Clin. Ophthalmol.* 2012. V. 6. P. 91–96.
7. *Cook B., Lewis G.P., Fisher S.K., Adler R.* Apoptotic photoreceptor degeneration in experimental retinal detachment // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995. V. 36, N 6. P. 990–996.
8. *Delolme M.P., Dugas B., Nicot F. et al.* Anatomical and functional macular changes after rhegmatogenous retinal detachment with macula off // *Am. J. Ophthalmol.* 2012. V. 153, N 1. P. 128–136.
9. *Fisher S.K., Lewis G.P.* Müller cell and neuronal remodeling in retinal detachment and reattachment and their potential consequences for visual recovery: a review and reconsideration of recent data // *Vision Res.* 2003. V. 43, N 8. P. 887–897.
10. *Francke M., Faude F., Pannicke T. et al.* Glial cell-mediated spread of retinal degeneration during detachment: a hypothesis based upon studies in rabbits // *Vision Res.* 2005. V. 45, N 17. P. 2256–2267.
11. *Fretton A., Finger P.T.* Spectral domain-optical coherence tomography analysis of choroidal osteoma // *Br. J. Ophthalmol.* 2012. V. 96, N 2. P. 224–228.
12. *Gharbiya M., Grandinetti F., Scavella V. et al.* Correlation between spectral-domain optical coherence tomography findings and visual outcome after primary rhegmatogenous retinal detachment repair // *Retina*. 2012. V. 32, N 1. P. 43–53.
13. *Hisatomi T., Sakamoto T., Goto Y. et al.* Critical role of photoreceptor apoptosis in functional damage after retinal detachment // *Curr. Eye Res.* 2002. V. 24, N 3. P. 161–172.
14. *Lai W.W., Leung G.Y., Chan C.W. et al.* Simultaneous spectral domain OCT and fundus autofluorescence imaging of the macula and microperimetric correspondence after successful repair of rhegmatogenous retinal detachment // *Br. J. Ophthalmol.* 2010. V. 94, N 3. P. 311–318.
15. *Maruko I., Iida T., Sekiryu T., Saito M.* Morphologic changes in the outer layer of the detached retina in rhegmatogenous retinal detachment and central serous chorioretinopathy // *Am. J. Ophthalmol.* 2009. V. 147, N 3. P. 489–494.
16. *Medina F.J., Callén C.I., Rebollada G. et al.* Use of nonmydriatic spectral-domain optical coherence tomography for diagnosing diabetic macular edema // *Am. J. Ophthalmol.* 2012. V. 153, N 3. P. 536–543.
17. *Nakanishi H., Hangai M., Unoki N. et al.* Spectral-domain optical coherence tomography imaging of the detached macula in rhegmatogenous retinal detachment // *Retina*. 2009. V. 29, N 2. P. 232–242.
18. *Ross W.H.* Visual recovery after macula-off retinal detachment // *Eye*. 2002. V. 16, N 4. P. 440–446.
19. *Shimoda Y., Sano M., Hashimoto H. et al.* Restoration of photoreceptor outer segment after vitrectomy for retinal detachment // *Am. J. Ophthalmol.* 2010. V. 149, N 2. P. 284–290.
20. *Smith A.J., Telander D.G., Zawadzki R.J. et al.* High-resolution Fourier-domain optical coherence tomography and microperimetric findings after macula-off retinal detachment repair // *Ophthalmology*. 2009. V. 116, N 7. P. 1419–1420.
21. *Veckeneer M., Derycke L., Lindstedt E.W. et al.* Persistent subretinal fluid after surgery for rhegmatogenous retinal detachment: hypothesis and review // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012. V. 250, N 6. P. 795–802.
22. *Wakabayashi T., Oshima Y., Fujimoto H., et al.* Foveal microstructure and visual acuity after retinal detachment repair: imaging analysis by Fourier-domain optical coherence tomography // *Ophthalmology*. 2009. V. 116, N 3. P. 519–528.
23. *Wang X.Y., Shen L.P., Hu R.R. et al.* Persistent subretinal fluid after successful scleral buckle surgery for macula-off retinal detachment // *Chin. Med. J.* 2011. V. 124, N 23. P. 4007–4011.
24. *Woo S.J., Lee K.M., Chung H., Park K.H.* Photoreceptor disruption related to persistent submacular fluid after successful scleral buckle surgery // *Korean J. Ophthalmol.* 2011. V. 25, N 6. P. 380–386.
25. *Yorston D.B., Wood M.I., Gilbert C.* Retinal detachment in East Africa // *Ophthalmology*. 2002. V. 108, N 12. P. 2279–2283.

## An Analysis of Optical Coherence Tomography Data in Rhegmatogenous Retinal Detachment Obtained Before and After Surgery

V.V. Neroev, O.V. Zaitseva, I.S. Kuznetsova

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

*Optical Coherence Tomography (OCT) was used to diagnose and monitor the changes in the neurosensory retina, retinal pigment epithelium (RPE), vitreoretinal and chorioretinal interfaces on 134 eyes with primary rhegmatogenous retinal detachment (RRD) before surgery, as well as 7 days, 1, 3, 6, 9 and 12 months after surgery. Morphological and structural changes were found to correlate with the initial macular status and the postoperative course. Postoperative visual acuity was found to depend on the changes in the neurosensory retina and RPE. Risk factors and early signs of postoperative proliferative vitreoretinopathy have been identified. It should be concluded that OCT is informative for the prediction of the postoperative course of RRD.*

**Key words:** Optical Coherence Tomography, rhegmatogenous retinal detachment, proliferative vitreoretinopathy.

*Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:57–62*

# Нейродегенеративные изменения в сетчатке у больных ремиттирующим рассеянным склерозом и ретробульбарным невритом: морфофункциональные параллели

В.В. Нероев<sup>1</sup>, М.В. Зуева<sup>1</sup>, И.В. Цапенко<sup>1</sup>, Л.В. Брылев<sup>2</sup>, М.Н. Захарова<sup>2</sup>, В.С. Лысенко<sup>1</sup>, О.В. Зайцева<sup>1</sup>, Е.Д. Лин<sup>2</sup>, М.А. Амплеева<sup>2</sup>, Е.К. Елисеева<sup>1</sup>, М.И. Гринченко<sup>1</sup>, И.А. Завалишин<sup>1</sup>, С.В. Резвых<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

*Сопоставлены результаты электроретинографических исследований и данные оптической когерентной томографии (ОКТ) у больных рассеянным склерозом (РС) ремиттирующего течения и клинически изолированным ретробульбарным невритом (РБН). Установлены объективные признаки нарушения структуры и функции сетчатки, общие и специфические для больных ремиттирующим РС и РБН без очагов на МРТ. Снижение амплитуды фотопического негативного ответа указывало на большее угнетение функции спайковых нейронов сетчатки (ганглиозных клеток и некоторых амакриновых клеток) при РБН по сравнению с РС. При РС снижение амплитуды компонента N95 паттерн ЭРГ (ПЭРГ) коррелировало с толщиной слоя нервных волокон и толщиной макулы, а при РБН снижение амплитуды компонента P50 ПЭРГ коррелировало с фовеальной толщиной и тотальным макулярным объемом. У больных РС выявлена высокая корреляционная связь между амплитудой фотопической ритмической ЭРГ (РЭРГ) на все частоты и толщиной макулы, что свидетельствует об изменении функции фоторецепторов и биполярных клеток уже на начальной стадии РС.*

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, ретробульбарный неврит, ганглиозные и амакриновые клетки сетчатки, электроретинограмма, фотопический негативный ответ, паттерн-ЭРГ, оптическая когерентная томография сетчатки.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:63–68

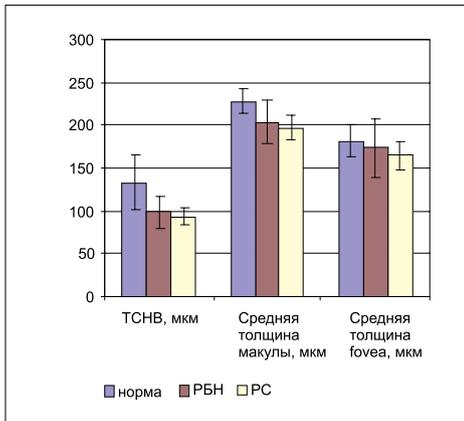
Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, основными компонентами патогенеза которого являются аутоиммунное воспаление, демиелинизация и гибель аксонов. Остается нерешенным вопрос о взаимосвязи процессов аутоиммунного воспаления и нейродегенерации. Неизвестно, является ли повреждение аксонов следствием аутоиммунного воспаления или нейродегенерация и аутоиммунное воспаление — две стороны одного процесса. Однако установлено, что механизмы, лежащие в основе повреждения нейронов, запускаются на самых ранних стадиях заболевания. Например, W. Bruck и соавт. [8]

обнаружили заметное снижение N-ацетиласпарата — маркера повреждения аксонов и нейронов — в измененном белом и сером веществе у больных с клинически изолированным синдромом, когда количество воспалительных очагов минимально.

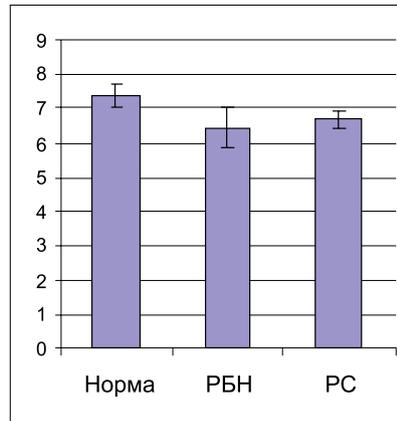
Ретробульбарный неврит (РБН) в 45–80% случаев является клинически изолированным синдромом РС, его самой ранней стадией, при которой уже могут определяться нейродегенеративные изменения [4, 5]. Изолированный оптический неврит без клинических и гистологических признаков экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (модели РС) выявляли более чем у 30% мышей, которым вводили

**Таблица 1.** Клиническая характеристика групп

Показатели	РС	РБН
Острота зрения без коррекции ( $M \pm \sigma$ )	0,29±0,71	0,42±0,58
Острота зрения с коррекцией ( $M \pm \sigma$ )	0,76±0,24	0,68±0,33
Боль при отведении пораженного глаза	5	2
Центральная скотома	2	2
Фотопсии	1	0
Туман перед глазом	1	2
Глазное дно: ДЗН деколорирован с височной стороны	6	2
Глазное дно: ступенчатость границ с носовой стороны, выпот перед ДЗН	1	0
Глазное дно: сужение артерий, неравномерность вен	0	1



**Рис. 1.** Параметры ОКТ в группах РС и РБН.



**Рис. 2.** Тотальный макулярный объем (мм³). Характеристика по группам.

Т-хелперы, сенсibilизированные к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (МОГ), что связывали с тем, что экспрессия МОГ была выше в зрительном нерве, чем в спинном мозге [7].

В диагностике рассеянного склероза (РС) существенную роль играют магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, регистрация зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП), исследование глазного дна и состава цереброспинальной жидкости. Но на начальных стадиях РС облигатных патогномоничных тестов пока не существует, поэтому дифференциально-диагностические проблемы остаются специфической особенностью заболевания. С другой стороны, исследования свидетельствуют о наличии высокой корреляции между повреждением сетчатки и поражением структур головного мозга. Например, толщина слоя нервных волокон (ТСНВ) тесно коррелирует с паренхиматозной фракцией головного мозга [10, 13]. Поскольку аксоны ганглиозных клеток (ГК) не миелинизированы, патологический процесс в сетчатке при РС аналогичен первичному поражению серого, а не белого вещества в головном мозге [16, 17]. Поэтому сетчатка является уникальной моделью для исследования процессов нейродегенерации и воспаления при РС. S. Saidha и соавт. [16, 17] с помощью спектрального ОКТ описали новый фенотип РС, выделив подгруппу пациентов, у которых имелось преимущественное истончение макулярной области со значительным

снижением толщины внутреннего и наружного ядерных слоев сетчатки на фоне относительно сохранного слоя ГК. По сравнению с РС классического течения данный фенотип РС отличает поражение нейронов ядерных слоев сетчатки, возникающее независимо от патологии зрительного нерва.

**ЦЕЛЬ** нашей работы — определение объективных электрофизиологических и морфометрических признаков поражения нейронов дистальной и проксимальной сетчатки у больных типичным РС ремиттирующего течения и изолированным РБН.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 23 пациента в 2 группах. Группа 1 включала 16 больных (19 глаз) с РС ремиттирующего течения и эпизодами РБН в анамнезе: 12 женщин и 4 мужчин, возраст от 20 до 54 лет (средний возраст 28,4±8 года). На МРТ выявлялись 2 и более очагов. Клиническая характеристика: время от начала за-

болевания 458 [120; 837] дней (медиана и квартили), время от развития РБН 25 дней [21; 120], тяжесть течения РС по шкале EDSS — 2,7±0,6. Острота зрения без коррекции в среднем составляла 0,29±0,71, с коррекцией — 0,76±0,24.

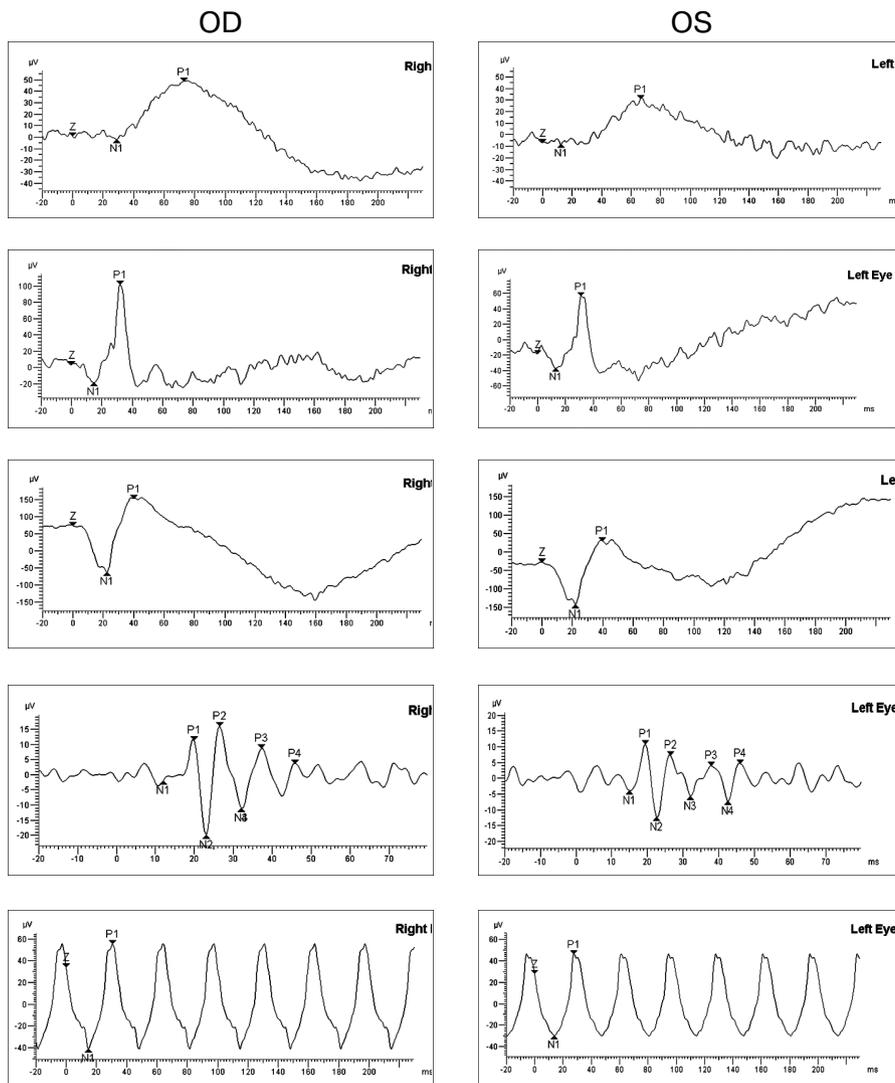
Группу 2 с РБН и отсутствием очагов на МРТ составили 7 человек (11 глаз): 4 женщины и 3 мужчин; возраст от 23 до 47 лет (средний возраст 30,9±9 года). Острота зрения без коррекции в среднем составляла 0,42±0,58, с коррекцией — 0,68±0,33 (табл. 1). Группу контроля составили 10 здоровых лиц (10 глаз с максимально скорректированной остротой зрения 0,98±0,02), средний возраст — 38±6,2 года.

Методы клинического обследования включали оценку неврологического статуса, МРТ головного мозга, стандартные офтальмологические обследования. МРТ выполняли в стандартных режимах (для выявления очагов), в режиме подавления жира (измерение поперечного сечения, накопление контраста) и в режиме оценки атрофии головного мозга. Морфологические изменения сетчатки оценивали с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) на Stratus 3000 ОСТ. Измерялись ТСНВ, средняя толщина макулы, фовеальная толщина, тотальный макулярный объем (ТМО).

Электрофизиологические исследования выполняли на диагностических системах EP1000 (Tomey) и RETI port/scan 21 (Roland Consult, Германия). По стандартному протоколу ISCEV [14] последовательно

**Таблица 2.** ЭРГ по международному стандарту ISCEV, мкВ. Характеристика по группам

Вид ЭРГ	Норма	РБН	% от нормы	РС	% от нормы	
						M±σ
Палочковая ЭРГ	b-волна	100,2±25,31	89,57±22,5	89,4	83,16±22,2	82,9
Максимальная ЭРГ	a-волна	145,8±31,4	139,5±28,21	95,7	139,8±31,3	95,8
	b-волна	254±53,23	213,45±62,8	84,0	215,7±43,4	84,9
Колбочковая ЭРГ	a-волна	29,3±14,1	25,8±13,88	88,2	27,0±7,86	92,1
	b-волна	99,7±36,32	90,3±41,96	90,5	105,1±34,0	105,4



**Рис. 3.** Асимметрия ЭРГ по стандартам ISCEV у пациента Б., 27 лет, с РБН OS на фоне РС.

записывали ганцфельд ответы темно-адаптированной и свето-адаптированной сетчатки, включающие палочковый ответ, максимальную ЭРГ (комбинированный палочко-колбочковый ответ), осцилляторные потенциалы, затем колбочковую ЭРГ и фотопическую ритмическую ЭРГ на 30 Гц. Рассчитывали индекс ОП, как сумму амплитуд 4 осцилляций, деленную на 4. Регистрировали ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на мелькания частотой 8, 10, 12, 24, 30 и 40 Гц [1–3], паттерн ЭРГ (ПЭРГ) [6, 9, 11] и фотопический негативный ответ (ФНО) [15, 18, 19].

Регистрацию ПЭРГ выполняли с естественным размером зрачка. Для других исследований зрачок расширяли (Тropicamidi 1,0%) в среднем до 8,5 мм и перед регистрацией серии скотопических и фотопических ответов сетчатки проводили темновую (15 мин) и соответственно световую (5 мин) преадаптацию. Активный хлорсеребряный регистрирующий электрод типа «петля» (НК-Loop) размещался на нижнем веке, референтный хлорсеребряный чашечный электрод крепился у наружного угла глаза и заземляющий электрод — на мочке уха. Перед наложением активного электрода проводилась анестезия конъюнктивы Алкаином (Proxumetacaine 0,5%).

ФНО и ПЭРГ использовали для оценки функции нейронов проксимальной сетчатки и прежде всего функциональной активности ГК. Транзистентную ПЭРГ записывали на реверсивный шахматный паттерн с угловым размером ячеек 0,8 и 16°. Рассчитывали индекс ПЭРГ по отношению амплитуд компонентов N95, последовательно записанных на предъявление паттернов с размерами ячеек 0,8 и 16 угловых градусов. Для получения ФНО глаз предварительно 5 мин адаптировали к синему фону (3,7 log скот. трол) в ганцфельд сфере и записывали ЭРГ на вспышки красного цвета четырех интенсивностей (0,375; 0,75; 1,5 и 3,0 кд с м<sup>-2</sup>). Индекс ФНО рассчитывали по отношению амплитуд ответа в ЭРГ на максимальную и минимальную интенсивности стимула.

Для статистической обработки использована программа Statistica 8.0. Для множественного сравнения использовался критерий

Манна — Уитни, уровень значимости различия групп был принят за 5%. Корреляционный анализ проводился с помощью критерия Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

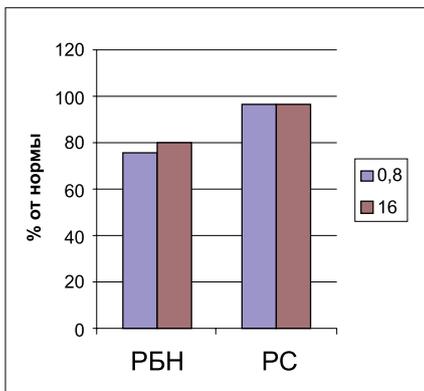
На ОКТ (рис. 1, 2) у больных в группах РС и РБН отмечалась тенденция к уменьшению ТСНВ, ТМО, средней толщины макулы и фовеальной толщины, хотя по критерию Манна — Уитни различия между группами по морфометрическим параметрам были статистически незначимы (p>0,05). У больных

**Таблица 3.** Амплитуда РЭРГ в широком спектре частот, мкВ. Характеристика по группам

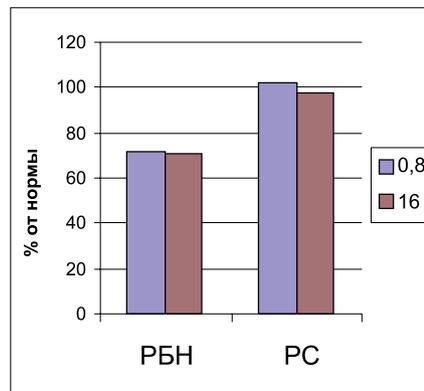
Вид РЭРГ	Частота мельканий, Гц	Норма	РБН	РС
РЭРГ фотопическая	8,3	100,2±4,0	103,2±5,8	112,3±20,3
	10	97,9±3,2	103,7±4,7	111,6±16,8
	12	111,0±5,5	106,1±3,6	110,6±23,2
	24	<b>70,2±4,2</b>	<b>105,5±2,5</b>	<b>100,0±19,7</b>
	30	<b>60,1±3,1</b>	<b>85,1±6,9</b>	<b>89,1±20,1</b>
РЭРГ скотопическая	8,3	<b>39,0±2,1</b>	<b>24,7±7,7</b>	37,7±11,3
	10	<b>30,1±2,5</b>	<b>21,1±9,2</b>	29,4±11,2
	12	22,5±3,6	15,3±10,9	24,1±13,1
	24	<b>5,7±0,7</b>	<b>8,1±2,1</b>	<b>9,5±8,0</b>
	30	<b>3,5±1,5</b>	<b>9,3±4,1</b>	<b>9,4±7,7</b>
	40	8,7±2,0	10,5±7,5	9,9±5,9

**Таблица 4.** Ранговая корреляция Спирмена между РЭРГ в широком спектре частот и параметрами ОКТ

РЭРГ	Частота сигнала, Гц	ТСНВ, мкн	Толщина макулы, мкн	Толщина fovea, мкн	ТМО, мм <sup>3</sup>
РЭРГ фот.	8,3	0,428571	-0,900000	-0,300000	-0,300000
РЭРГ фот.	10	0,428571	-0,900000	-0,300000	-0,300000
РЭРГ фот.	12	0,428571	-0,900000	-0,300000	-0,300000
РЭРГ фот.	24	0,428571	-0,900000	-0,300000	-0,300000
РЭРГ фот.	30	0,428571	-0,900000	-0,300000	-0,300000
РЭРГ фот.	40	0,700000	-0,900000	-0,300000	-0,300000
РЭРГ скот.	8,3	-0,173931	-0,347863	-0,144943	0,637748
РЭРГ скот.	10	-0,405824	-0,463817	-0,434828	0,579771
РЭРГ скот.	12	-0,753702	-0,115954	-0,550782	0,695725
РЭРГ скот.	24	-0,637746	-0,115954	-0,144943	<b>0,927634</b>
РЭРГ скот.	30	-0,753702	-0,115954	-0,550782	0,695725
РЭРГ скот.	40	-0,231908	0,057977	0,20292	<b>0,927634</b>



**Рис. 4.** Амплитуда P50 ПЭРГ на различный угловой размер стимула. Характеристика по группам.



**Рис. 5.** Амплитуда N95 ПЭРГ на различный угловой размер стимула. Характеристика по группам.

ремиттирующим РС с эпизодами РБН в анамнезе снижение ТСНВ возрастало по мере увеличения промежутка времени от развития РБН. Данная корреляция с длительностью РБН, но не самого заболевания может указывать на первичность воспалительной составляющей в его патогенезе.

При электроретинографии по международному стандарту ISCEV в обеих группах выявлено умеренное угнетение а- и b-волн всех видов ЭРГ (табл. 2, рис. 3).

Установлена взаимосвязь между амплитудой b-волны колбочковой ЭРГ и ТМО по коэффициентам корреляции Спирмена. Пиковая латентность а- и b-волн максимальной и колбочковой ЭРГ, а также b-волны палочковой ЭРГ была увеличена по сравнению с нормой. Результаты исследований указывают на умеренное нарушение функциональной активности фоторецепторов и биполярных клеток в группах больных и РС, и РБН.

Угнетение осцилляторных потенциалов на 20–35% также отмечалось в обеих группах. Установлена корреляционная взаимосвязь между временем кульминации осцилляций О1, О3 и ТМО. Поскольку источниками генерации ОП являются амакриновые (и частично ганглиозные) клетки [18, 19], полученные данные подтверждают функциональные нарушения на уровне внутреннего плексиформного слоя.

При регистрации РЭРГ в широком спектре частот [1–3] у всех пациентов наибольшие альтерации были отмечены для скотопической и фотопической РЭРГ на мелькания 24 и 30 Гц (табл. 3). Угнетение скотопической РЭРГ на 8,3 и 10 Гц (в среднем на 30% по сравнению с нормой) выявлено только в группе РБН. Однако по коэффициентам ранговой корреляции Спирмена только для РС обнаружена высокая корреляция между амплитудой фотопической РЭРГ на все частоты от 8 до 40 Гц и ТМО (табл. 4). Аналогично определялась тесная взаимосвязь амплитуды скотопической РЭРГ на 24 и 40 Гц и ТМО.

Поскольку доминирующий вклад в генерацию ритмической ЭРГ на частотах 8–12 Гц дают фоторецепторы, а на частотах 12–24 Гц — биполярные клетки

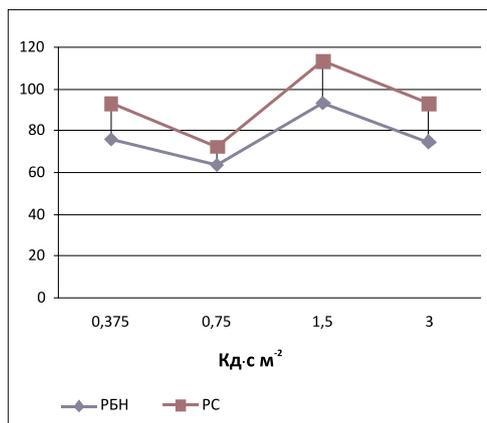
[12, 20], результаты наших исследований позволяют предположить, что по крайней мере при ремиттирующем течении РС умеренно изменяется функция не только ГК, но также нейронов наружного и внутреннего ядерных слоев сетчатки. Таким образом, в дополнение к работе Saidha и соавт. [16, 17], выделивших новый фенотип РС с первичным вовлечением сетчатки в патологический процесс, нами показано, что и при классической последовательности развития

**Таблица 5.** Ранговая корреляция Спирмена между амплитудой N95 ПЭРГ на угловой размер стимула 0,8° и 16° и параметрами ОК

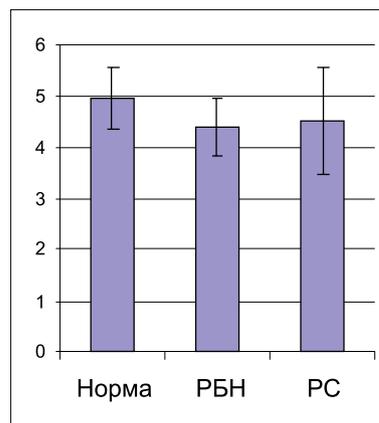
Параметр ОКТ	ПЭРГ 0,8 N95	ПЭРГ 16 N95	ПЭРГ 0,8 P50	ПЭРГ 16 P50
ТСНВ, мкн	<b>0,300000</b>	0,2000000	0,051299	0,400000
Толщина макулы, мкн	<b>-0,300000</b>	-0,300000	-0,359092	-0,500000
Толщина fovea, мкн	-0,700000	-0,700000	-0,666886	-0,700000
ТМО, мм <sup>3</sup>	-0,700000	-0,800000	-0,718185	-0,800000

**Таблица 6.** Ранговая корреляция Спирмена между амплитудой P50 ПЭРГ на угловой размер стимула 0,8 и 16 и параметрами ОКТ

Параметр ОКТ	ПЭРГ 0,8 N95	ПЭРГ 16 N95	ПЭРГ 0,8 P50	ПЭРГ 16 P50
ТСНВ, мкн	0,400000	0,318185	0,046599	-0,677886
Толщина макулы, мкн	-0,800000	-0,300000	0,347692	-0,500000
Толщина fovea, мкн	-0,900000	-0,400000	-0,60000	<b>-0,900000</b>
ТМО, мм <sup>3</sup>	-0,700000	-0,700000	-0,843567	<b>-0,900000</b>



**Рис. 6.** Амплитуда ФНО колбочковой ЭРГ на различную интенсивность стимула, мкВ. Характеристика по группам.



**Рис. 7.** Индекс ФНО. Характеристика по группам.

событий изменение функции нейронов колбочковой системы сетчатки может происходить уже на ранних стадиях РС.

У всех больных выявлялись умеренное снижение амплитуды транзистентной ПЭРГ (рис. 4, 5), а также удлинение пиковой латентности компонентов P50 и N95 в ПЭРГ на паттерн с угловым размером 16°. В группе РС отмечена слабая корреляция между амплитудой N95 ПЭРГ и толщиной макулы, ТСНВ, а в группе РБН — между амплитудой компонента P50 ПЭРГ и фовеальной толщиной и ТМО ( $p < 0,05$ ) (табл. 5, 6).

В отличие от ПЭРГ ФНО не является прямым индикатором ГК и отражает активность различных спайковых нейронов [18, 19], к которым, кроме ГК, относится также подкласс амакриновых клеток, поэтому эти биопотенциалы могут независимо изменяться при различном течении нейродегенеративного процесса в сетчатке. В нашем исследовании показано, что снижение амплитуды ФНО (рис. 6, 7) в ЭРГ на вспышки всех интенсивностей характерно и для РС, и для РБН, но более значительное угнетение ФНО и его индекса происходит у больных РБН (рис. 7). При РБН у больных без очагов на МРТ и без подтвержденного диагноза РС развивается

относительно большее изменение функции спайковых нейронов, возможно, не зависящее от демиелинизирующего процесса. Отмечена слабая корреляция между амплитудой ФНО на интенсивность стимула 0,375 кд с м<sup>-2</sup> и ТСНВ, ФНО и толщиной макулы, более выраженная для РБН, чем РС ( $p < 0,05$ ). Для обеих групп выявляется также корреляционная взаимосвязь латентности ФНО на стимул максимальной интенсивности и толщины макулы ( $p < 0,05$ ). Таким образом, с помощью ЭРГ и ОКТ установлены объективные признаки, которые, подтверждая общность патологических процессов при изолированном РБН и ремиттирующем РС, указывают на различия между этими заболеваниями.

## ВЫВОДЫ

1. Изменение функции нейронов колбочковой системы сетчатки наблюдается при ремиттирующем течении РС на ранних стадиях заболевания у пациентов с длительностью болезни менее 2 лет.

2. Выявлены морфофункциональные признаки, указывающие на общность патологических процессов при ремиттирующем РС и изолированном РБН:

а) тенденция к уменьшению ТСНВ, макулы, фовеальной толщины и ТМО, свидетельствующая о вовлечении нейронов сетчатки в патологический процесс;

б) умеренные изменения ретинальной функции не только на уровне слоя ГК, но также в наружном (фоторецепторы) и внутреннем ядерном (биполярные клетки) слоях сетчатки;

в) умеренное угнетение ПЭРГ, отражающее нарушение функции ГК и их аксонов.

3. Ряд показателей позволяет разграничить ремиттирующий РС и изолированный РБН:

а) при РС снижение амплитуды компонента N95 ПЭРГ коррелирует с толщиной слоя нервных волокон и толщиной макулы;

б) при РБН снижение амплитуды компонента P50 ПЭРГ коррелирует с фовеальной толщиной и ТМО;

в) у больных РС имеется высокая корреляционная связь между амплитудой фотопической ПЭРГ на все частоты и толщиной макулы, что свидетельствует об изменении функции фоторецепторов и биполярных клеток уже на начальной стадии РС.

## 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. 2009. Т. 1, №2. С. 18–23.
2. Зуева М.В., Цапенко И.В. Методика регистрации ритмической ЭРГ и перспективы ее развития в клинике глазных болезней // Клиническая физиология зрения: Сб. науч. трудов МНИИ ГБ им. Гельмгольца. М.: АО «Руссомед». 1993. С. 81–98.
3. Зуева М.В., Цапенко И.В. Ритмическая ЭРГ в фундаментальной и клинической физиологии зрения // Матер. конф. «Бызовские чтения». М.: ИППИ РАН. 2006. С. 29–33.
4. Переседова А.В., Стойда Н.И., Аскарлова Л.Ш. и др. Результаты исследования авонекса при рассеянном склерозе // Анналы клин. и эксперим. неврологии. 2010. Т. 4, № 3. С. 20–24.
5. Романова Е.В. Клинико-функциональная характеристика зрительной системы при рассеянном склерозе // Клиническая физиология зрения. 3-е изд. М.: Изд-во MBN. 2002. С. 569–581.
6. Bach M., Hoffman M.B. Update on the Pattern Electroretinogram in Glaucoma // Optom. Vis. Sci. 2008. V. 85. P. 386–395.
7. Bettelli E., Pagany M., Weiner H.L. et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T cell receptor transgenic mice develop spontaneous autoimmune optic neuritis // J. Exp. Med. 2003. V. 197, N 9. P. 1073–1081.
8. Bruck W. Inflammatory demyelination is not central to the pathogenesis of multiple sclerosis // J. Neurol. 2005. V. 252 (Suppl 5). P. 10–15.
9. Celesia G.G., Kaufman D., Cone S.B. Simultaneous recording of pattern electroretinography and visual evoked potentials in multiple sclerosis. A method to separate demyelination from axonal damage to the optic nerve // Arch. Neurol. 1986. V. 43, N 12. P. 1247–1252.
10. Gordon-Lipkin E., Chodkowski D., Reich D.S. et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis // Neurology. 2007. V. 69, N 16. P. 1603–1609.
11. Holder G.E., Brigell M.G., Hawlina M. et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography-2007 update // Doc. Ophthalmol. 2007. V. 114. P. 111–116.
12. 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.
13. Lamirel C., Newman N.J., Bioussé V. Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis // Rev. Neurol. (Paris). 2010. V. 166. N 12. P. 978–986.
14. Marmor M.F., Fulton A.B., Holder G.E. et al. Standard for clinical electroretinography (2008 update) // Doc. Ophthalmol. 2009. V. 118. P. 69–77.
15. Rangaswamy N.V., Shirato S., Kaneko M. et al. Effects of Spectral Characteristics of Ganzfeld Stimuli on the Photopic Negative Response (PhNR) of the ERG // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. V. 48, N 10. P. 4818–4828.
16. Saidha S., Durbin M.K., Eckstein C. et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness // Mult. Scler. 2011. V. 17, N 12. P. 1449–1463.
17. Saidha S., Ibrahim M.A., Eckstein C. et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography // Brain. 2011. V. 134. Pt 2. P. 518–533.
18. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G. et al. The Photopic Negative Response of the Macaque Electroretinogram: Reduction by Experimental Glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999. V. 40. P. 1124–1136.
19. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Walters J.W. The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001. V. 42. P. 514–522.
20. Zueva M., Tsapenko I., Vaskov S. What does the flicker ERG reflect in rabbit retina? // The Abstracts of 42<sup>nd</sup> ISCEV Symposium. San Juan. 2004. P. 54.

## Neurodegenerative Retinal Alterations in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Retrobulbar Neuritis: Structural and Functional Parallels

V.V. Neroev<sup>1</sup>, M.V. Zueva<sup>1</sup>, I.V. Tsapenko<sup>1</sup>, L.V. Brylev<sup>2</sup>, M.N. Zakharova<sup>2</sup>, V.S. Lysenko<sup>1</sup>, O.V. Zaytseva<sup>1</sup>, E.D. Lin<sup>2</sup>, M.A. Ampleeva<sup>2</sup>, E.K. Eliseeva<sup>1</sup>, M.I. Grinchenko<sup>1</sup>, I.A. Zavalishin<sup>1</sup>, S.V. Rezvykh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

<sup>2</sup> Research Center for Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia  
visionlab@yandex.ru

*The results of electroretinography and optical coherent tomography (OCT) in relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) and clinically isolated retro-bulbar neuritis (RBN) were compared to identify the possible signs of neurodegeneration in the retina. Objective symptoms of alterations of the structure and function of the retina were found, both general and specific for patients with relapsing MS and RBN without lesions detected by MRI. In acute RBN, decreased amplitude of photopic negative response (PhNR) indicated a more severe depression of the function of spike neurons of the retina (ganglion cells and some of the amacrine cells) as compared to MS, possibly independent of the demyelinating process. In MS, a decrease in the amplitude of the PERG N95 component correlated with the RFNL and macula thickness, whilst in RBN, a decrease in the amplitude of PERG P50 component correlated with foveal thickness and the total macular volume. In patients with MS, high correlation was revealed between the amplitude of the photopic flicker ERG at all frequencies and the thickness of the macula, which testified to the change in the photoreceptors and bipolar cells function already at the initial stage of MS.*

**Key words:** multiple sclerosis, retro-bulbar neuritis, retinal ganglion cells, amacrine cells, electroretinogram, photopic negative response, pattern ERG, optical coherent tomography of the retina.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:63–68

# Анализ отдаленных результатов лечения опухолей зрительного нерва

С.В. Саакян, О.Г. Пантелеева, М.А. Шашлов

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

*Опухоли зрительного нерва (глиома, менингиома) составляют до 9% доброкачественных новообразований орбиты. При отсутствии своевременного лечения имеется риск распространения опухоли по ходу зрительного нерва в полость черепа и в дальнейшем на парный глаз, что может привести не только к полной слепоте и инвалидизации пациентов, особенно молодого возраста, но и к летальному исходу. За 10-летний период обследованы 67 больных с опухолями зрительного нерва. Отдаленные результаты лечения, прослеженные у 36 пациентов, показали высокую эффективность дистанционной гамма-терапии опухолей зрительного нерва с суммарной очаговой дозой не менее 50 Гр.*

**Ключевые слова:** опухоль зрительного нерва, менингиома, глиома, дистанционная гамма-терапия (ДГТ).

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:69–73

Опухоли зрительного нерва (глиома, менингиома) составляют до 9% доброкачественных новообразований орбиты. Менингиомы встречаются приблизительно в 4 раза чаще, чем глиомы. Диагностируют опухоли зрительного нерва (ЗН) преимущественно у людей молодого трудоспособного возраста. Так, возраст пациентов с менингиомой ЗН составляет от 20 до 60 лет, а глиому ЗН выявляют у пациентов, возраст которых в большинстве случаев не превышает 10 лет [1, 2, 7, 11, 16, 18, 22]. В большинстве наблюдений опухоли ЗН моносторонние [19]. Опухоли ЗН при длительном существовании постепенно приводят к полному исчезновению зрения на пораженной стороне. При отсутствии своевременной диагностики и лечения имеется риск распространения опухоли по ходу ЗН в полость черепа, в дальнейшем на парный глаз, что может привести не только к полной слепоте и инвалидизации пациентов, особенно молодого возраста, но и к летальному исходу [17].

Диагностика опухолей ЗН является непростой задачей для клинициста, так как в центральном отделе орбиты могут развиваться и другие, параневральные опухоли. Дифференциальная диагностика опухолей ЗН и параневральных новообразований основывается на данных анамнеза, клинической картины, результатах компьютерной томографии (КТ) и ультразвукового исследования орбиты [3, 5, 7].

Основной задачей лечения опухолей ЗН является не только ее удаление, но и профилактика

распространения в полость черепа [10]. До 80-х годов XX века основным методом лечения опухолей ЗН считали хирургический (радикальное удаление опухоли с резекцией ЗН), поскольку доброкачественные по гистологической структуре менингиома и глиома мало восприимчивы к облучению и другим видам терапии. Выбор метода лечения или их комбинации определяют зрительные функции глаза, распространение опухоли за пределы орбиты, поражение склерального кольца и интраокулярное распространение. Хирургическое вмешательство при опухолях ЗН может носить как диагностический (эксплораторная орбитотомия с биопсией), так и лечебный характер (радикальное удаление опухоли с резекцией ЗН). При проведении эксплораторной орбитотомии одновременно с взятием биоптата производится декомпрессия ЗН, что в ряде случаев позволяет на некоторое время остановить снижение остроты зрения у пациента [12, 18, 21]. Радикальное хирургическое вмешательство сопряжено с полным исчезновением зрения на пораженной стороне и постепенным развитием субатрофии глаза, которая в некоторых случаях приводит к последующей энуклеации.

Развитие и совершенствование методов лучевой терапии (дистанционная гамма-терапия — ДГТ и стереотаксическая радиотерапия — СРТ) и химиотерапии позволили изменить подход к лечению опухолей ЗН. Одновременно существует и другое мнение — достаточно только наблюдать за пациентом

[6, 9, 11, 13, 15, 19, 20]. В последние три десятилетия в мировой практике широко применяется лучевая терапия, которая позволяет остановить рост опухоли, сохранить зрение или глаз как орган при изначальном отсутствии зрения [4]. В медицинских центрах Северной Америки и стран Западной Европы наибольшее распространение получил метод СРТ. В России в настоящее время используют ДГТ, позволяющую приостановить рост опухолей ЗН. В единичных публикациях оценивают результаты лечения небольших групп больных с длительностью наблюдения до 2 лет [6, 8, 14, 22].

**ЦЕЛЬ** работы — оценить отдаленные результаты различных методов лечения глиом и менингиом ЗН.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2000 по 2009 г. в отделении офтальмоонкологии и радиологии Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца проведено лечение 67 пациентов с опухолями ЗН. Наряду с рутинным офтальмологическим обследованием, включающим визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, проведена компьютерная периметрия (КП) и экзофтальмометрия. КП проводили пациентам в возрасте старше 10 лет при сохраненных зрительных функциях на пораженной и противоположной стороне. В обязательный алгоритм обследования включены компьютерная томография орбит (КТ) в двух проекциях (фронтальной и аксиальной). Показанием к рентгенографии каналов ЗН являлось расположение опухоли у вершины орбиты для исключения ее роста в канал ЗН. При подтверждении диагноза опухоли ЗН без распространения за пределы орбиты больным выполняли орбитотомию для гистологической верификации опухоли. Хирургическое лечение проведено 58 пациентам (86,6%). Полученный при операции материал направляли на патогистологическое исследование. В зависимости от гистологической структуры опухоли ЗН пациенты были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу включены 44 пациента (30 женского и 14 мужского пола) в возрасте от 3 до 67 лет (в среднем  $38,5 \pm 18,7$  года) с менингиомой ЗН. 2-ю группу составили 14 пациентов (9 женского и 5 мужского пола) в возрасте от 2 до 37 лет (в среднем  $14,2 \pm 12,2$  года) с глиомой ЗН. Отдельно проанализированы 9 пациентов с опухолью ЗН, которым диагноз был установлен на основании данных клинико-инструментального обследования, но не была проведена гистологическая верификация опухоли. У 22 больных с менингиомой и 3 больных с глиомой проведена ДГТ в дозе от 30 до 60 Гр. Динамическое наблюдение за больными после лечения проводили каждые 6 мес, обследование включало полный офтальмологический осмотр, КТ орбит (1 раз в год). Отдаленные результаты лечения опухолей ЗН прослежены у 36 пациентов. Срок наблюдения — от 1 года до 10 лет (в среднем  $3,9 \pm 2,7$  года).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За 10-летний период обследованы 67 больных с опухолями ЗН, что составило 6,71% от всех гистологически верифицированных доброкачественных опухолей орбиты, леченных в отделении офтальмоонкологии и радиологии. Гистологическое подтверждение опухоли ЗН получено в 58 случаях: менингиома (75,9%) и глиома (24,1%). Подобное соотношение числа глиом и менингиом согласуется с результатами других исследователей [1, 2, 6, 7, 11, 13, 16, 18, 22].

Известно, что менингиомы ЗН чаще встречаются у женщин [1, 2, 7, 16]. В наших наблюдениях в 1-й группе преобладали женщины (М:Ж=1:2,1), во 2-й группе существенных различий по гендерному признаку не выявлено.

Менингиомы ЗН чаще диагностируются у людей старшего возраста [1, 2, 6, 7, 11, 16, 18, 22]. В 1-й группе наблюдали 34 взрослых в возрасте от 19 до 67 лет (в среднем  $46,8 \pm 11,7$  года) и 10 детей от 3 до 16 лет (в среднем  $10,2 \pm 4,8$  года).

Глиомы ЗН встречаются преимущественно в детском возрасте. Однако в последнее время появляются публикации о глиомах ЗН в старших возрастных группах [1, 2, 5, 17]. 2-ю группу составили 10 пациентов в возрасте от 2 до 15 лет (в среднем  $7,3 \pm 4,4$  года) и 4 взрослых (26, 28, 35 и 37 лет).

Менингиома исходит из оболочек ЗН, поэтому в клинической картине отмечают нарушение периферического зрения с постепенным снижением центрального. В начале заболевания на фоне стойкого сужения поля зрения (концентричного или асимметричного) ухудшение центрального зрения носит интермиттирующий характер. Стойкая утрата зрительных функций наступает поздно, когда развивается атрофия ЗН. В зависимости от типа менингиомы (субдуральной или эксцентричнорастущей) постепенно появляется экзофтальм. При субдуральной менингиоме экзофтальм чаще осевой, возникает спустя десятилетия после появления зрительных расстройств. При эксцентричнорастущей менингиоме зрительные функции сохраняются на высоком уровне достаточно долго, но экзофтальм выражен в большей степени, может быть осевым или со смещением. При офтальмоскопии диагностируют отек диска ЗН (ДЗН), а при очень длительном анамнезе на фоне отека ДЗН могут появляться кровоизлияния. При клиническом обследовании больных 1-й группы выявлено, что острота зрения на пораженной стороне у 20 пациентов (45,4%) составила от 0 до 0,1 при средней длительности анамнеза  $4,6 \pm 3,4$  года. При офтальмоскопии определяли признаки атрофии ЗН в 16 случаях, в других 4 случаях — признаки выраженного отека ДЗН. Средняя степень выстояния глаза из орбиты составила  $7 \pm 5,2$  мм. В 7 случаях (15,9%) зрительные функции находились в интервале от 0,2 до 0,6, средняя длительность анамнеза —  $5,0 \pm 4,2$  года. Во всех случаях на глазном дне отмечали начальные признаки постзастойной атрофии ЗН. Экзофтальм

в среднем соответствовал  $5,1 \pm 4,7$  мм. В 17 случаях (38,6%) острота зрения составляла 0,7–1,0 при средней степени экзофтальма  $3,7 \pm 1,9$  мм. Офтальмоскопическая картина характеризовалась начальными признаками отека ДЗН и стазом ретинальных вен. Длительность анамнеза в среднем составила  $2,2 \pm 2,2$  года. Полученные данные подтверждают мнение других авторов о прямой связи снижения остроты зрения и степени экзофтальма от длительности анамнеза [1, 2, 7, 16]. При проведении компьютерной периметрии отмечали сначала расширение слепого пятна вследствие отека ДЗН, появление абсолютных скотом на периферии, которые впоследствии увеличивались по площади (от сектора до концентрического сужения поля зрения).

Одним из ранних симптомов глиомы ЗН является снижение остроты зрения, позднее развивается экзофтальм. Во 2-й группе отмечено снижение остроты зрения (от 0 до 0,1) на пораженной стороне у 10 больных, у 4 пациентов острота зрения была от 0,2 до 1,0. В связи с тем что опухоль располагается в мышечной воронке, смещения глаза не наблюдается. В исследуемой группе экзофтальм со смещением наблюдали в 4 случаях. Во 2-й группе экзофтальм более 5 мм регистрировали у 4 больных, при этом длительность анамнеза превышала 3 года. При значительном экзофтальме возможно развитие изменений роговицы — от кератита до язвы роговицы. Мы наблюдали патологические изменения роговицы у 3 пациентов, степень экзофтальма у них составляла от 7 до 19 мм. В начале заболевания глазное дно может быть не изменено, затем развивается отек ДЗН. У 11 из 14 пациентов проведена оценка состояния глазного дна. Изменения носили следующий характер: ступенчатость границ ДЗН наблюдалась в 10 случаях, застойные явления в сосудах ДЗН — в 8 случаях,

проминенция ДЗН в стекловидное тело — в 6 случаях, атрофические изменения ДЗН — в 3 случаях. В остальных 3 случаях проведение офтальмоскопии не представлялось возможным в связи с изменениями роговицы. В 2 случаях имело место прорастание глиомы ЗН в область ДЗН.

При анализе полученных данных отмечено, что изменения ДЗН были взаимосвязаны со степенью снижения зрительных функций в обеих группах, а смещение глаза в орбите и степень экзофтальма определялись локализацией, типом роста и размерами обоих видов опухоли ЗН. Анализ результатов периметрии показал, что характер скотом соответствовал локализации поражения ЗН.

Ранее диагностика опухолей ЗН основывалась на клинической картине и рентгенографии орбиты. Внедрение в клиническую практику визуализирующих методов диагностики позволило расширить объем получаемой информации для планирования лечения. Тем не менее диагностика опухолей ЗН затруднена. В начальной стадии заболевания на КТ, особенно, когда ЗН увеличен незначительно, не всегда удается предположить его опухолевое поражение. В нашем исследовании КТ выявила следующие формы роста опухоли: узловую (рис. 1), веретенообразную (рис. 2), эксцентрическую (рис. 3) и смешанную (рис. 4). В 1-й группе чаще определяли узловую форму менингиомы — 15 больных (33,3%). Смешанную форму менингиомы диагностировали у 7 пациентов (15,6%), при этом длительность анамнеза заболевания составляла более 3 лет, а у 5 пациентов — более 7 лет.

У половины больных 2-й группы выявляли веретенообразное утолщение ЗН. Смешанная форма диагностирована в 5 случаях (длительность анамнеза у 4 пациентов более 5 лет, а у одного 2-летнего ребенка

диагностирована врожденная глиома ЗН). Проведенный анализ результатов КТ подтверждает мнение о формировании смешанной формы роста опухолей ЗН при длительном анамнезе [3, 5, 10, 11].

При интраорбитальном распространении и отсутствии предметного зрения производят простую или костнопластическую орбитотомию с резекцией пораженной части ЗН и сохранением глаза как косметического органа. Современные методы диагностики позволяют выявлять опухоли ЗН в стадии сохраненных зрительных функций, поэтому, естественно, перед хирургом возникает дилемма: проведение радикального удаления опухоли, которая неизбежно приведет к утрате зрения, или выбор более щадящего метода лечения,



Рис. 1. КТ узловой формы опухоли ЗН.



Рис. 2. КТ веретенообразной формы опухоли ЗН.

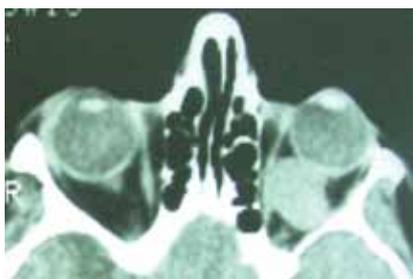


Рис. 3. КТ эксцентрической формы опухоли ЗН.



Рис. 4. КТ смешанной формы опухоли ЗН.

позволяющего достаточно долго сохранить зрение. В последние годы комбинация хирургического удаления и лучевой терапии является предпочтительной в лечении прогрессирующих опухолей ЗН. По мнению многих авторов [9, 11, 21], лучевая терапия остается значимой у больных с опухолями ЗН, поскольку большинство из них чувствительны к облучению.

В нашей клинике проведено радикальное удаление опухоли ЗН 23 больным (34,3%), из них у 14 больных была менингиома, у 9 — глиома. Чтобы попытаться сохранить зрение, орбитотомия с получением биоптата опухоли выполнена 35 больным, из них в 30 случаях подтверждена менингиома, в 5 — глиома.

В представленных группах хирургическое лечение имело следующий характер. В 1-й группе орбитотомия с биопсией опухоли ЗН проведена 30 пациентам, а радикальное ее удаление — в 14 случаях. Во 2-й группе орбитотомии с биопсией провели 5 пациентам, а полное удаление глиомы — 9 больным.

Отдаленные результаты лечения опухолей ЗН прослежены у 36 пациентов. Следует отметить, что в 23 случаях (55,1%) длительность наблюдения составила более 3 лет, а в 10 случаях (24,4%) — более 5 лет.

В 1-й группе отдаленные результаты удалось проследить у 29 больных. Из них 9 больным проведено радикальное удаление менингиомы, у 19 больных проведена лучевая терапия с целью стабилизации роста опухоли, лишь в 1 случае наружное облучение орбиты не проведено по социальным причинам. Безрецидивное течение при сроке наблюдения от 8 мес до 10 лет наблюдали у 7 больных, которым было проведено радикальное удаление опухоли с резекцией ЗН. Рецидив менингиомы выявлен у 2 больных через 3 года 9 мес (исходно — эксцентрично растущая менингиома) и 4,5 года (субдуральный рост менингиомы), в связи с чем в обоих случаях в дальнейшем проведена ДГТ (суммарная очаговая доза — 60 Гр). При динамическом наблюдении в течение 3,5 лет отрицательной динамики не было отмечено.

В 19 наблюдениях после гистологического подтверждения диагноза проведена ДГТ, суммарная очаговая доза (СОД) в среднем составила  $45,1 \pm 10,9$  Гр (от 30 Гр до 60 Гр). Динамический контроль с помощью КТ показал стабилизацию размеров менингиомы у 17 пациентов, экзофтальм в 15 наблюдениях был стабильным в течение всего срока наблюдения, в 2 случаях экзофтальм уменьшился на 2–3 мм. Кроме того, отмечено улучшение зрения на 0,1–0,3 у 6 пациентов. У 2 больных с узловатой формой менингиомы после проведения ДГТ (СОД 30 Гр) отмечен продолженный рост опухоли через 4 года.

У одного больного без наружного облучения орбит в течение 5 лет отмечались дальнейший рост опухоли, снижение остроты зрения и изменения полей зрения на парном глазу.

Во 2-й группе отдаленные результаты прослежены у 7 больных, в 1 случае пациенту проведено

комбинированное лечение (диагностическая орбитотомия с дальнейшей химиотерапией). У четырех из 6 пациентов выполнено радикальное удаление опухоли. В 3 случаях рецидив опухоли не выявлен в течение всего срока наблюдения (3 года). В 1 случае после удаления глиомы ЗН через 8 лет 9 мес диагностирован рецидив опухоли с распространением в канал ЗН. Другим 2 больным с веретенообразной глиомой после гистологического подтверждения диагноза проведено наружное облучение орбиты. В одном случае ДГТ (СОД 50 Гр) позволила добиться стабилизации размеров образования в течение 4 лет. В другом случае через 4 года 7 мес после ДГТ (СОД — 40 Гр) выявлен продолженный рост опухоли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашим данным, опухоли ЗН составляют 6,71% по сравнению с другими опухолями орбиты. Чаще встречаются менингиомы (менингиома: глиома=3,1:1) у женщин. Напротив, глиома ЗН — преимущественно опухоль детского возраста. Среди менингиом орбитальной локализации чаще встречаются узловатые формы, при глиомах — веретенообразные. Смешанная форма роста опухолей ЗН наблюдается при длительном анамнезе заболевания (более 3 лет). Анализ отдаленных результатов лечения опухолей ЗН показал эффективность ДГТ, особенно в случаях сохранения предметного зрения. ДГТ позволяет приостановить снижение остроты зрения, уменьшить степень выраженности экзофтальма. Оптимальной дозой при проведении ДГТ является СОД не менее 50 Гр. При отсутствии зрения рекомендуется проведение радикального хирургического лечения.

## Литература

1. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. М.: Медицина, 2008. С. 29–39.
2. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. М.: Медицина. 2002. С. 342–353.
3. Бровкина А.Ф., Вальский В.В. Возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике доброкачественных опухолей орбиты // Вестн. офтальмологии. 1987. №1. С. 29–32.
4. Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Соловьева Т.П., Жирякова Г.В. Возможности лучевой терапии менингиомы зрительного нерва // Вестн. офтальмологии. 2002. №5. С. 42–44.
5. Габиров Г.А., Соколова О.Н., Черкаев В.А. Клиника и диагностика глиом зрительного нерва у взрослых // Вестн. офтальмологии. 1980. Т. 105, №5. С. 40–44.
6. Кудрявцева П.А., Серова Н.К., Голанов А.В. и др. Стереотаксическая радиотерапия в лечении менингиом зрительного нерва: первые результаты // Актуальные вопросы нейроофтальмологии. М., 2012. С. 39–40.
7. Перцева В.А. Клиника и патологическая анатомия первичных опухолей зрительного нерва: Дисс... канд. мед. наук. М., 1949. С. 29–40.
8. Abouaf L., Girard N., Lefort T. et al. Standard-Fractionated Radiotherapy for Optic Nerve Sheath Meningioma: Visual Outcome Is Predicted by Mean Eye Dose // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012. V. 82, N 3. P. 1268–1277.
9. Adeberg S., Welzel T., Rieken S. et al. SE Prior surgical intervention and tumor size impact clinical outcome after precision radiotherapy for the treatment of optic nerve sheath meningiomas (ONSM) // Radiat Oncol. 2011. V. 6. P. 117–122.

10. Cantore W.A. Neural orbital tumors. // Curr Opin Ophthalmol. 2000. V. 11, N 5. P. 367–371.
11. Eddleman C.S., Liu J.K. Optic nerve sheath meningioma: current diagnosis and treatment // Neurosurg Focus. 2007. V. 23, N 5. E. 4.
12. Gündüz K., Catak E., Erden E. Optic nerve biopsy via a medial transconjunctival orbitotomy approach in the diagnosis of optic nerve and sheath tumors // Orbit. 2010. V. 29, N 4. P. 190–193.
13. Litre C.F., Colin P., Rousseaux P., Civit T. Optic nerve sheath meningiomas // Neurochirurgie 2010. V. 56, N 2–3. P. 132–136.
14. Liu J.K., Forman S., Hershewe G.L. et al. Optic nerve sheath meningiomas: visual improvement after stereotactic radiotherapy // Neurosurgery. 2002. V. 50, N 5. P. 950–955.
15. Liu J.K., Forman S., Moorthy C.R., Benzil D.L. Update on treatment modalities for optic nerve sheath meningiomas // Neurosurg Focus. 2003. V. 14, N 5. E. 7.
16. Miller N.R. New concepts in the diagnosis and management of optic nerve sheath meningioma // J Neuroophthalmol. 2006. V. 26, N 3. P. 200–208.
17. Rush J.A., Younge B.R., Campbell R.J., MacCarty C.S. Optic glioma. Long-term follow-up of 85 histopathologically verified cases // Ophthalmology. 1982. V. 89, N 11. P. 1213–1219.
18. Saeed P., Rootman J., Nugent R.A. et al. Optic nerve sheath meningiomas // Ophthalmology. 2003. V. 110, N 10. P. 2019–2030.
19. Schick U., Dott U., Hassler W. Surgical management of meningiomas involving the optic nerve sheath // J Neurosurg. 2004. V. 101, N 6. P. 951–959.
20. Schick U., Jung C., Hassler W.E. Primary optic nerve sheath meningiomas: a follow-up study. // Cen Eur Neurosurg. 2010. V. 71, N 3. P. 126–133.
21. Turbin R.E., Wladis E.J., Frohman L.P. et al. Role for surgery as adjuvant therapy in optic nerve sheath meningioma // Ophthal Plast Reconstr Surg. 2006. V. 22, N 4. P. 278–282.
22. Yüceer N., Erdogan A., Ziya H. Primary optic nerve sheath meningiomas. Report of seven cases (clinical neuroradiological, pathological and surgical considerations in seven cases) // J Neurosurg Sci. 1994. V. 38, N 3. P. 155–159.

---

## Optic Nerve Tumors Therapy: Late Results

S.V. Saakyan, O.G. Panteleeva, M.A. Shashlov

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia  
 maxim.shashlov@gmail.com

*Optic nerve tumors such as glioma or meningioma claim up to 9% of benign neoplasms of the orbit. In the absence of timely treatment, there is a risk that the tumor will spread along the optic nerve into the cranial cavity and further on to the fellow eye, which may lead to complete loss of vision and disability of the patient and even to his/or her death. We examined 67 patients with optic nerve tumors over a 10-year period. The late results of the treatment were followed in 36 patients and demonstrated a good effect of distant gamma therapy of optic nerve tumors with the total focal dose of no less than 50 gamma radiation units.*

**Key words:** Optic Nerve and Sheath Tumors, Optic Nerve Sheath Meningioma (ONSM), Optic Pathway Glioma, Distant Gamma Therapy.

*Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:69–73*

# Взаимосвязь межочулярной асимметрии корнеального гистерезиса и ирифрин-индуцированной анизокории в норме и при первичной глаукоме

В.В. Страхов, В.В. Алексеев, А.М. Аль-Мррани

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

С целью изучения взаимосвязи между межочулярной асимметрией биомеханических свойств роговицы и выраженностью ирифриновой анизокории в норме и у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) обследованы 113 пациентов (226 глаз): 78 пациентов с ПОУГ в возрасте от 40 до 80 лет и 35 здоровых лиц. Всем пациентам проводились тонометрия и измерение корнеального гистерезиса (КГ) с помощью Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert, США), пахиметрия, двукратное измерение диаметра зрачка: в естественных условиях и после закапывания адреномиметика ирифрина 2,5% (Promed). Выявлено снижение КГ у пациентов с ПОУГ (9,4 [8,1–10,8; 0,1; 9,3] мм рт.ст.) по сравнению с группой нормы (11,16 [10,0–12,3; 10,3; 10,9] мм рт.ст.), что может свидетельствовать о снижении биомеханических свойств роговицы при ПОУГ. При этом снижение происходит параллельно прогрессированию ПОУГ ( $p < 0,05$ ). Асимметрия КГ парных глаз у пациентов с ПОУГ существенно выше, чем у здоровых лиц — 1,83 [1,4–2,0; 0,60; 1,6] мм рт.ст. против 0,52 [0,3–0,75; 0,27; 0,5] мм рт.ст. Выявлено, что в группе ПОУГ между величиной медикаментозного мидриаза и величиной КГ имеются положительная корреляционная связь ( $R=0,39$ ), а также прямая зависимость межочулярной асимметрии КГ и величины ирифрин-индуцированной анизокории ( $R=0,43$ ). В здоровой популяции не выявлено корреляции данных показателей. Полученные результаты показывают, что нарушение эластичности роговицы и радужки при ПОУГ носит единый универсальный характер в рамках общей потери эластичности тканей глазного яблока.

**Ключевые слова:** первичная глаукома, корнеальный гистерезис, роговица, межочулярная асимметрия, ширина зрачка, ригидность радужки, мидриаз, анизокория.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:74–78

Известно, что структура и функции здоровых парных глаз не тождественны их асимметрии в норме [1, 3, 16]. Так, асимметрия внутриглазного давления (ВГД) в норме не превышает 2 мм рт.ст. [12]. Асимметрия коэффициента легкости оттока между глазами в норме не более 0,14 мм<sup>3</sup>/мин [8, 18]. Асимметрия биоретинометрических показателей ДЗН колеблется от 5 до 10% [13, 14, 19]. Асимметрия толщины центральной зоны роговицы составляет от 1 до 19 мкм [2]. При двустороннем патологическом процессе асимметрия выходит за пределы физиологического уровня, что потенциально имеет диагностическое значение [7, 8, 10, 12, 17]. Асимметричность глаукомной клиники проявляется не только в уровне ВГД и поражении заднего отдела (истончение слоя нервных

волокон в перипапиллярной зоне, глаукоматозная атрофия зрительного нерва и т.д.), но и переднего отрезка глаза. Особенно это касается таких симптомов глаукомного поражения, как псевдоэксфолиация, разрушение пигментной каймы радужки, поражение структур угла передней камеры и др.

В последние годы все больше внимания уделяется взаимосвязи патогенеза глаукомы с потерей эластичности тканей глаза [4–6, 10, 11]. При оценке риска прогрессирования заболевания у конкретного пациента специалисты по глаукоме стали уделять особое внимание биомеханическим свойствам роговицы, определяемым с помощью анализатора биомеханических свойств глаза Ocular Response Analyzer ORA [4–6, 9]. Роговицу можно рассматривать как

вязко-эластичную структуру, а показателем ее биомеханических свойств служит корнеальный гистерезис (КГ). КГ — это индикатор вязкого затухания колебаний в роговице и ее способности абсорбировать и рассеивать энергию, который измеряется с помощью анализатора биомеханических свойств глаза ORA. Определение КГ при ПОУГ, несомненно, представляет огромный интерес, так как позволяет оценить биомеханический аспект патогенеза ПОУГ.

Вместе с тем, учитывая универсальность потери эластичности соединительной ткани глаза при ПОУГ, можно предположить, что фиксируемые с помощью ORA изменения биомеханики роговицы косвенно отражают состояние эластичности всех тканей глаза, в том числе радужки. Известно, что при глаукоме радужка становится ригидной, что заметно проявляется при попытке медикаментозного расширения зрачка у глаукомных больных [9]. Более того, учитывая асимметричность клинического течения первичной глаукомы, можно ожидать соответствующей асимметрии ригидности радужки, которая может проявляться в медикаментозной ирифрин-индуцированной анизокории.

**ЦЕЛЬЮ** нашей работы явилось исследование взаимосвязи межукулярной асимметрии биомеханических свойств роговицы и выраженности ирифриновой анизокории в норме и у пациентов с первичной глаукомой.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 113 пациентов (226 глаз). Группа наблюдения была представлена пациентами с ПОУГ (78 пациентов) в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст 63,8 [57–72; 70; 66] лет), при этом ВГД находилось в диапазоне от 10,4 до 23,5 мм рт.ст., в среднем 18,1 [14,4–20,8; 17,0; 16,0] мм рт.ст. Обследованы 39 пациентов (88 глаз) с I стадией, 22 пациента со II стадией (45 глаз) и 17 человек (21 глаз) с III стадией ПОУГ. Контрольную группу составили здоровые лица (35 человек, 70 глаз) в возрасте от 25 до 83 лет (средний возраст 52 [32–64; 54; 54,5] года) с нормальными значениями ВГД, без изменений в полях зрения или структурных признаков глаукомного поражения. Диагноз глаукомы был подтвержден с помощью стандартных методик.

**Таблица 1.** Величина корнеального гистерезиса (М, д.и.) при разных стадиях ПОУГ

Показатель	Норма	I стадия ПОУГ	II стадия ПОУГ	III стадия ПОУГ
ВГД, мм рт.ст.	14,9 (12,6–16,9)	17,8 (14,4–20,5)	18,5 (15,1–21,9)	18,9 (13,1–19,8)****
Толщина роговицы, мкм	534,7 (529–540)	525,2 (504,0–569,5)	532,2 (508,0–563,0)	519,5****
КГ, мм рт.ст.	11,28 (10,1–12,3)	9,6* (8,3–10,8)	9,5* (8,2–10,7)	8,68****

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$  при сравнении групп с нормой; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении групп пациентов с ПОУГ I стадии; \*\*\* —  $p < 0,05$  при сравнении групп пациентов с ПОУГ II стадии; \*\*\*\* —  $p > 0,05$  при сравнении групп пациентов.

Всем пациентам проводились тонометрия и измерение КГ с помощью ORA. Пахиметрия в центральной зоне роговицы проводилась трехкратно на ультразвуковом пахиметре SP-3000 (Tomey, Япония). Диаметр зрачка измерялся двукратно на аппарате Nidek RKT-7700: в естественных условиях и после закапывания адrenomиметика ирифрина 2,5% (Promed). Инстилляцию проводили дважды с интервалом 5 мин, повторное измерение диаметра зрачка осуществлялось через 45 мин после последнего закапывания препарата.

При обработке полученной в ходе исследования информации использовались методы описательной статистики: определение средних (М), доверительных интервалов, средних при величине ошибки  $\alpha$  менее 5% (нижняя граница — верхняя граница доверительного интервала,  $\alpha < 0,05$ , мода,  $M_o$ , медиана,  $Me$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Состояние КГ в норме и при ПОУГ.** КГ позволяет охарактеризовать биомеханику роговицы и оценивает ее способность восстанавливать свою форму после деформации. Важно, что величина КГ значимо не зависит от уровня ВГД только в здоровых глазах, а также у пациентов с глаукомой, у которых ВГД не превышает верхней границы нормы ( $< 20$  мм рт.ст.).

В ходе исследования величина КГ у здоровых пациентов, не имеющих офтальмогипертензии, в среднем составила 11,16 [10,0–12,3; 10,3; 10,9] мм рт.ст. Напротив, КГ у пациентов с ПОУГ был снижен, и в среднем его величина составила 9,4 [8,1–10,8; 0,1; 9,3] мм рт.ст. Это может свидетельствовать о снижении биомеханических свойств роговицы при ПОУГ.

В зависимости от стадии глаукомного поражения выявлено снижение КГ параллельно прогрессированию заболевания. У лиц с I стадией глаукомы величина КГ в среднем составила 9,6 [8,3–10,8] мм рт.ст., что значительно ( $p < 0,05$ ) отличалось от группы здоровых пациентов, КГ равнялся 11,16 [10,0–12,3; 10,3; 10,9] мм рт.ст. Это может говорить о снижении эластичности роговичной ткани уже при начальной стадии ПОУГ (табл. 1). Различия были наиболее выражены между I и последующими стадиями. В группе пациентов с ПОУГ II стадии КГ в среднем составил 9,5 (8,2–10,7) мм рт.ст., что незначительно отличалось от I стадии глаукомы, но достоверно отличалось ( $p < 0,05$ ) от нормы и III стадии ПОУГ. Наиболее выраженное его уменьшение зафиксировано при далекозашедшей глаукоме, при этом значение КГ составило 8,68 (7,0–10,6) мм рт.ст., различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) как с группой нормы, так и с пациентами с ПОУГ I и II стадий.

Снижение величины КГ в зависимости от стадии глаукомного поражения свидетельствует о прогрессирующем

**Таблица 2.** Величина межочулярной асимметрии КГ в норме и при ПОУГ (М, д.и.)

Показатели/группы	Норма	ПОУГ
КГ лучших глаз, мм рт.ст.	11,33 (10,3–12,5)	10,1 (9,6–10,9)
КГ худших глаз, мм рт.ст.	11,22 (10,1–12,3)	8,35 (7,9–8,9)
Величина межочулярной асимметрии КГ, мм рт.ст.	0,52 (0,3–0,75)*	1,83 (1,4–2,0)**

**Примечание.** \* —  $p > 0,05$  при сравнении КГ лучших и худших глаз в группе нормы;  
\*\* —  $p < 0,05$  при сравнении величины КГ лучших и худших глаз в группе ПОУГ.

**Таблица 3.** Величина КГ и ширина зрачка на фоне ирифрина 2,5% в норме и при ПОУГ

Показатели/группы	Норма, М (д.и.)	ПОУГ, М (д.и.)
Корнеальный гистерезис, мм рт.ст.	11,28 (10,1–12,3)	9,17 (8,45–10,15)*
Ширина зрачка на фоне ирифрина 2,5%, мм	7,79 (7,0–8,5)	6,59 (6,0–5,5)*

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$  при сравнении групп нормы и ПОУГ.

ухудшении эластичных свойств роговичной ткани глаза. При этом различия КГ при разных стадиях ПОУГ регистрировались при фактически одинаковом ВГД, что говорит об адекватности методики. Обращает на себя внимание также тот факт, что толщина роговицы во всех трех группах была практически одинаковой ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, выявленные нами изменения параметра, характеризующего биомеханические свойства роговицы (КГ), а именно его снижение при ПОУГ совпадает с результатами исследований других авторов [4–6, 9]. Однако, учитывая, что глаукома имеет асимметричный характер поражения, особую важность приобретает исследование степени выраженности асимметрии корнеального гистерезиса в парных глазах.

*Асимметрия величины корнеального гистерезиса парных глаз в норме и при ПОУГ.* Для выявления межочулярной асимметрии КГ у пациентов, не имеющих офтальмогипертензии, бралась разница величины КГ правого и левого глаза. В группе пациентов с ПОУГ значение межочулярной асимметрии отражало разницу значений КГ худшего и лучшего глаза, при этом худшим глазом был тот, степень глаукоматозного поражения которого была больше, а лучшим — соответственно, наоборот, с наименьшей выраженностью патологического процесса.

При исследовании КГ парных глаз в группе нормы было отмечено наличие асимметрии, однако ее величина у здоровых лиц была незначительной. В данной группе среднее значение асимметрии КГ парных глаз составило 0,52 [0,3–0,75; 0,27; 0,5] мм рт.ст., при этом у большинства лиц асимметрия показателя не превышала 1,0 мм рт.ст.

У глаукомных пациентов отмечена более значительная величина асимметрии КГ парных глаз, которая в большинстве случаев составила более 1,0 мм рт.ст. и в среднем равнялась 1,83 [1,4–2,0; 0,60; 1,6] мм рт.ст. Таким образом, у пациентов с ПОУГ значение асимметрии КГ парных глаз существенно выше, чем у здоровых лиц (табл. 2).

Почти трехкратное превышение асимметрии КГ парных глаз при глаукоме по сравнению с нормой указывает на то, что величина межочулярной асимметрии КГ более 1,0 мм рт.ст. может рассматриваться

как выход показателя за пределы индивидуальной физиологической нормы.

На основании выявленной значительной асимметрии КГ (более 1,0 мм) при ПОУГ мы считаем, что этот критерий может быть использован в ранней диагностике глаукомы.

*Взаимосвязь медикаментозного мидриаза и корнеального гистерезиса в норме и при ПОУГ.* Патологические изменения при глаукоме затрагивают весь глаз,

одной из мишеней патогенеза глаукомы являются роговица и радужная оболочка глаза. Известно, что при ПОУГ радужка подвергается дистрофическим изменениям, становится ригидной, реакция зрачка на медикаментозное воздействие вялая и даже существенно ограниченная. Поэтому мы провели исследование реакции зрачка у глаукомных пациентов на закапывание адреномиметика ирифрина 2,5% и установили, что по сравнению со здоровыми лицами у них ширина зрачка оказалась существенно меньше (табл. 3).

При анализе данных обследования пациентов нами выявлены статистически значимые изменения показателей, характеризующих их свойства (КГ и ширины зрачка). Эти изменения проявляются в сниженной реакции зрачка на действие адреномиметика (ригидность) и в снижении эластичных свойств роговицы у пациентов с ПОУГ.

Мы связываем возникновение ригидности зрачка при ПОУГ с нарушением эластичности радужки, поскольку считаем, что при ПОУГ происходят патологические изменения всех соединительнотканых структур глаза.

С целью оценки изменений, происходящих в радужной оболочке и роговице, изучена взаимосвязь медикаментозного мидриаза с помощью «ирифриновой пробы» и КГ.

Корреляционный анализ полученных данных показал, что имеется положительная прямая зависимость ширины зрачка, измеренного после закапывания ирифрина 2,5%, и величины КГ ( $R=0,39$ ). Статистически значимая взаимосвязь между шириной зрачка в естественных условиях и КГ также имеется, однако следует отметить, что степень положительной корреляционной связи здесь слабее ( $R=0,18$ ).

Обращает на себя внимание, что в здоровой популяции корреляционный показатель, отражающий взаимосвязь ширины зрачка до и после закапывания ирифрина 2,5% и величины КГ, не выходит на уровень статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Тем не менее существует простой и рациональный прием, позволяющий нивелировать значительный разброс перечисленных выше параметров. Он состоит в оценке взаимосвязи асимметрии параметров парных глаз, в данном случае асимметрии КГ

**Таблица 4.** Межокулярная асимметрия величины корнеального гистерезиса и ирифрин-индуцированной анизокории в норме и при ПОУГ

Показатели/группы	Норма, М (д.и.)	ПОУГ, М (д.и.)
Межокулярная асимметрия КГ, мм рт.ст.	0,52 (0,3–0,75)	1,83 (1,4–2,0)
Межокулярная ирифрин-индуцированная анизокория, мм	0,41 (0–0,5)*	1,4 (1–1,5)**

**Примечание.** \* —  $p > 0,05$  при сравнении показателей в группе нормы; \*\* —  $p > 0,05$  при сравнении показателей в группе ПОУГ.

и асимметрии медикаментозного мидриаза парных глаз, в норме и при ПОУГ. Действительно, мы установили, что у больных ПОУГ при закапывании ирифрина 2,5% в парных глазах выявляется межокулярная анизокория, наши исследования касались межокулярной асимметрии КГ и ирифрин-индуцированной анизокории (табл. 4).

В группе с ПОУГ выявлена статистически достоверная прямая зависимость межокулярной асимметрии величины КГ и величины межокулярной асимметрии ширины зрачка на фоне ирифрина 2,5% ( $R=0,43$ ). В здоровой популяции нами не выявлено корреляции данных показателей: асимметрия КГ и асимметрия ширины зрачка не выходит за пределы индивидуальной физиологической нормы в данной группе обследованных.

Результаты нашего исследования отражали абсолютное изменение ширины зрачка на воздействие адренергического препарата, при этом обследовались пациенты с исходно различной величиной зрачка, которая зависит не только от наличия или отсутствия глаукомного поражения, но и от особенностей индивидуальной вегетативной регуляции организма. Поэтому возникла необходимость во введении относительного показателя, отражающего изменение зрачка, не зависящее от исходной его величины.

Для этого мы ввели дополнительный показатель ( $qwe$ ) — кратность увеличения зрачка после

закапывания ирифрина 2,5%, который равен отношению диаметра зрачка после закапывания к диаметру зрачка до закапывания препарата:  $qwe = DZp / DZd$ .

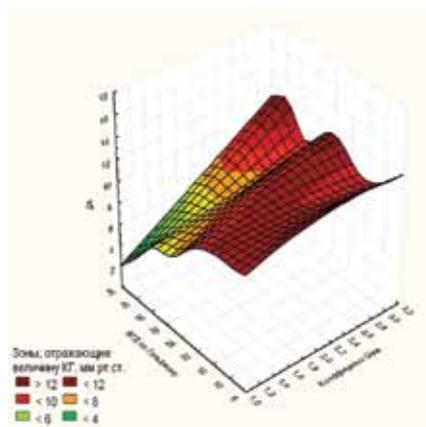
Нами выявлена прямая зависимость между данным коэффициентом ( $qwe$ ) и величиной КГ: чем

выше КГ, тем больше реакция зрачка на действие адреномиметика (рис. 1, 2). Данная зависимость наиболее выражена при компенсированном ВГД ( $R=0,35$ ), а в группе контроля такой зависимости не выявлено (рис. 3).

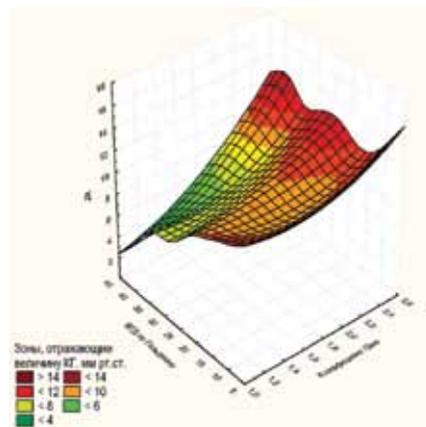
Таким образом, глаукомное поражение роговицы и радужной оболочки под действием патологического фактора имеет синхронный характер и общие патологические механизмы. Эти изменения проявляются в сниженной реакции зрачка на действие адреномиметика (ригидность) и в снижении эластичных свойств роговицы у пациентов с ПОУГ.

## ВЫВОДЫ

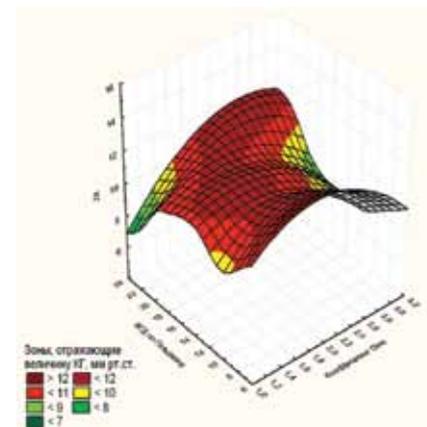
1. При ПОУГ происходит снижение величины КГ, что свидетельствует о прогрессирующем ухудшении эластичных свойств роговичной ткани глаза.
2. Установлена положительная прямая корреляционная связь между величиной медикаментозного мидриаза и КГ в группе ПОУГ.
3. Установлена положительная прямая корреляционная связь между межокулярной асимметрией КГ и ирифрин-индуцированной анизокорией при ПОУГ.
4. Нарушение эластичности роговицы и свойств радужки, в частности, величины медикаментозного мидриаза носят единый универсальный характер общей потери эластичности тканей глазного яблока.



**Рис. 1.** Соотношение величины КГ, внутриглазного давления по Гольдману и коэффициента  $qwe$  (соотношение диаметра зрачка до и после закапывания ирифрина 2,5%) для всей выборки в целом (контроль и ПОУГ). Цветовая градация отражает уровень КГ при данных значениях ВГД и  $qwe$ .



**Рис. 2.** Соотношение величины КГ, внутриглазного давления по Гольдману и коэффициента  $qwe$  (соотношение диаметра зрачка до и после закапывания ирифрина 2,5%) в группе с ПОУГ. Цветовая градация отражает уровень КГ при данных значениях ВГД и  $qwe$ .



**Рис. 3.** Соотношение величины КГ, внутриглазного давления по Гольдману и коэффициента  $qwe$  (соотношение диаметра зрачка до и после закапывания ирифрина 2,5%) в группе контроля. Цветовая градация отражает уровень КГ при данных значениях ВГД и  $qwe$ .

## Литература

1. *Абдулкадырова М.Ж., Якубова Л.В.* Особенности течения первичной открытоугольной глаукомы на парном глазу // Всероссийский научно-практический конгресс «Глаукома: проблемы и решения». Сб. науч. статей. 2004. М., 2004. С. 13–16.
2. *Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Бубнова И.А., Аветисов К.С.* Возможное влияние толщины роговицы на показатели внутриглазного давления // Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. М., 2007. С. 240–243.
3. *Алексеев В.В., Страхов В.В., Ярцев А.В. и др.* Структурные изменения сетчатки при первичной открытоугольной глаукоме по данным спектральной оптической когерентной томографии // «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ клуб Россия – 2009». Сб. науч. статей VII междунар. конф. М., 2009. С. 13–18.
4. *Егоров Е.А., Васина М.В.* Значение исследования биомеханических свойств роговой оболочки в оценке офтальмотонуса // Клиническая офтальмология. 2004. № 2. С. 25–26.
5. *Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Катаргина Л.А. и др.* Взаимосвязь корнеального гистерезиса и структурно-функциональных параметров зрительного нерва при разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы // Рос. офтальмол. журн. 2009. №3. С. 17–23.
6. *Иомдина Е.Н., Игнатъева Н.Ю., Данилов Н.А. и др.* Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме // Вестн. офтальмологии. 2011. №6. С. 10–14.
7. *Курешева Н.И.* Псевдоэксфолиативный синдром // Вестн. офтальмол. 2001. №3. С. 47–50.
8. *Нестеров А.П.* Основные принципы диагностики первичной открытоугольной глаукомы // Вестн. офтальмологии. 1998. №2. С. 3–6.
9. *Петров С.Ю., Бубнова И.А., Антонов А.А.* Двухнаправленная аппланационная тонометрия в комплексной диагностике глаукомы // Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. М., 2007. С. 289–293.
10. *Страхов В.В., Алексеев В.В.* Патогенез первичной глаукомы: «все или ничего» // Глаукома. 2009. № 2. С. 10–12.
11. *Страхов В.В., Алексеев В.В.* Сфигмометрический метод исследования ригидности глаза // Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. М., 2007. Т. 2. С. 293–299.
12. *Страхов В.В., Евграфова А.В., Корчагин Н.В.* Асимметрия тонометрических показателей парных глаз в норме, при офтальмогипертензии и при первичной глаукоме по данным динамической контурной тонометрии // «Глаукома и другие заболевания глаз»: Сб. трудов научно-практич. конф. офтальмологов Северо-Запада. С.-Петербург. 2008. С. 141–145.
13. *Страхов В.В., Ермакова А.В.* Состояние асимметрии биоретинометрических показателей парных глаз в норме и при первичной глаукоме // «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ клуб России – 2008»: Сб. науч. статей VI междунар. конф. М., 2008. С. 576–585.
14. *Страхов В.В., А.В. Ермакова, Н.В. Корчагин, Казанова С.Ю.* Асимметрия тонометрических, гемодинамических и биоретинометрических показателей парных глаз в норме и при первичной глаукоме // Глаукома. 2008. № 4. С. 11–16.
15. *Фокин В.П., Балалин С.В., Гуцин А.В., Щава А.И.* Новый метод дифференциальной тонометрии для исследования внутриглазного давления с учетом ригидности оболочек глаза // Современные методы диагностики и лечения заболеваний роговицы и склеры. М., 2007. С. 304–307.
16. *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.
17. *Cartwright M.J., Anderson D.R.* Correlation of asymmetric damage with asymmetric intraocular pressure in normal-tension glaucoma (low-tension glaucoma) // Arch. Ophthalmol. 1988. V. 106. P. 898–900.
18. *Crichton A., Drance S.M., Douglas G.R. et al.* Unequal intraocular pressure and its relation to asymmetric visual field defects in low-tension glaucoma // Ophthalmology. 1989. V. 96. P. 1312–1314.
19. *Strakhov V.V., Alekseev V.V., Ermakova A.V.* Asymmetry of the bioretinometry parameters of the twin eyes in normal state and in primary glaucoma // World Glaucoma Congress: Abstracts Book. 2009. P. 175–176.

## Interrelation between Interocular Corneal Hysteresis Asymmetry and Phenylephrine-Induced Anisocoria in Norm and Primary Glaucoma

V.V. Strakhov, V.V. Alekseev, A.M. Al-Mrrani

Yaroslavl State Medical Academy, Russia  
dr\_abdlgawi30@mail.ru

*The paper presents the results of a study into the relationship between interocular asymmetry of biomechanical properties of the cornea and the degree of phenylephrine-induced anisocoria in normal subjects and in patients with primary glaucoma. 113 subjects (226 eyes) were examined, including 78 patients aged 40 to 80 with glaucoma and 35 healthy individuals. All subjects had their IOP and CT measured on the Ocular Response Analyzer device (ORA, Reichert, USA). They also underwent pachymetry and had their pupil diameter measured twice: with no medication administered and after an instillation of irifrin 2.5% (Promed), an adrenomimetic drug. The study showed a reduction in corneal hysteresis (CH) of patients with POAG — 9.4 [8.1–10.8; 0.1; 9.3] mm Hg as compared with the norm — 11.16 [10.0–12.3; 10.3; 10.9] mm Hg, which may point to disordered biomechanical properties of the cornea in glaucoma. This reduction runs in parallel with the progression of POAG ( $p < 0.05$ ). CH asymmetry of the two eyes in patients with glaucoma was significantly higher than in healthy individuals — 1.83 [1.4–2.0; 0.60; 1.6] vs 0.52 [0.3–0.75; 0.27; 0.5] mm Hg. A positive correlation ( $R=0.39$ ) was found in the POAG group between the value of medicamentally induced mydriasis and CH. Besides, we revealed a direct dependence of interocular CH value and the level of irifrin induced anisocoria ( $R = 0.43$ ). In healthy population, no correlation between these parameters was found. The results indicate that disordered elasticity of the cornea and the iris in POAG are of an integrated and universal character within the total loss of elasticity of eyeball tissues.*

**Key words:** primary glaucoma, corneal hysteresis, cornea, interocular asymmetry, pupil width, iris rigidity, mydriasis, anisocoria.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:74–78

# AMADEUS II ZIEMER

(ШВЕЙЦАРИЯ)

Автоматический микрокератом

Микрокератом «три-в-одном»  
для проведения LASIK, epi-LASIK  
и кератопластики

Платформа AMADEUS поддерживает широкий спектр применения в хирургии роговицы:

- Персонализированный LASIK с настраиваемыми параметрами
- Поверхностная абляция (epi-LASIK)
- Лечебная послойная кератопластика
- Передняя поверхностная послойная кератопластика (Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty - SALK)
- Глубокая передняя послойная кератопластика (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty - DALK)
- Эндокератопластика и сквозная Lap-Joint (по типу «перевернутого гриба») кератопластика
- Эндотелиальная кератопластика (Descemet Stripping and Automated Endothelial Keratoplasty - DSEK)
- Коррекция посткератопластического астигматизма

Полный набор функций для максимально простого и комфортного использования:

- Технология “one - hand piece”
- Простота сборки наконечника из 4 частей со специальными направляющими сборки
- Непрерывный визуальный контроль положения лезвия и формируемого лоскута в течение всей процедуры
- Автоматическая корректировка текущего атмосферного давления
- Программируемое снижение вакуума на обратном ходе
- Поддержка голосовых команд и голосовые подсказки
- Встроенный резервный аккумулятор
- Вывод полного печатного отчета с данными о проведенной процедуре
- Титановый корпус рукоятки



ООО “ИННОВАМЕД”  
ИННОВАЦИОННЫЕ  
МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ  
эксклюзивный дистрибьютор

Россия, 117312, Москва,  
ул. Губкина, д.14, оф.38

Телефон / факс: +7 495 989-60-32  
[www.innovamed.ru/инновамед.рф](http://www.innovamed.ru/инновамед.рф)  
[www.femtoldv.ru/фемтоласик.рф](http://www.femtoldv.ru/фемтоласик.рф)

# Экспериментальные исследования влияния раствора атропина сульфата 1% на слезопродукцию у кроликов

В.В. Позднякова, Е.В. Яни, Д.И. Ибрагимова

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

*С целью создания экспериментальной модели синдрома «сухого глаза» (ССГ) проведены исследования показателей слезопродукции у кроликов и сравнительная оценка влияния инстилляций холиномиметика — 1% раствора атропина сульфата (опытная группа) 3 раза в день в течение 14 дней и физиологического раствора (контрольная группа) на показатели теста Ширмера. Показано, что длительное воздействие инстилляций 1% раствора атропина сульфата ведет к стойкому снижению слезопродукции и развитию признаков «сухого глаза», что является перспективным для дальнейшего создания экспериментальной модели ССГ.*

**Ключевые слова:** синдром «сухого глаза», атропина сульфат, слезопродукция.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:80–82

Синдром «сухого глаза» (ССГ) — сложное многофакторное патологическое состояние. Создание модели ССГ на животных является важной проблемой, решение которой позволило бы облегчить понимание механизмов развития заболевания и разработать в соответствии с этим оптимальные алгоритмы терапии [1, 2, 5, 6].

Экспериментальные исследования патофизиологических механизмов ССГ затрагивают как внутренние (иммунные, эндокринные, нейрональные), так и внешние факторы, участвующие в развитии данного состояния. Несмотря на то, что достигнуты некоторые успехи в моделировании этого патологического процесса у животных, на сегодняшний день доступны модели лишь с неполным или кратковременным развитием патологических изменений. Однако, по мнению многих авторов, ни одна из ныне существующих экспериментальных моделей не воспроизводит в полной мере клинические проявления и патогенез ССГ у человека [1, 9, 10].

С целью выяснения роли различных этиологических факторов в развитии ССГ была предпринята попытка воссоздания патологического процесса путем хирургического удаления главной слезной железы, а также создание механического препятствия мигательным движениям век с помощью блефаростата у кроликов [3, 5, 6].

Однако анализ данных литературы свидетельствует, что наиболее перспективным направлением является фармакологическое воздействие с блокадой выделения водного компонента добавочными слезными железами и дисфункцией прекорнеальной слезной пленки. В частности, имеется большое количество экспериментальных исследований, демонстрирующих острое токсическое влияние на структуры передней глазной поверхности высоких концентраций бензалкония хлорида (БАХ), наиболее часто применяемого в офтальмологии консерванта [5, 7]. Результаты этих исследований показывают, что изменения, вызываемые воздействием БАХ на глазную поверхность экспериментальных животных, аналогичны таковым при ССГ у человека [8, 11]. Другие исследования посвящены выявлению роли воспаления слезной железы, фармакологической блокаде мускариновых холинергических рецепторов в слезной железе, системному подкожному введению скополамина в сочетании с экологическим стрессовым воздействием [1, 3, 8–10]. Описывается также модель ССГ, вызванного инстилляциями атропина сульфата 1%, которая была разработана для оценки защитных свойств различных рецептур искусственных слез [4].

**ЦЕЛЬЮ** работы явилась модификация ранее предложенной модели, предусматривающая более

длительное воздействие атропина сульфата на глазную поверхность для стойкого снижения слезопродукции и индукции более выраженных изменений поверхности глаза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 20 кроликах (40 глаз) породы Шиншилла, разделенных на 2 группы по 10 кроликов (20 глаз). В 1-й группе проводились инстилляции 1% раствора атропина сульфата 3 раза в день, 2-я группа была контрольной, где 3 раза в день закапывался физиологический раствор.

Исследование показателей слезопродукции проводилось при помощи теста Ширмера до инстилляций и через 14 дней после них. Проводилась также биомикроскопия с использованием витальных красителей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве фармакологического препарата для инстилляций был выбран атропин — алкалоид, содержащийся в растениях семейства пасленовых, блокатор как центральных и периферических м-холинорецепторов, он препятствует стимулирующему действию ацетилхолина; уменьшает секрецию слезных, слюнных, желудочных, потовых и бронхиальных желез.

Следует отметить, что экспериментальные исследования проводились по модифицированной методике, в рамках которой сохранялась кратность инстилляций — 3 раза в день, но увеличилась длительность применения атропина сульфата до 14 дней. В отличие от используемой ранее модели [4] в нашем эксперименте применялось монодействие препарата без инстилляций слезозаместительных средств.

При стабильном снижении слезопродукции более 14 дней, подтвержденном клиническими проявлениями со стороны роговицы и снижением показателей пробы Ширмера, далее присоединялись препараты искусственной слезы. Отслеживались также сохраняющиеся клинические проявления в отдаленные сроки наблюдения: от 24 до 96 часов после прекращения инстилляций атропина сульфата.

Физиологический раствор был выбран в качестве препарата сравнения как интактный раствор, не способный образовывать стабильную слезную пленку (СП). В отличие от препаратов искусственной слезы, способных протезировать СП, инстилляцией физиологического раствора косвенным образом увеличивают ее водный слой, не влияя на слезопродукцию в целом и на стабильность СП.

Модификация модели, разработанной в 1999 г. [4], явилась показательной и высокоинформативной в отношении выраженности и стойкости клинических проявлений для проведения дальнейших экспериментальных исследований в рамках оценки возможностей терапии ССГ с использованием различных препаратов искусственной слезы.

**Таблица 1.** Показатели слезопродукции по Ширмер I до применения фармакологических препаратов

Число глаз	Показатели пробы Ширмера			
	5–10 мм	11–15 мм	16–20 мм	>21 мм
40	—	22	14	4

**Таблица 2.** Показатели слезопродукции по Ширмер I в разные сроки после прекращения закапывания 1% раствора атропина сульфата

Временные интервалы, ч	Группы	Показатели слезопродукции (проба Ширмера I)			
		5–10 мм	11–15 мм	16–20 мм	>21 мм
24	1-я	12	6	2	—
	2-я	—	14	6	—
48	1-я	12	6	2	—
	2-я	—	14	6	—
72	1-я	10	8	2	—
	2-я	—	12	8	—
96	1-я	6	10	4	—
	2-я	—	16	4	—

Показатели слезопродукции по Ширмеру до применения фармакологических препаратов (в здоровых глазах) представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 2, после инстилляций 1% раствора атропина 3 раза в день в течение 14 дней отмечается стойкое снижение слезопродукции (тест Ширмера I). У 3 кроликов при биомикроскопическом исследовании также обнаружены легкая эпителиопатия и окрашивание поверхности роговицы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют предположить, что длительное воздействие инстилляций 1% раствора атропина сульфата ведет к снижению слезопродукции и развитию признаков «сухого глаза», что является перспективным для дальнейшего создания экспериментальной модели ССГ.

### Литература

1. Майчук Д.Ю. Клинико-экспериментальное доказательство роли воспаления в патогенезе вторичного «сухого глаза» // Современные методы диагностики и лечения заболеваний слезных органов. Матер. научно-практ. конф. Сб. научн. статей. М., 2005. С. 209–215.
2. Barabino S., Dana M.R. Animal models of dry eye: a critical assessment of opportunities and limitations // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004. V. 45. P. 1641–1646.
3. Barabino S., Shen L., Chen L. et al. The controlled-environment chamber: a new mouse model of dry eye // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005. V. 46. P. 2766–2771.
4. Burgalassi S., Panichi L., Chetoni P. et al. Development of simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes // Ophthalmic res. 1999. V. 31. P. 229–235.
5. Chen Z.Y., Liang Q.F., Yu G.Y. Establishment of a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca // Cornea. 2011. V. 30, N 9. P. 1024–1029.
6. Dursun D., Wang M., Monroy D. et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002. V. 43. P. 632–638.
7. Fujihara T., Nagano T., Nakamura M. et al. Establishment of a rabbit short-term dry eye model // J Ocular Pharmacol. 1995. V. 11. P. 503–508.

8. *Gilbard J.P., Rossi J.K., Gray K.L.* A new rabbit model for keratoconjunctivitis sicca // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987. V. 28, N 2. P. 225–228.
9. *Labbe A., Pauly A., Liang H. et al.* Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study // *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006. V. 22. P. 267–278.
10. *Strong B., Farley W., Stern M.E. et al.* Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca // *Cornea.* 2005. V. 24. P. 80–85.
11. *Wensheng C., Zhiyuan L., Jiaoyue H. et al.* Corneal Alterations Induced by Topical Application of Benzalkonium Chloride in Rabbit // *PLoS One.* 2011. V. 6, N 10. e26103.

---

## The Impact of 1% Atropine Sulphate Solution on Tear Production in Rabbits: an Experimental Study

V.V. Pozdnyakova, E.V. Yani, D.I. Ibragimova

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

*The paper presents the results of a study into tear production in rabbits aimed at the creation of an experimental model of dry eye. The study involved a comparative evaluation of the impact produced on Schirmer test results by instillations of a cholinomimetic agent — a 1% atropine sulphate solution (the experimental group) — or saline solution (the control group) administered three times a day over a period of 14 days. As has been shown, long-term administration of atropine sulphate solution leads to a stable reduction of tear production and the development of dry eye symptoms, which justifies further development of the experimental model of dry eye in the chosen direction.*

**Key words:** dry eye syndrome, atropine sulphate, tear production.

*Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:80–82*

# Влияние трансплантации нейральных стволовых клеток на процессы регенерации сетчатки в эксперименте

Е.В. Ченцова<sup>1</sup>, Н.В. Пак<sup>1</sup>, М.В. Зуева<sup>1</sup>, И.В. Шапенко<sup>1</sup>, Р.А. Полтавцева<sup>3, 4</sup>, М.А. Александрова<sup>2</sup>, Г.Т. Сухих<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН, Москва

<sup>3</sup> Учреждение Российской академии наук «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Москва

<sup>4</sup> Федеральное государственное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

*Исследована эффективность трансплантации нейральных стволовых/прогениторных клеток (НСПК) при лазерном и каинатном повреждении сетчатки кроликов. Установлено, что трансплантация НСПК оказывает стимулирующее влияние на процессы репаративной регенерации в сетчатке при лазерной травме. На основе данных иммуногистохимического исследования показано, что трансплантированные в глаз НСПК способны выживать не менее месяца, мигрировать в область повреждения, при этом отдельные клетки сохраняют статус стволовых. Интравитреальное введение НСПК при каинатной ретинопатии оказывает положительное нейропротекторное влияние на функциональную активность сетчатки: начиная с 1-го дня эксперимента и в течение последующих 30 сут отмечены достоверно более высокие значения электроретинограммы (ЭРГ) и ритмической ЭРГ в глазах со стволовыми клетками по сравнению с парными глазами, что свидетельствует о более сохранной функции оп-биполярных клеток и мюллеровской глии.*

**Ключевые слова:** нейральные стволовые/прогениторные клетки, ксенотрансплантация, иммуногистохимия, каинатная ретинопатия, электроретинограмма.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:83–88

Поиск новых эффективных методов лечения патологии сетчатки чрезвычайно актуален для современной офтальмологии, поскольку нарушение структурной организации и функциональной активности сетчатки неизбежно приводит к безвозвратной потере зрения.

В последние два десятилетия для лечения ретиальной патологии активно изучается возможность использования стволовых клеток (СК), интерес к которым вызван кардинально изменившимися в настоящее время представлениями о пластичности нервной ткани взрослых млекопитающих и человека [7]. Современные исследования доказали, что СК, играющие важнейшую роль в эмбриональном и раннем постнатальном онтогенезе, сохраняются в определенных участках взрослой мозговой ткани. При асимметричном делении таких нейральных СК

(НСК) образуются прогениторные клетки-предшественники, дающие начало всем направлениям нейральной дифференциации (нейронам, глии) и способные поддерживать локальный нейрогенез в течение всей жизни [11, 23].

Неспецифические механизмы СК, интенсифицирующие процессы репарации и регенерации тканей, основаны на выделении СК различных факторов роста и ключевых метаболитов. Организующе-индуцирующая клеточная терапия направлена на активацию собственного продуктивного потенциала органов и тканей. Специфические механизмы подразумевают замену поврежденных клеток и компенсацию их функций.

Донорские СК при трансплантации способны идентифицировать очаг поражения, приобрести нужный фенотип и включиться в функциональный цикл

органа реципиента. Культуры НСК, как правило, содержат как собственно СК, так и прогениторные клетки, детерминированные на дифференцировку уже в определенный тип клеток, поэтому более правильным будет применение термина нейральные стволовые и прогениторные клетки (НСПК). В нервной системе благодаря высокой способности к миграции и встраиванию в различные области мозга реципиента, трансплантированные НСПК восполняют дефицитные специфические пулы нейронов и глиальных клеток [1, 2, 4, 8, 12, 13].

В офтальмологии терапевтический потенциал СК изучается на животных с наследственной ретинопатией, близкой к пигментной ретинопатии (различные модификации RCS крыс, *rd* мыши), используется также моделирование механического и ишемического поражения сетчатки. По данным зарубежных авторов, культивированные НСПК при их трансплантации в глаз грызунов (интравитреально или субретинально) сохраняют жизнеспособность в течение длительного времени (до 6 мес), мигрируют в поврежденные участки и дифференцируются в нейроны и глиальные клетки. Кроме того, трансплантированные клетки образуют синаптические связи с нейронами реципиента, а в отдельных случаях их формирующиеся отростки прорастают в зрительный нерв [14–16, 18, 20–22, 24, 25]. Однако остается неизученной проблема функционального состояния трансплантатов [17].

**ЦЕЛЬ** работы — изучить влияние трансплантации НСПК на процессы репарации и регенерации сетчатки, а также на ее функциональную активность в условиях экспериментального повреждения сетчатки.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве донорского материала использовали ткани переднего мозга 7–12-недельных эмбрионов человека, полученных в результате медицинского аборта. При культивировании получали стандартизированные культуры НСПК с определенными фенотипическими характеристиками. При иммуноцитохимическом анализе использовали следующие маркеры: антинестин человеческий (Chemicon 1:30), антикислый глиальный фибриллярный белок (GFAP) (DAKO, 1:250), антиβ-III-тубулин (Abcam 1:200), антивиментин (NeoMarkers 1:100), антинейрофиламенты 70 (Serotec 1:500). Перед закладкой на хранение культуры исследовали на стерильность, острую токсичность и пирогенность. Непосредственно перед трансплантацией суспензию клеток тщательно отмывали от культуральной среды, определяли количество жизнеспособных клеток и суспензировали в физиологическом растворе.

Исследования проведены на двух моделях экспериментального повреждения сетчатки: лазерного и токсического (каинатного).

Лазерное повреждение сетчатки кролика осуществлялось с помощью аргоновой лазерной уста-

новки. Коагуляты наносились в нижней половине глазного дна через грань 3-зеркальной линзы по 20 коагулятов на каждом экспериментальном глазу. Средняя мощность излучения составляла 400 мВт, длительность экспозиции — 0,1 с, диаметр пятна — 100 мкм. Ожог соответствовал коагуляту 3-й степени по классификации L'Esperance. На данной модели (10 кроликов) изучалась способность НСПК выживать, мигрировать и интегрироваться в сетчатку реципиента при трансплантации в супрахориоидальное пространство (СХП). После нанесения лазерного повреждения сетчатки в СХП обоих глаз трансплантировали НСПК в виде суспензии в дозе 500 тыс. — 1 млн клеток в 0,05 мл физиологического раствора с помощью микрошприца Hamilton. Для дальнейшей визуализации вводимых клеток в гистологических препаратах перед трансплантацией клетки окрашивали ядерным люминесцентным красителем бизбензимином (Hoechst 33342, «Sigma»).

Токсическая ретинопатия моделировалась интравитреальным введением каиновой кислоты («Sigma»). На данной модели проведены 2 серии экспериментов.

В I серии (15 кроликов, 30 глаз) после введения в стекловидное тело обоих глаз каиновой кислоты в правые глаза (опытная группа) интравитреально инъецировали НСПК в дозе 3 млн клеток в 0,1 мл физиологического раствора. В левые глаза (контрольная группа) таким же образом вводили 0,1 мл физиологического раствора.

В II серии (4 кролика, 8 глаз) НСПК трансплантировали интравитреально в той же дозе в правые глаза (опытная группа) через 5 дней после моделирования каинатной ретинопатии. В левые глаза вводили физиологический раствор в объеме 0,1 мл. В наших экспериментах резкое угнетение электрофизиологических показателей сетчатки наблюдалось на следующие сутки после введения каината. Проведение поздней трансплантации преследует цель изучения влияния НСПК на репаративные процессы и функциональную активность сетчатки на фоне ее выраженных изменений, что является клинически оправданным.

Клиническое наблюдение за состоянием глаз животных осуществляли с помощью фокального и бокового освещения для общего осмотра переднего отрезка глаз, биомикроскопии щелевой лампой «Carl Zeiss-Iena» и офтальмоскопии прямым офтальмоскопом «HEINE».

Электроретинографические исследования выполняли на приборе «Ретинограф» (Инфобиотек). Запись биопотенциалов осуществляли с помощью контактной линзы с смонтированным в нее активным электродом — серебряной проволокой с ватным фитильком, смоченным в физиологическом растворе. Референтным и заземляющим электродами служили тонкие подкожные иглы. С помощью сферического ганц-фельд стимулятора регистрировали ганц-фельд

электроретинограмму (ЭРГ) (0,25 Гц, 1 мкДж/см<sup>2</sup>), ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на частоту мельканий 12 и 32 Гц (0,36 мкДж/см<sup>2</sup>) и вычисляли глиальный индекс ( $K_r$ ) как отношение амплитуд b-волны ЭРГ к низкочастотной РЭРГ. Исследования выполняли до моделирования ретинопатии и введения СК и через 1, 3, 7, 20 и 30 сут после инъекций.

На модели лазерного повреждения сетчатки иммуногистохимическое исследование энуклеированных глаз кроликов проводили через 1, 5, 10, 20, 30 сут после лазеркоагуляции и подсадки НСПК. Глаза фиксировали 10% формалином на фосфатном буфере, затем подвергали стандартной гистологической обработке. Полутонкие срезы (1 мкм) окрашивали гематоксилин-эозином.

Для иммуногистохимического исследования материал фиксировали в 4% параформе на фосфатном буфере pH — 7,3, затем промывали в 30% сахарозе при 4°C. На криостате делали срезы толщиной 20 мкм и натягивали на стекла. По люминесцентному свечению клеток, окрашенных бизбензими́дом, отбирали срезы с трансплантированными клетками. Срезы окрашивали первичными антителами к ядрам клеток человека («Chemicon», 1:30) и нестину клеток человека («Chemicon», 1:20), затем обрабатывали раствором вторичных антител («Vector laboratories»), разведенных 1:200 в течение 1 ч. После 3-кратной промывки срезы просветляли 50% раствором глицерина в фосфатном буфере и исследовали в свете люминесценции на микроскопе «Orpton». Фоторегистрацию гистологического материала проводили цифровой камерой «Nikon 4500».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты иммуногистохимического исследования, проведенные на 1, 5, 10, 30-е сутки, показали, что в глазах всех экспериментальных животных находились трансплантаты культивированных НСПК человека. Положительная окраска препаратов с люминесцентным свечением клеток, окрашенных бизбензими́дом, антителами на ядра клеток человека (anti Human Nuclei) идентифицировала именно введенные клетки человека. Антитела на ядра человека

всегда четко выявляли введенные НСПК и служили удачным маркером для определения клеток человека в глазу кролика (рис. 1). Плотность распределения трансплантированных клеток уменьшалась с удалением от места введения (см. рис. 1, А). Клетки мигрировали по направлению к заднему полюсу глаза, достигая зоны лазерного повреждения уже на 10-й день после трансплантации. Трансплантированные клетки, иммунопозитивные к ядрам клеток человека, распределялись группами или единично (см. рис. 1, Б). Достигая поврежденных участков, клетки трансплантатов находились в хориоиде и в наружных и внутренних слоях сетчатки.

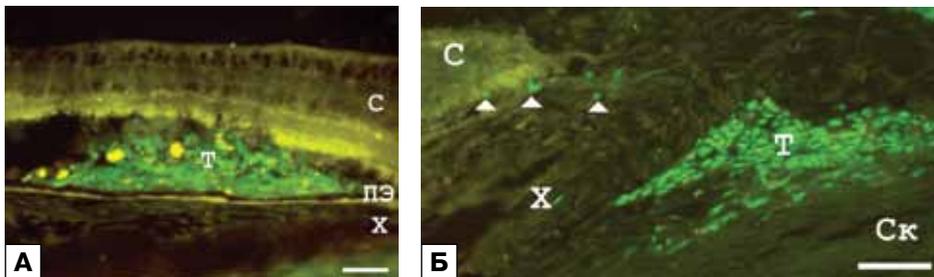
Двойная иммуногистохимическая окраска с использованием антител к ядрам клеток человека и нестину человека показала, что среди трансплантированных клеток сохраняются истинно СК. Отдельные положительно окрашенные на нестин клетки мигрировали от места введения по ткани хориоидеи и сетчатки.

Полученные данные свидетельствуют о способности трансплантированных клеток выживать в течение 30 сут и мигрировать в зону патологических изменений, сохраняя в отдельных случаях мультипотентный статус.

В офтальмологии СК вводят, как правило, субретинально или интравитреально. Однако известно, что хориоидея рыхло связана с подлежащей склерой посредством системы длинных и коротких соединительнотканых пластинок, которые легко разрушаются механическим путем. Следовательно, эта особенность анатомии СХП позволяет использовать различные биоматериалы для лечения заболеваний сетчатки. По нашему мнению, введение клеток в СХП глаза менее травматично для сетчатки, чем субретинальное и интравитреальное, кроме того, обеспечивается более свободная миграция трансплантированных клеток благодаря введению их в СХП. Движение клеток к заднему полюсу глаза в область лазерной травмы подтверждает необходимость наличия повреждения, «сигнала» для активизации СК.

Таким образом, трансплантация клеток в СХП глаза также возможна и предпочтительна в клинической практике.

При изучении эффектов трансплантации СК в глазное яблоко большое значение имеют определение характера их воздействий на структуры и функции сетчатки, а также объективная оценка функциональной состоятельности регенерируемых нейронов. Однако в многочисленных работах, публикуемых по проблеме СК, полностью отсутствуют электрофизиологические исследования в связи с трудностью



**Рис. 1.** НСПК, трансплантированные в супрахориоидальное пространство глаза кролика после лазерного повреждения. Окраска антителами на «Human Nuclei» (зеленый). С — сетчатка, ПЭ — пигментный эпителий, Х — хориоидея, Ск — склера, Т — трансплантат. А — НСПК в зоне введения, расположенные субретинально, на 5-е сутки после трансплантации, масштаб 50 мкм; Б — миграция НСПК из супрахориоидального пространства в зону повреждения: отдельные клетки (стрелки) и группа клеток (Т), масштаб 50 мкм.

их проведения на грызунах. В единичных работах зрительные функции изучали в психофизических, поведенческих экспериментах без использования объективных критериев оценки активности сенсорной ткани [17].

Для изучения функционального состояния сетчатки при трансплантации СК нами впервые на кроликах была создана модель токсического поражения сетчатой оболочки — каиновая ретинопатия. Каиновая кислота относится к возбуждающим аминокислотам и является прямым агонистом глутаматного рецептора. Введение данного токсина *in situ* приводит к избыточному накоплению внеклеточного глутамата, который в больших дозах обладает нейротоксическим эффектом, блокирует синаптическую передачу между фоторецепторами и биполярными клетками и вызывает апоптоз последних [10]. Использование данной модели ретинопатии оправдано с точки зрения возможности изучения влияния НСПК на функциональную активность сетчатки.

Электроретинографические исследования при развитии каиновой ретинопатии позволили выявить дистрофические изменения нейронов II порядка — ON-биполярных клеток — при сохранной функции нейронов I порядка — фоторецепторов, что подтверждает данные литературы [10]. Низкочастотная РЭРГ объективно отражает суммарную функцию нейронов внутреннего ядерного слоя и прежде всего ON-биполяров. Грубая редукция ее амплитуды при сохранной а-волне ЭРГ, отражающей функцию фоторецепторов, свидетельствует о дегенерации биполярных клеток.

Практически полное исчезновение b-волны ЭРГ, в генерации которой принимают участие не только биполярные, но и глиальные клетки, свидетельствовало о том, что наибольшее, а возможно, и первичное влияние каинов оказывает именно на нейроглию. Согласно данным фундаментальной патофизиологии [6, 9, 19], клетки Мюллера в нормальной зрелой сетчатке имеют большой мембранный потенциал и обладают потенциал-зависимой способностью регулировать уровень глутамин-синтетазы и удалять избыток глутамата из межклеточного пространства. Клетки Мюллера синтезируют и секретируют глутамин-синтетазу и обладают развитыми механизмами потребления глутамата из межклеточной среды и его инактивации.

Повреждение ретинальной ткани приводит к снижению их мембранного потенциала и редукции способности клеток Мюллера обеспечивать потенциал-зависимое поглощение глутамата из внеклеточного пространства, его инактивацию и рецикл, а следовательно, и генерацию b-волны ЭРГ. Исчезновение b-волны при каиновой ретинопатии отражает резкое угнетение клеток Мюллера, что, по-видимому, и является причиной нарушения их потенциал-зависимой функции регулирования уровня глутамин-синтетазы и осуществления рецикла глутамата.

Таким образом, полученные результаты дают основание говорить о значительном вовлечении в механизм развития каиновой ретинопатии и мюллеровской глии.

Данные электроретинографических исследований в дальнейших экспериментах показали, что наиболее полноценная функциональная реабилитация сетчатки имела место в опытной группе с ранним введением НСПК, что вполне ожидаемо и объяснимо, учитывая трансплантацию донорского материала на ранних этапах развития ретинопатии.

Нами установлено, что практически одновременное введение с нейротоксином НСПК препятствует проявлению каиновой ретинопатии, защищая клеточные типы сетчатки, которые подвергаются наибольшему изменению при инъекции каиновой кислоты. В контрольной группе у 53,3% кроликов в течение всего периода наблюдения b-волна либо полностью отсутствовала, либо была резко редуцированной, и регистрировался чистый РПП-компонент или «минус»-негативная ЭРГ: b-волна ниже изоэлектрической линии при сохранной а-волне. У 46,7% остальных генерировалась «плюс»-негативная ЭРГ: b-волна редуцирована, но выше изоэлектрической, удлиненной латентности.

В опытной группе через 1 сут наблюдалась небольшая по амплитуде  $55,0 \pm 14,7$  мкВ ( $M \pm m$ ) b-волна. Впоследствии ее амплитуда прогрессивно возрастала и к 30-му дню наблюдения составляла в среднем  $128,0 \pm 18,0$  мкВ (исходные значения —  $135,0 \pm 12,9$ ). Результаты исследований демонстрируют сохранение либо восстановление под воздействием стволовых клеток некоторых функций, присущих зрелым глиальным клеткам Мюллера, прежде всего поглощения, инактивации и рецикла глутамата и генерации b-волны ЭРГ.

Функциональная активность фоторецепторов, определяемая по величине а-волны ЭРГ, в обоих глазах оставалась практически одинаковой. В связи с этим полученные нами различия в динамике низкочастотной РЭРГ в контрольных и опытных глазах можно полностью объяснить различиями в функциональной реакции биполярных клеток. Повышение амплитуды РЭРГ в опытной группе до значений  $28,0 \pm 9,9$  мкВ на 30-й день наблюдения по сравнению с контрольной группой ( $6,5 \pm 3,6$  мкВ) можно рассматривать как отражение достоверно лучшей сохранности нейронов II порядка.

Известно, что мюллеровские клетки (МК) — высокоспециализированные глиальные элементы — помимо выполнения опорно-изолирующей функции, осуществляют активный транспорт метаболитов на разных уровнях сетчатки и участвуют наряду с биполярными клетками в светоиндуцированном генерировании b-волны ЭРГ [6]. Однако МК не воспринимают световой ритм с частотой свыше 2–4 Гц [3]. Поэтому, если при коротких одиночных стимулах b-волна отражает активность нейронов, опосредованную

**Таблица 1.** Динамика амплитуды волн ЭРГ и РЭРГ при моделировании каинатной ретинопатии ( $M \pm m$ ) (контрольная группа)

Показатели	До ретинопатии	Через 1 сут	Через 7–8 сут	Через 3 нед	Через 1 мес
а-волна ЭРГ	38,3±4,4	25,5±9,3	36,5±10,0	26,25±13,9	39,9±20,0
б-волна ЭРГ	140,0±16,7	0 и 15,5±9,9	0 и 49,0±15,4	0 и 57,0±9,6	0 и 49,5±11,0
$K_r$	2,3	3,9 и 0	9,6 и 0	4,1 и 0	7,6 и 0
РЭРГ 12 Гц	60,0±12,3	4,0±2,2	5,1±2,6	14,0±12,0	6,5±3,6
РЭРГ 32 Гц	12,3±2,5	0,7±1,2	2,0±1,3	2,0±0,9	1,2±1,0

**Таблица 2.** Динамика амплитуды волн ЭРГ и РЭРГ при моделировании каинатной ретинопатии и трансплантации НСПК ( $M \pm m$ ) (опытная группа)

Показатели	До ретинопатии	Через 1 сут	Через 7–8 сут	Через 3 нед	Через 1 мес
а-волна ЭРГ	28,5±5,4	22,3±7,7	21,7±6,9	31,8±16,2	6,8±3,4 и 32,0
б-волна ЭРГ	135,0±12,9	55,0±14,7	57,0±20,0	138,0±18,2	128,0±18,0 и 58,0
$K_r$	2,6	4,0	2,0	4,6	6,8 и 4,6
РЭРГ 12 Гц	52,3±8,8	13,7±8,7	28,8±11,0	29,9±10,0	28,0±9,9 и 8,5±2,0
РЭРГ 32 Гц	8,2±3,0	1,65±1,5	3,75±3,0	6,55±2,4	5,8±3,1

буферными свойствами глиальных клеток Мюллера, то при ритмической стимуляции МК не дают вклада в ретинальный ответ, и регистрируемая РЭРГ является чисто нейрональным потенциалом. Различия в природе генерации ЭРГ и РЭРГ позволяют выполнять косвенную оценку функционального состояния МК при сравнительном анализе этих биопотенциалов [5]. Параметром для определения функции МК является глиальный индекс ( $K_r$ ) — отношение амплитуды б-волны ЭРГ к амплитуде РЭРГ на мелькания 8–12 Гц. Анализ его изменений позволяет судить о функциональной и метаболической активности МК и всей системы нейрон-нейроглия в сетчатке.

Поскольку в большинстве случаев б-волна практически не регистрировалась или была резко сниженной во все сроки наблюдения, значения  $K_r$  следует рассматривать приближающимися к нулю, что является признаком значительного угнетения активности МК и развития пролиферативного глиоза сетчатки, что коррелирует с клиническими наблюдениями.

В тех случаях, когда  $K_r$  можно было рассчитать, динамика его значений отражала характерные изменения глио-нейрональных взаимодействий в сетчатке: в опыте с НСПК через 1 нед  $K_r$  снижался до 2 отн. ед., т.е. временно угнеталась активность МК, с последующим его возрастанием до супернормальных значений — 4,6 ед. Это возрастание  $K_r$  является косвенным подтверждением активизации функции МК и восстановления глио-нейрональных взаимодействий в сетчатке. В контрольных глазах с каинатной ретинопатией через 1 нед эксперимента обнаруживались либо резкое угнетение, либо резкая активизация метаболизма мюллеровской глии с возрастанием  $K_r$  до 8–10 ед. Подобное увеличение  $K_r$  отражает напряженность компенсаторно-приспособительных механизмов в сетчатке и при различных патологических процессах часто является свидетельством развития ишемии и гипоксии в сетчатке.

Результаты электрофизиологических исследований, проведенных на модели каинатной ретинопатии и трансплантации НСПК в ранние сроки, представлены в табл. 1 и 2.

В эксперименте с поздним введением НСПК — через 5 дней после моделирования ретинопатии, учитывая малое количество экспериментального материала, статистическая обработка результатов электрофизиологических исследований не проводилась, поэтому, анализируя полученные данные, мы пока не можем говорить об определенных закономерностях, однако можно выявить некоторые тенденции. Несмотря

на грубое поражение нейронов II и III порядка, развивающееся в течение 5 дней после введения каино-вой кислоты, в 2 случаях в опытных глазах имелись частичное восстановление б-волны ЭРГ и повышенные амплитуды низкочастотной РЭРГ, что говорит о некотором восстановлении функции палочковых bipolarов к 30-м суткам наблюдения. Возможно, объяснением данному явлению служат пролиферация и дифференцирование трансплантированных клеток, замещение ими погибших нейронов. Подобное предположение требует дальнейшего изучения с проведением иммуногистохимических исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя сказанное, можно утверждать, что культивированные нейральные стволовые/прогениторные клетки человека при их трансплантации в супрахориоидальное пространство глаза кролика сохраняют жизнеспособность в течение 30 сут без иммуносупрессии, мигрируют в область лазерного повреждения и располагаются в наружных и внутренних слоях поврежденной сетчатки. По данным электро-ретинографии, установлено положительное нейропротекторное влияние введенных интравитреально НСПК на функциональную активность мюллеровской глии, выживание биполярных клеток и на глио-нейрональные взаимодействия в сетчатке при моделировании токсической ретинопатии у кроликов.

### Литература

1. *Александрова М.А., Полтавцева Р.А., Марей М.В. и др.* Трансплантация культивированных нейральных прогениторных клеток человека в мозг крыс: миграция и дифференцировка // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2001. Т. 132, №10. С. 455–458.
2. *Александрова М.А., Ревущин А.В., Подгорный О.В. и др.* Трансплантация культивированных нейральных стволовых клеток плода человека в мозг крыс, подвергавшихся острой гипоксии // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2004. Т. 137, №3. С. 296–300.
3. *Бызов А.Л.* Потенциалы в глиальных клетках // Функции нейроглии / Под ред. Ройтбака А.И. Тбилиси: Мешинереба. 1979. С. 49–57.

4. Викторов И.В., Сухих Г.Т. Медико-биологические аспекты применения стволовых клеток // Вестник РАМН. 2002. №4. С. 24–30.
5. Зуева М.В. Клетки Мюллера: роль в нормальном функционировании сетчатки и патогенезе ретинальных заболеваний // Клиническая физиология зрения / Под ред. Шамшиновой А.М. и др. М.: НМФ МБН. 2002. С. 92–109.
6. Зуева М.В., Цапенко И.В. Клиническая электроретинография в оценке глиально-нейрональных взаимоотношений при ретинальной патологии // Сенсорные системы. 1992. №3. С. 58–63.
7. Сосунув А.А., Чельшев Ю.А., Маккаханн Г. и др. Нейрогенез в головном мозгу зрелых млекопитающих // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33. С. 17–28.
8. Abe K. Therapeutic potential of neurotrophic and neural stem cells against ischemic brain injury // Cerebr. Blood Flow Metab. 2000. V. 20. P. 1393–1408.
9. Bringmann A. et al. Role of glial K<sup>+</sup> channels in ontogeny and gliosis: a hypothesis based upon studies on Muller cells // Glia. 2000. V. 29, N 1. P. 35–44.
10. Chidlow G., Osborn N.N. Rat retinal ganglion cell loss caused by kainate, NMDA and ischemia correlates with a reduction in mRNA and protein of Thy-1 and neurofilament light // Brain Res. 2003. V. 963. P. 298–306.
11. England U., Bjorlund A., Wictorin K. Migration pattern and phenotypic differentiation of long-term expanded human neural progenitor cells after transplantation into the adult rat brain // Devel. Brain Res. 2002. V. 134. P. 123–141.
12. Gage F.H. Mammalian neural stem cells // Science. 2000. V. 287. P. 1433–1438.
13. Gray J.A., Grigoryan G., Virley D. et al. Conditionally immortalized, multipotential and multifunctional neural stem cell lines as an approach to clinical transplantation // Cell Transplant. 2000. V. 9. P. 153–168.
14. Hara A., Niwa M., Kunisada T. et al. Embryonic stem cells are capable of generating of neuronal network in the adult mouse retina // Brain Res. 2004. V. 999. P. 216–221.
15. Kicic A., Shen W.-J., Wilson A. S. et al. Differentiation of marrow stromal cells into photoreceptors in the rat eye // J. Neurosci. 2003. Abstracts. V. 23. P. 7742.
16. Kurimoto Y., Shibuki H., Kaneko Y. et al. Transplantation of adult rat hippocampus-derived neural stem cells into retina injured by transient ischemia // Neurosci. Lett. 2001. V. 306. P. 57–60.
17. Lund R.D., Ono S.J., Keegan D.J., Lawrence J.M. Retinal transplantation: progress and problems in clinical application // J. of Leukocyte Biology. 2003. V. 74. P. 151–160.
18. Nishida A., Takahashi M., Tanihara H. et al. Incorporation and differentiation of hippocampus-derived neural stem cells transplanted in injured adult rat retina // IOVS. 2000. V. 41. P. 4268–4274.
19. Reichenbach A., Germer A., Bringmann A. et al. Glial-neuronal interactions in retinal development // Development and Organization of the Retina / Ed. Chalupa L.M. and Finlay B.L. N.Y.: Plenum Press. 1998. P. 121–146.
20. Sakaguchi D.S., van Hoffelen S.J., Young M.J. Differentiation and morphological integration of neural progenitor cells transplanted into the developing mammalian eye // Annals of the New York Academy of Sciences. 2003. V. 995. P. 127–139.
21. Takahashi M., Palmer T.D., Takahashi J. et al. Widespread integration and survival of adult-derived neural progenitor cells in the developing optic retina // Mol. Cell Neurosci. 1998. V. 12. P. 340–348.
22. Van Hoffelen S.J., Young M.J., Shatos M.A. et al. Incorporation of murine brain progenitor cells into the developing mammalian retina // IOVS. 2003. V. 44. P. 4264–4234.
23. Whittemore S.R., Snyder E.Y. Physiological relevance and functional potential of central nervous system-derived cell lines // Mol. Neurobiol. 1996. V. 12. P. 13–38.
24. Young M. J., Ray J., Whiteley S. J. et al. Integration of transplanted neural progenitor cells into the retina of the dystrophic rat // IOVS. 1999. V. 40. P. 3846.
25. Young M. J., Ray J., Whiteley S. J. et al. Neuronal differentiation and morphological integration of hippocampal progenitor cells transplanted to the retina of immature and mature dystrophic rats // Mol. Cell Neurosci. 2000. V. 16. P. 197–205.

---

## The Impact of Experimental Transplantation of Neural Stem Cells on Retinal Repair

E.V. Chentsova<sup>1</sup>, N.V. Pak<sup>1</sup>, M.V. Zueva<sup>1</sup>, I.V. Tsapenko<sup>1</sup>, R.A. Poltavtseva<sup>3, 4</sup>, M.A. Aleksandrova<sup>2</sup>, G.T. Sukhikh<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia*

<sup>2</sup> *N.K. Koltsov Institute of Developmental Biology, RAS, Moscow, Russia*

<sup>3</sup> *Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, RAS, Moscow, Russia*

<sup>4</sup> *Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Moscow, Russia*  
 pakyma@mail.ru

*We investigated the efficacy of neural stem cells/progenitor cells (NSPC) transplantation in laser- and kainite-induced retinopathy in rabbits. We observed that neural stem/progenitor cells transplantation stimulates retinal regeneration after a laser damage. Immunohistochemical examinations showed that NSPC stay alive for at least one month and are capable to migrate to the lesion area while individual cells still remain stem cells. We injected NSPC into the vitreous space after kainite injuring the retina. A neuroprotective effect on retinal functional activity was achieved. ERG and FERG responses were significantly higher in the eyes with NSPC from the first to the 30th day of the experiment, which demonstrates even better bipolar cells and Muller cells function.*

**Key words:** neural stem cells/progenitor cells, xenotransplantation, immunohistochemical examination, kainite-induced retinopathy, electroretinogram.

*Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:83–88*

# Наш опыт применения препарата Ирифрин 2,5% в терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей

Т.Н. Воронцова, В.В. Бржеский, Заяни Набилъ

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России

*Проанализированы результаты лечения 39 детей (74 глаза) в возрасте от 8 до 18 лет с привычно-избыточным напряжением аккомодации: на фоне миопии слабой степени — 25 детей (48 глаз), средней степени — 7 (12 глаз), высокой степени — 3 (6 глаз); на фоне эметропии — 4 детей (8 глаз). Все дети получали 2,5% Ирифрин ежедневно на ночь в течение 1 мес. До начала терапии, через 2 нед лечения и после 1 мес применения препарата были проведены проксиметрия, реометрия, определение объема абсолютной аккомодации и резерва аккомодации по Дашевскому. Кроме того, некоторым детям была выполнена аккомодография (аккомодограф Righton Speed-K ver. MF-1, Япония). Систематическая терапия 2,5% Ирифрином привела к улучшению практически всех анализируемых параметров аккомодации: уже через 2 нед зафиксировано их увеличение, однако статистически значимая динамика отмечена к концу 1 мес инстилляций. Нормализация и улучшение параметров аккомодограммы отмечены в 75% случаев.*

**Ключевые слова:** аккомодация, фенилэфрин, дети.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:89–93

Медикаментозная терапия привычно-избыточного напряжения аккомодации (ПИНА) у детей широко используется в клинической практике. Она привлекательна тем, что может проводиться в домашних условиях, не требует частого посещения лечебного учреждения и при этом весьма эффективна [2–8]. В лечении рассматриваемого нарушения аккомодации чаще всего используются препараты двух групп: холинолитики и симпатомиметики. М-холинолитики — атропина сульфат 0,5 и 1%, циклопентолата гидрохлорид 1% (Цикломед), тропикамид 0,5 и 1% (Мидриацил 1%) — воздействуют на циркулярную и меридиональную порции волокон цилиарной мышцы — мышцы Мюллера и Брюкке, оказывая отчетливый циклоплегический эффект. Однако М-холинолитики приводят к парезу аккомодации для близи, их применение сопровождается затруднением чтения и письма на достаточно длительное время в зависимости от использованного препарата [6, 7]. Применение адреномиметиков лишено этих недостатков, среди них наибольшее

распространение получил фенилэфрина гидрохлорид (зарегистрирован в нашей стране под наименованиями Мезатон 1%, Ирифрин 2,5% и 10%).

Механизм действия симпатомиметиков на цилиарную мышцу до сих пор остается спорным [1]. Тем не менее в настоящее время существуют анатомические [10, 11, 13], физиологические [18] и фармакологические [19, 20] доказательства симпатической иннервации цилиарной мышцы. Многочисленными зарубежными исследователями описано действие фенилэфрина на работу цилиарной мышцы, влияющее на аккомодацию [13–17]. Н.М. Culbane и соавт. [9] зафиксировали улучшение профиля аккомодационного ответа (амплитуды аккомодации) у здоровых молодых людей под влиянием инстилляций 2,5% фенилэфрина гидрохлорида. Другими исследователями [12] доказано также воздействие 10% фенилэфрина гидрохлорида на положение ближайшей и дальнейшей точек ясного видения у здоровых добровольцев. Отечественные авторы описывают положительный практический опыт использования

2,5% [4, 5, 8] и 10% [2, 3] ирифрина в лечении различных нарушений аккомодации.

**ЦЕЛЬ** работы состояла в обобщении нашего опыта применения 2,5% Ирифрина при лечении детей с привычно-избыточным напряжением аккомодации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 39 детей (74 глаза) в возрасте от 8 до 18 лет (в среднем 12,1 года) с ПИНА — 14 (37,8%) мальчиков и 23 (62,2%) девочки.

У 35 детей (66 глаз) ПИНА развилось на фоне миопии: 25 детей (48 глаз) — слабой степени, у 7 (12 глаз) — средней и у 3 (6 глаз) — высокой степени. У 4 детей (8 глаз) ПИНА наблюдалось на фоне эмметропии.

Выраженность ПИНА оценивали по разнице клинической рефракции до и после экспресс-циклоплегии 1% раствором цикломеда, который закапывали дважды, с интервалом 10 мин. Рефракцию исследовали через 30–40 мин после первых инстилляций. Средняя величина выраженности ПИНА составила  $0,95 \pm 0,08$  дптр.

Все дети получали 2,5% Ирифрин ежедневно в течение 1 мес. При этом препарат им закапывали родители на ночь. До начала терапии ирифрином, через 2 нед лечения и после 1 мес применения препарата всем детям были выполнены однотипные исследования: проксиметрия, ремотометрия, определение объема абсолютной аккомодации и резерва аккомодации по Дашевскому. Кроме того, некоторым детям провели аккомодографию с помощью аккомодографа Righton Speed-K ver. MF-1 (Япония) с программным обеспечением.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Уже через 2 нед систематической терапии Ирифрином 2,5% у детей с эмметропией и миопией средней степени увеличилась острота зрения без коррекции (табл. 1). К концу 1 мес лечения статистически значимое повышение остроты зрения зафиксировано у детей всех анализируемых групп. Кроме того, у всех пациентов отмечена тенденция к повышению остроты зрения с максимальной коррекцией.

На фоне инстилляций 2,5% Ирифрина уже через 2 нед у всех детей выявлено уменьшение выраженности ПИНА (табл. 2), однако достоверное снижение напряжения аккомодации установлено только через 1 мес регулярно проводимой терапии ( $p < 0,01$ ).

Кроме того, в результате лечения 2,5% Ирифрином во всех группах детей отмечено статистически значимое ( $p < 0,01$ ) приближение к глазу ближайшей точки ясного видения и отдаление от него дальнейшей точки (табл. 3). По окончании месячного курса терапии динамика анализируемых показателей была значительно более выраженной.

Терапия 2,5% Ирифрином привела к существенному изменению таких показателей работы цилиарной мышцы, как объем абсолютной аккомодации и резерв аккомодации по Дашевскому. Следует отметить, что уже через 2 нед терапии нами было зафиксировано увеличение этих параметров. Однако статистически значимая динамика ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ) отмечена к концу 1 мес инстилляций (табл. 4).

На фоне терапии Ирифрином 2,5% полностью исчезли жалобы детей с ПИНА на ощущение диплопии, связанное со зрительной нагрузкой. Такие астенопические явления, как затуманивание зрения,

**Таблица 1.** Динамика остроты зрения ( $M \pm m$ ) у детей с ПИНА на фоне лечения 2,5% Ирифрином в зависимости от их клинической рефракции

Клиническая рефракция	Число глаз	Острота зрения без коррекции					Острота зрения с максимальной коррекцией				
		исходные данные	2 нед терапии	p*	1 мес терапии	p*	исходные данные	2 нед терапии	p*	1 мес терапии	p*
Миопия слабой степени	48	$0,35 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,08$	$>0,05$	$0,48 \pm 0,05$	$<0,05$	$0,99 \pm 0,004$	$1,0 \pm 0,0$	$<0,05$	$1,0 \pm 0,0$	$>0,05$
Миопия средней степени	12	$0,11 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,01$	$<0,05$	$0,21 \pm 0,03$	$<0,05$	$0,94 \pm 0,04$	$0,98 \pm 0,01$	$>0,05$	$1,0 \pm 0,0$	$>0,05$
Миопия высокой степени	6	$0,05 \pm 0,008$	$0,07 \pm 0,01$	$>0,05$	$0,08 \pm 0,006$	$<0,05$	$0,98 \pm 0,01$	$0,99 \pm 0,01$	$>0,05$	$1,0 \pm 0,0$	$<0,05$
Эмметропия	8	$0,51 \pm 0,06$	$0,69 \pm 0,04$	$<0,05$	$0,82 \pm 0,07$	$<0,05$	$1,0 \pm 0,0$	$1,0 \pm 0,0$	$>0,05$	$1,0 \pm 0,0$	$>0,05$
Все пациенты	74	$0,30 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,08$	$>0,05$	$0,44 \pm 0,04$	$<0,01$	$0,98 \pm 0,01$	$0,99 \pm 0,08$	$>0,05$	$1,0 \pm 0,0$	$<0,01$

**Примечание.** \* — различие оценено по сравнению с исходными значениями параметра.

**Таблица 2.** Динамика выраженности ПИНА ( $M \pm m$ ) у детей с различной клинической рефракцией на фоне лечения 2,5% Ирифрином

Клиническая рефракция	Число глаз	Выраженность напряжения аккомодации, дптр				
		исходные данные	2 нед терапии	p*	1 мес терапии	p*
Миопия слабой степени	48	$0,75 \pm 0,08$	$0,63 \pm 0,06$	$>0,05$	$0,50 \pm 0,03$	$<0,01$
Миопия средней степени	12	$1,04 \pm 0,15$	$0,90 \pm 0,18$	$>0,05$	$0,78 \pm 0,14$	$>0,05$
Миопия высокой степени	6	$0,54 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,09$	$>0,05$	$0,29 \pm 0,08$	$<0,05$
Эмметропия	8	$0,95 \pm 0,28$	$0,86 \pm 0,18$	$>0,05$	$0,71 \pm 0,15$	$>0,05$
Все пациенты	74	$0,80 \pm 0,07$	$0,67 \pm 0,10$	$>0,05$	$0,55 \pm 0,04$	$<0,01$

**Примечание.** \* — различие оценено по сравнению с исходными значениями параметра.

**Таблица 3.** Динамика положения ближайшей и дальнейшей точек ясного видения ( $M \pm m$ ) у детей с ПИНА на фоне лечения 2,5% Ирифрином в зависимости от их клинической рефракции

Клиническая рефракция	Число глаз	Ближайшая точка ясного видения, см					Дальнейшая точка ясного видения, см				
		исходные данные	2 нед терапии	p*	1 мес терапии	p*	исходные данные	2 нед терапии	p*	1 мес терапии	p*
Миопия слабой степени	48	9,75±0,25	9,08±0,23	<0,05	8,80±0,20	<0,01	46,63±5,72	62,33±6,98	>0,05	75,18±6,59	<0,01
Миопия средней степени	12	9,50±0,27	9,05±0,30	>0,05	8,58±0,32	<0,05	23,16±3,48	35,36±9,24	>0,05	41,63±12,56	>0,05
Миопия высокой степени	6	9,08±0,21	8,68±0,23	>0,05	8,36±0,20	<0,05	13,51±0,37	14,05±0,39	>0,05	14,18±0,42	>0,05
Эмметропия	8	10,50±0,23	10,08±0,29	>0,05	9,72±0,21	<0,05	∞	∞	∞	∞	∞
Все пациенты	74	9,73±0,23	9,17±0,25	>0,05	8,82±0,22	<0,01	39,35±4,01	53,03±6,88	>0,05	63,53±7,52	<0,01

**Примечание.** \* — различие оценено по сравнению с исходными значениями параметра.

**Таблица 4.** Динамика некоторых параметров абсолютной аккомодации ( $M \pm m$ ) у детей с ПИНА на фоне лечения 2,5% Ирифрином

Клиническая рефракция	n	Объем абсолютной аккомодации, дптр					Положительная часть абсолютной аккомодации (резерв аккомодации по Дашевскому, дптр)				
		исходные данные	2 нед терапии	p*	1 мес терапии	p*	исходные данные	2 нед терапии	p*	1 мес терапии	p*
Миопия слабой степени	48	7,31±0,22	7,88±0,21	>0,05	8,24±0,14	<0,001	3,31±0,48	3,66±0,55	>0,05	4,01±0,62	>0,05
Миопия средней степени	12	6,51±0,55	6,95±0,61	>0,05	7,28±0,58	>0,05	2,85±0,53	3,22±0,50	>0,05	3,41±0,41	>0,05
Миопия высокой степени	6	4,27±0,22	4,91±0,26	>0,05	5,38±0,25	<0,05	3,66±0,61	4,03±0,68	>0,05	4,28±0,55	>0,05
Эмметропия	8	7,65±0,61	8,01±0,68	>0,05	8,36±0,60	>0,05	4,05±0,64	4,58±0,53	>0,05	4,88±0,49	>0,05
Все пациенты	74	6,97±0,22	7,50±0,24	>0,05	7,86±0,21	<0,01	3,34±0,24	3,72±0,29	>0,05	4,02±0,25	<0,05

**Примечание.** \* — различие оценено по сравнению с исходными значениями параметра.

**Таблица 5.** Динамика частоты выявления клинических признаков аккомодативной астенопии у детей с ПИНА (n=37) на фоне лечения 2,5% Ирифрином

Симптомы астенопии	Исходные данные		14-й день лечения		30-й день лечения	
	n	%	n	%	n	%
Чувство тяжести в глазах при зрительной нагрузке	21	56,7	8	21,6	6	16,2
Головные боли, головокружения при зрительной нагрузке	11	29,7	4	13,5	3	8,1
Ощущение диплопии при зрительной нагрузке	2	5,4	1	2,7	0	0
Чувство «песка» и жжения в глазах при зрительной нагрузке	25	67,5	10	27,0	8	21,6
Затуманивание зрения при зрительной нагрузке	27	72,9	8	21,6	5	13,5
Покраснение глаз при зрительной нагрузке	26	70,2	9	24,3	7	18,9

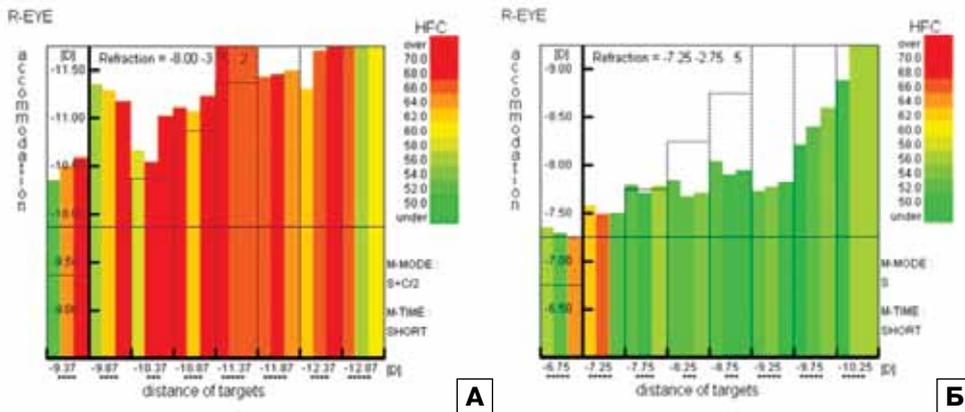
**Таблица 6.** Динамика характера аккомодограммы детей с ПИНА на фоне лечения 2,5% Ирифрином

Характер аккомодограммы	До лечения		После лечения					
	число глаз	%	нормализация		улучшение		без динамики	
			число глаз	%	число глаз	%	число глаз	%
Норма	2	12,5	—	—	—	—	2	12,5
ПИНА	4	25,0	2	12,5	2	12,5	—	—
Слабость аккомодации	4	25,0	—	—	2	12,5	2	12,5
Неустойчивость аккомодации	6	37,5	—	—	4	25,0	2	12,5
Всего	16	100,0	2	12,5	8	50,0	6	37,5

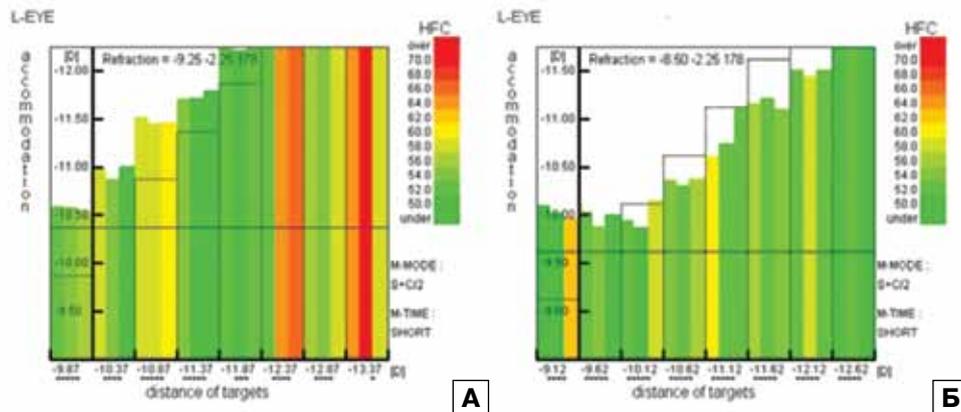
чувство тяжести в глазах, покраснение глаз, возникающие при интенсивной зрительной работе, стали встречаться в 4–5 раз реже. Остальные жалобы стали значительно менее выраженными и встречались реже (табл. 5).

По результатам компьютерной аккомодографии у детей с ПИНА отмечены различные варианты аккомодограмм: на 37,5% глазах зафиксирована

аккомодограмма, характерная для неустойчивости аккомодации, на 25% — для ПИНА, на 25% — для слабости аккомодации. Только в 12,5% случаев аккомодограмма оказалась нормальной. После проведения терапии 2,5% Ирифрином аккомодограмма полностью нормализовалась на 25% глаз, на 50,0% глаз ее параметры приблизились к норме, а на 25,0% — остались без динамики (табл. 6).



**Рис. 1.** Аккомодограмма правого глаза пациента Д., 15 лет, с привычно-избыточным напряжением аккомодации до (А) и после (Б) проведения курса лечения 2,5% Ирифрином.



**Рис. 2.** Аккомодограмма левого глаза пациента Д., 15 лет, с привычно-избыточным напряжением аккомодации до (А) и после (Б) проведения курса лечения 2,5% Ирифрином.

На рис. 1 и 2 представлена динамика аккомодограммы пациента Д. до и после курса терапии 2,5% Ирифрином. В результате проведенного лечения аккомодограмма пациента приобрела более устойчивый характер, плавный нарастающий ход. Если до терапии величина аккомодационного ответа значительно превышала аккомодационный стимул, то после курса инстилляций 2,5% Ирифрина стала ему соответствовать. В норме цветовая гамма аккомодограммы должна быть представлена преимущественно зеленым цветом с единичными вкраплениями желтого. Хорошо заметно, что до лечения, особенно на правом глазу (см. рис. 1), в аккомодограмме преобладал оранжево-красный цвет (высокочастотный компонент микрофлюктуаций цилиарной мышцы), который свидетельствует о патологическом ее функционировании. После курса инстилляций 2,5% Ирифрина частотные характеристики нормализовались, а признаки утомляемости цилиарной мышцы купировались.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ежедневные инстилляций 2,5% Ирифрина на протяжении 1 мес оказались эффективными в лечении детей с ПИНА. На фоне лечения отмечены положительная динамика основных параметров аккомодации, а также тенденция к купированию большинства клинических признаков аккомодативной астенопии.

## Литература

1. Александрова Ж.Л., Сомов Е.Е. Еще раз о фармакологическом действии препарата ирифрин // Роль и место фармакотерапии в современной офтальмологической практике. СПб, 2009. С. 15–16.
2. Бржеский В.В., Воронцова Т.Н., Ефимова Е.Л., Прусинская С.М. Эффективность препарата Ирифрин-10% в лечении детей с привычно-избыточным напряжением аккомодации // Клиническая офтальмология. 2008. Т. 9, №3. С. 90–93.
3. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л. и др. Эффективность терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей // Российская педиатрическая офтальмология. 2010. №2. С. 17–19.
4. Жаров В.В., Конькова Л.В., Егорова А.В. и др. Аппаратная и медикаментозная терапия приобретенной миопии: методические указания. Ижевск: Ассоциация «Научная книга». 2008. 35 с.
5. Заяни Набил, Воронцова Т.Н., Бржеский В.В. Комбинированная терапия спазма аккомодации у детей // Офтальмологические ведомости. 2011. Т. IV, №1. С. 23–27.
6. Проскурина О.В. Использование кратковременной циклоплегии в детской офтальмологической практике // Клиническая офтальмология. 2007. Т. 8, №4. С. 152–155.
7. Проскурина О.В., Кушнаревич Н.Ю. Сравнение циклоплегического действия циклоплегиков мягкого действия и традиционной атропинизации // Близорукость, нарушения рефракции, аккомодации и глазодвигательного аппарата: Сб. трудов междунар. симп., посв. памяти проф. Э.С. Аветисова. М., 2001. С. 227–229.
8. Сидоренко Е.И., Маркова Е.Ю., Калинина А.В. Применение Ирифрина у детей с близорукостью и спазмом аккомодации // Российская педиатрическая офтальмология. 2007. № 1. С. 24–26.
9. Culbane H.M., Winn B., Gilmartin B. Human dynamic closed-loop accommodation augmented by sympathetic inhibition // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1999. V. 40, N 6. P. 1137–1143.
10. Ehinger B. Adrenergic nerves to the eye and to related structures in man and cynomolgus monkey // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1966. N 5. P. 42–52.
11. Ehinger B. A comparative study of the adrenergic nerves to the anterior segment in some primates // Mikrosk. Anat. 1971. V. 2, N 6. P. 157–177.
12. Garner L., Brown B., Baker B. The effect of phenylephrine hydrochloride on the resting point of accommodation // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1983. V. 24, N 4. P. 393–395.
13. Gilmartin B. A review of the role of sympathetic innervation of the ciliary muscle in ocular accommodation // Ophthalmol. Physiol. Opt. 1986. V. 6. P. 23–37.
14. Gilmartin B., Bullimore M.A. Sustained near vision augments inhibitory sympathetic innervation of the ciliary muscle // Clin. Vis. Sci. 1987. V. 1. P. 197–208.

15. *Gilmartin B., Hogan R.E.* The relationship between tonic accommodation and ciliary muscle innervations // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1985. V. 26. P. 1024–1028.
16. *Gilmartin B., Bullimore M.A., Rosenfield M. et al.* Pharmacological effects on accommodative adaptation // Optom. Vis. Sci. 1992. V. 69. P. 276–282.
17. *Gilmartin B., Mallen E.A.H., Wolffsohn J.S.* Sympathetic control of accommodation: evidence for intersubject variation // Ophthalmol. Physiol. Opt. 2002. V. 22. P. 366–371.
18. *Tornqvist G.* The relative importance of the parasympathetic and sympathetic nervous systems for accommodation in monkey // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1967. V. 6. P. 612–617.
19. *Wax M.B.* Distribution and properties of adrenergic receptors in human iris – ciliary body // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1987. V. 28. P. 420–430.
20. *Zetterstrom C., Hahnenberger R.* Pharmacological characterization of human ciliary muscle adrenoceptors in vitro // Exp. Eye Res. 1988. P. 421–430.

## An experience of using Irifrin 2.5% in the Treatment of Habitual Excess Spasm of Accommodation in Children

T.N. Vorontsova, V.V. Brzhesky, Zayani Nabil

St. Petersburg State Pediatric Medical University  
vorontsoff@bk.ru

Authors analyze the results of treatment of 39 children (74 eyes) with habitual spasm of accommodation aged 8 to 18: including 25 children (48 eyes) with low myopia, — 7 children (12 eyes) with moderate myopia, 3 children (6 eyes) with high myopia and 4 emmetropic children (8 eyes). All children received daily 2,5% irifrin instillations before going to bed for one month. All were examined before treatment, two weeks after treatment start and at the end of the treatment course. The examination included proxometry, remotometry, measuring the volume of absolute accommodation and accommodation reserve according to Dashevsky. Some children also received accomodography by Righton Speed-K (ver. MF-1, Japan). The regular therapy with 2,5% Irifrin improved practically all measured accommodation parameters: their increase was already marked after 2 weeks of treatment, but a statistically significant dynamics was only registered at the end of the 1 month treatment period. Normalization and improvement of accomodogramm parameters was observed in 75% of cases.

**Key words:** accommodation, phenylephrin, children.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:89–93

ПРОФИЛАКТИКА  
И ЛЕЧЕНИЕ  
СПАЗМА АККОМОДАЦИИ  
И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ  
МИОПИИ

### Компьютерный зрительный синдром



СПАЗМ  
АККОМОДАЦИИ

СИНДРОМ  
«СУХОГО ГЛАЗА»

Увеличивает остроту зрения	Увлажняет поверхность глаза
Улучшает трофику глаза	Защищает эпителий роговицы
Замедляет прогрессирование миопии	Оказывает длительное действие
Не имеет возрастных ограничений	Для взрослых и детей

По 1 капле на ночь  
в течение 1 месяца

По 1 капле утром и днем  
в течение 1 месяца



Перед применением препарата  
следует проконсультироваться  
с лечащим врачом

ОПТИМАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЗАЩИТЫ,  
КОМФОРТА И УВЛАЖНЕНИЯ ВАШИХ ГЛАЗ



Препарат безрецептурного отпуска.  
Перед применением необходимо  
ознакомиться с инструкцией

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
СИНДРОМА  
«СУХОГО ГЛАЗА»

**ИРИФРИН® + ОФТОЛИК®**

111023, Москва, Звенигородский Вал, д. 11, стр. 21  
Тел.: +7 (495) 229-76-63; факс: +7 (495) 229-76-64;  
promed@promed.ru; www.promed.ru

Материал предназначен  
для медицинских и  
фармацевтических работников

# Безопасность и эффективность применения глазных капель Офтаквикс в лечении бактериальных конъюнктивитов и кератитов

Е.А. Миронкова

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

*В работе представлены результаты клинического применения глазных капель Офтаквикс у пациентов с бактериальными кератоконъюнктивитами. Обследовано 100 пациентов, из них 37 пациентов с кератоконъюнктивитом и конъюнктивитом на фоне синдрома «сухого глаза»; 31 пациент с острым бактериальным конъюнктивитом; 32 пациента с кератоконъюнктивитом с аллергическим компонентом. Параллельно с оценкой терапевтической эффективности Офтаквикса проводился анализ возможного токсического влияния препарата на ткани переднего отрезка глаза с использованием конфокальной биомикроскопии эндотелия роговицы и осмометрии в динамике. Конфокальная биомикроскопия показала отсутствие изменений в плотности, форме и объеме клеток эндотелия через 7 сут от начала применения препарата. Динамическая осмометрия выявила тенденцию к нормализации осмолярности слезной жидкости у пациентов с исходными патологическими изменениями осмотических показателей в течение 3 ч после инстилляций Офтаквикса. Проведенные клинические исследования показали, что глазные капли Офтаквикс оказывают выраженный терапевтический эффект при бактериальных кератитах, конъюнктивитах и блефаритах и в то же время обладают хорошей переносимостью.*

**Ключевые слова:** бактериальный кератоконъюнктивит, конъюнктивит, левофлоксацин.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:94–97

Антибактериальные препараты играют ведущую роль в фармакотерапии воспалительных заболеваний глаз. С появлением хинолонов произошла настоящая революция в лечении глазных инфекций, поскольку они обладают широким спектром воздействия: стафилококки, гонококки, синегнойная и кишечная палочка, энтеробактерии, гемофилис, хламидии. Левофлоксацин — основное действующее вещество глазных капель Офтаквикс — оказывает также бактерицидное действие, обусловленное депрессией бактериальных топоизомеразы IV и ДНК-гидразы и подавлением дальнейшего синтеза ДНК [4, 7]. По данным многоцентрового исследования чувствительности к антибиотикам возбудителей глазных инфекций, левофлоксацин обладает одним из наиболее широких спектров воздействия на 1470 изолятов возбудителей глазных инфекций [3]. Говоря о современных требованиях, предъявляемых к анти-

бактериальным препаратам, необходимо упомянуть о наиболее важных из них — низкой резистентности и минимальной токсичности. Низкая резистентность левофлоксацина была подтверждена в исследовании TRUST (США) [3]. Обладая высокой проникающей способностью, левофлоксацин сохраняет действующую на инфекционные агенты концентрацию в слезе в течение 6 ч [6]. Низкая токсичность препарата достигается за счет нейтрального уровня рН [2].

По данным отечественных и зарубежных авторов, бактериальные конъюнктивиты составляют от 40,2 до 73% всех воспалительных заболеваний глаз. Наиболее частыми возбудителями бактериальных конъюнктивитов у взрослых являются грамположительные микроорганизмы, в первую очередь стафилококки. В зависимости от наличия или отсутствия у них способности продуцировать коагулазу они подразделяются на коагулазопозитивные (*Staphylococcus*

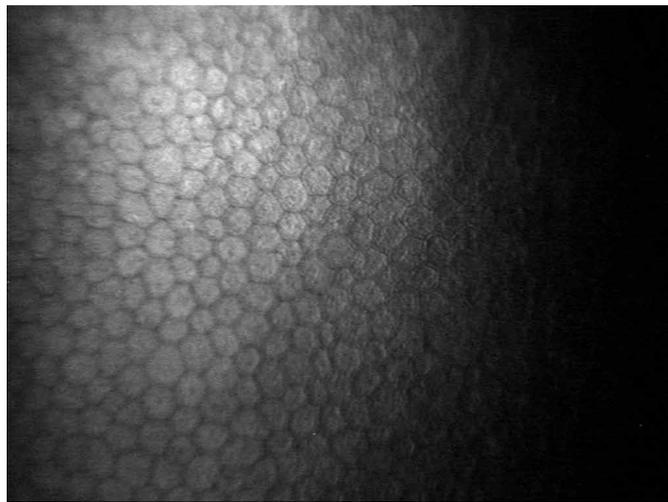
*aureus*) и коагулазонегативные (КНС) — *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* и т.д. Гиперчувствительность к стафилококку может вести к вторичным осложнениям типа хронического папиллярного или фолликулярного конъюнктивита, токсической эпителиопатии роговицы и краевому инфекционно-аллергическому кератиту. В действительности вопрос о том, являются ли КНС представителями нормальной микрофлоры конъюнктивы или служат потенциальным источником воспаления, дискутабелен. Особенно потому, что эти микроорганизмы по частоте выявления занимают лидирующие позиции среди бактериальных инфекций глаз. Тем не менее, по данным литературы [1], КНС могут быть выделены с конъюнктивы пациентов без явных признаков воспалительного процесса в 25–78% случаев. Но количество высеваемых колониеобразующих единиц при этом невелико, поскольку в норме конъюнктивы постоянно омывается слезой, содержащей бактерицидные компоненты, в частности, лизоцим. При этом происходит как механическая элиминация бактерий, так и их ферментативный лизис. Колонизация конъюнктивы бактериями возможна лишь при нарушении механизма слезопродукции либо при изменении состава слезы.

**ЦЕЛЬ** работы — изучение эффективности глазных капель Офтаквикс (Santen, Финляндия) при лечении бактериальных кератоконъюнктивитов и его токсического влияния на ткани переднего отрезка глаза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 100 (51 женщина и 49 мужчин) пациентов с диагнозами: кератоконъюнктивиты и конъюнктивиты на фоне синдрома «сухого глаза» — 37 пациентов; острый бактериальный конъюнктивит — 31 пациент; кератоконъюнктивит с аллергическим компонентом (32 пациента).

Для изучения токсического влияния Левофлоксацина проводили конфокальную биомикроскопию



**Рис. 1.** Конфокальная биомикроскопия эндотелия роговицы до применения левофлоксацина.

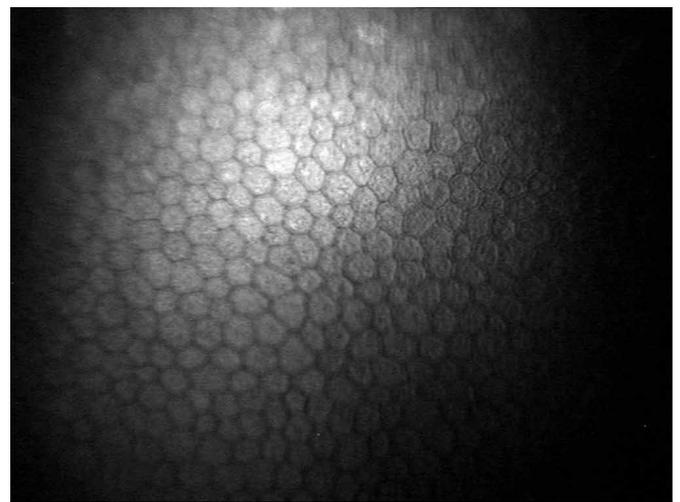
эндотелия до лечения и через 7 сут от начала инстилляций (25 пациентов, 50 глаз). Для изучения pH и изменений осмолярности проводили осмометрию (с помощью TearsLab Osmolarity System) в динамике (до инстилляций, через 1 и 3 ч после применения глазных капель Офтаквикс). Динамику клинических проявлений оценивали (в баллах) с помощью биомикроскопии. Микробиологическое исследование мазков и посевов с конъюнктивы проводили до начала лечения, на 3-и сутки и 10-й день терапии, при показаниях — по окончании лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении конфокальной биомикроскопии в динамике (до лечения и через 7 сут от начала инстилляций) нами были получены результаты, свидетельствующие об отсутствии токсического влияния глазных капель Офтаквикс на клетки эндотелия — размер, форма и плотность клеток не изменялась (рис. 1, 2), что подтверждается данными литературы [5].

Одними из факторов хорошей переносимости препарата являются его pH (pH глазных капель Офтаквикс — 6,5) и осмотическая концентрация (осмолярность — 299 mOsm/L). Важно учитывать, что у пациентов с синдромом «сухого глаза» осмолярность слезной жидкости в среднем >316 mOsm/L, тогда как при остром бактериальном кератите и конъюнктивите осмолярность слезной жидкости остается в пределах 275–316 mOsm/L. Проведенные нами динамические измерения осмолярности слезной жидкости в течение 3 ч с момента инстилляций показали, при применении Офтаквикса осмолярность слезной жидкости нормализуется и сохраняется в пределах нормы в течение 3 ч (см. рис. 2).

Разработанная схема лечения бактериальных кератоконъюнктивитов включала следующие компоненты: этиотропная терапия — хинолоновые препараты (глазные капли Офтаквикс) 3 раза в сутки, при



**Рис. 2.** Конфокальная биомикроскопия эндотелия роговицы через 7 дней от начала применения левофлоксацина.

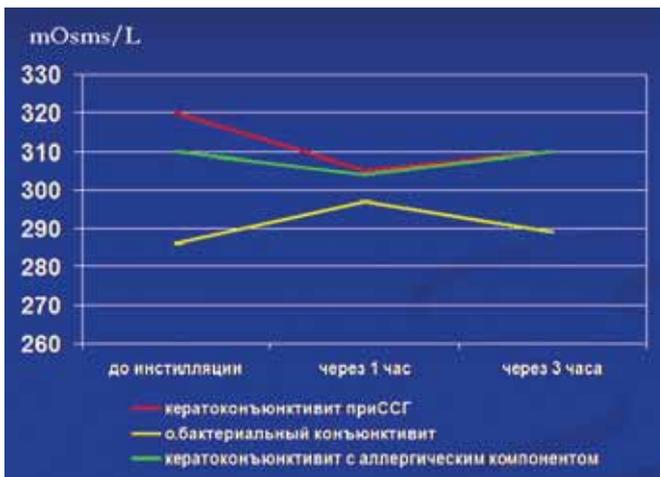


Рис. 3. Динамика изменений осмолярности слезной жидкости.

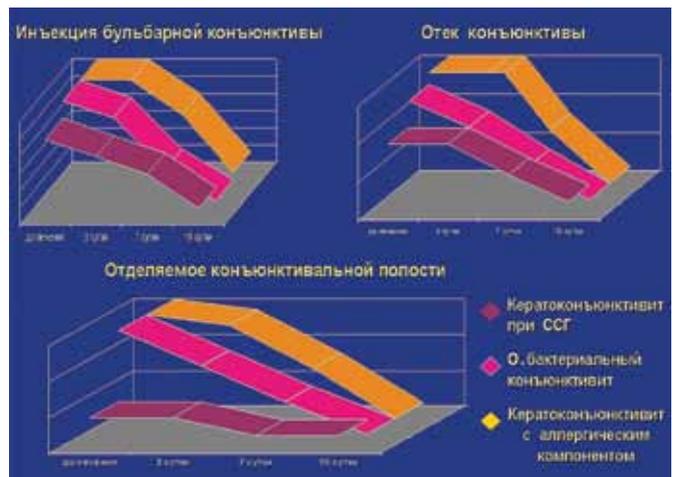


Рис. 4. Динамика клинических проявлений (инъекция бульбарной конъюнктивы, отек конъюнктивы, отделяемое конъюнктивальной полости).

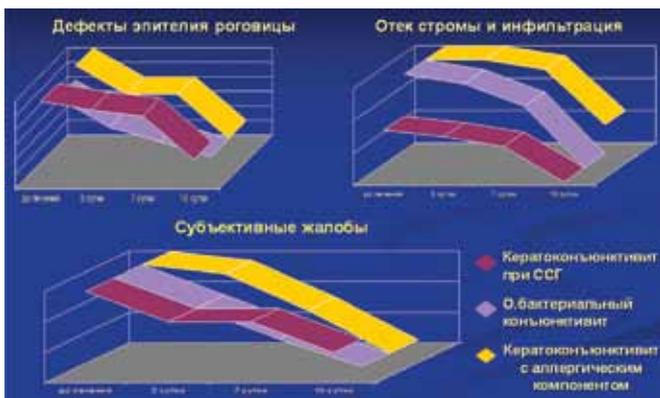


Рис. 5. Динамика клинических проявлений (эпителизация, отек стромы, субъективные жалобы).

наличии аллергического компонента — антигистаминные препараты (Лекролин, Задитен, Опатанол) 2 раза в сутки, у пациентов с синдромом «сухого глаза» — слезозаместительная терапия (Оксиал, Гипромелоза) 4–5 раз в сутки.

При лечении тяжелых форм бактериального кератита и кератоконъюнктивита на фоне синдрома «сухого глаза» (ССГ), а также кератоконъюнктивита с аллергическим компонентом исчезновение микрофлоры в контрольных мазках было отмечено уже на 3-и сутки, что коррелировало с уменьшением количества отделяемого в конъюнктивальной полости. Динамика гиперемии и отека бульбарной конъюнктивы регистрировалась в баллах. При первом визите у большинства больных (73%) были выражены отек и гиперемия, тогда как при контрольном визите на 7-й день от начала лечения в основном регистрировалась норма. Полная эпителизация поверхности роговицы отмечена в группе больных с ССГ на 9,7-е сутки; в более ранние сроки — у больных с острым бактериальным конъюнктивитом (5-е сутки) и у больных с аллергическим компонентом — на 7,3-е сутки; резорбция инфильтрата наступала в среднем на 6-е сутки. Отек и гиперемия конъюнктивы нивелировались в группе острого бактериального конъюнктивита на

4,3-е сутки, в группе кератоконъюнктивита на фоне ССГ — на 5,1-е сутки, у пациентов с кератоконъюнктивитом с аллергическим компонентом — на 4,9-е сутки (рис. 3–5).

При лечении бактериальных конъюнктивитов отмечали выздоровление у 100% больных, в группе кератоконъюнктивитов на фоне ССГ — в 97%, в группе конъюнктивитов с аллергическим компонентом — в 96,8%. Ни в одной из трех групп не было зафиксировано токсико-аллергических реакций на Офтаквикс.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические исследования показали, что глазные капли Офтаквикс оказывают выраженный терапевтический эффект в лечении бактериальных кератитов, конъюнктивитов и блефаритов, в то же время они обладают хорошей переносимостью. Отсутствие субъективных жалоб у больных при лечении глазными каплями Офтаквикс, высокий терапевтический эффект препарата, отсутствие каких-либо побочных эффектов в сочетании с удобной для офтальмологии лекарственной формой позволяют рекомендовать Офтаквикс для применения в медицинской практике для лечения бактериальных заболеваний век, конъюнктивы и роговицы (бактериальных кератитов, конъюнктивитов и блефароконъюнктивитов).

### Литература

1. Кафтырева Л.А., Околов И.Н. Резистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных от больных с конъюнктивитами к антибактериальным препаратам // Новое в офтальмологии. 2006. №4. С. 34–36.
2. Cantor L.B., Wu Dunn D., Yung C.W. et al. Ocular penetration of levofloxacin, ofloxacin and ciprofloxacin in eyes with functioning filtering blebs: investigator masked, randomized clinical trial // Br J Ophthalmol. 2008. V. 92, N 3. P. 345–347.
3. Epstein S.P., Bottone E.J., Asbell P.A. Susceptibility Testing of Clinical Isolates of Pseudomonas aeruginosa to Levofloxacin, Moxifloxacin, and Gatifloxacin as a Guide to Treating Pseudomonas

- Ocular Infections// Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice: 2006. V. 32, Issue 5. P. 240–244.
4. Graves A., Henry M., O'Brien T.P. et al. In vitro susceptibilities of bacterial ocular isolates to fluoroquinolones // Cornea. 2001. V. 20, N 3. P. 301–305.
  5. Kovoov T.A., Kim A.S., McCulley J.P. et al. Evaluation of the corneal effects of topical ophthalmic fluoroquinolones using in vivo confocal microscopy. Eye Contact Lens: Science & Clinical Practice. 2004. V. 30. Issue 2. P. 90–94.
  6. Lindstrom R.L. The surgeon's fluoroquinolone: an overview// Ocular Surgery News. November 1, 2003. P. 3–4.
  7. Scoper S.V. Review of third-and-fourth-generation fluoroquinolones in ophthalmology: in-vitro and in-vivo efficacy // Adv Ther. 2008. V. 25, N 10. P. 979–994.

---

## Safety and Efficiency of Eye Drops Oftaquix in the Treatment of Bacterial Conjunctivitis and Keratitis

E.A. Mironkova

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

*The paper presents the results of clinical application of Oftaquix eye drops in patients with bacterial keratoconjunctivitis. 100 patients were examined, of which 37 patients had keratoconjunctivitis and conjunctivitis with the dry eye syndrome, 31 patients had bacterial conjunctivitis and 32 patients had keratoconjunctivitis with an allergic component. The assessment of therapeutic efficiency of Oftaquix was accompanied by an analysis of possible toxic impact of the medication on anterior eye segment tissues, which used dynamic confocal biomicroscopy of corneal endothelium and osmometry. The confocal biomicroscopy revealed no changes in the density, shape and volume of endothelium cells after 7 days of Oftaquix administration. Dynamic osmometry revealed a tendency toward the normalization of osmolarity of the tear fluid of patients with initial pathological changes in the osmotic parameters already 3 hours after the instillation of Oftaquix. The clinical study showed that Oftaquix eye drops have a pronounced therapeutic effect of bacterial keratitis, conjunctivitis and keratoconjunctivitis and are well tolerated.*

**Key words:** bacterial keratitis keratoconjunctivitis, levofloxacin.

Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:94–97

# Селективная лазерная трабекулопластика в лечении открытоугольной глаукомы. 10-летний опыт применения

И.Б. Алексеев<sup>1</sup>, И.И. Штейнер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

<sup>2</sup>Региональный медицинский центр, Самара

*Обобщение 10-летнего опыта применения селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) позволяет сделать вывод, что это вмешательство эффективно и безопасно снижает ВГД в глазах с открытоугольной глаукомой и может успешно применяться на любом этапе лечения пациента. СЛТ позволяет отсрочить назначение постоянного режима гипотензивных препаратов или сократить их количество, предотвратить или отсрочить необходимость хирургии. Гипотензивный эффект СЛТ проявляется в течение нескольких недель и длится от нескольких месяцев до нескольких лет.*

**Ключевые слова:** селективная лазерная трабекулопластика, глаукома, внутриглазное давление.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:98–106

Цель врача при лечении глаукомы — хронического, неуклонно прогрессирующего заболевания — если не остановить, то максимально замедлить прогрессирование процесса, предоставив пациенту лучшие варианты терапии на основе доказательной медицины. Современное медикаментозное лечение позволяет эффективно контролировать внутриглазное давление (ВГД) и является основным методом гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы (ОУГ). Однако плохое соблюдение рекомендаций, риск невыполнения назначений, местные и общие побочные эффекты препаратов, значительные колебания ВГД из-за нарушения кратности применения или снижения гипотензивного эффекта перед следующей инстилляцией, ухудшение прогноза хирургии глаукомы из-за нарушения глазной поверхности, высокая стоимость препаратов — подобные проблемы медикаментозной терапии могут снижать эффективность лечения и ухудшать качество жизни пациента. Приемлемой альтернативой медикаментозному лечению глаукомы могут быть лазерные вмешательства [3]. К их преимуществам относят малую травматичность, отсутствие серьезных осложнений, возможность повторения процедуры, проводимой в амбулаторных условиях [2]. В данном обзоре мы предприняли попытку обобщить опубликованные данные о механизмах действия, методике, безопасности, эффективности и месте селективной лазерной

трабекулопластики (СЛТ) в современном алгоритме лечения глаукомы.

Основная методика лазерного лечения ОУГ — трабекулопластика — применяется в офтальмологии более 30 лет. В классическом варианте, с использованием аргонного лазера, она была описана J. V. Wise и S. L. Witter в 1979 г. [102]. Вскоре после своего появления аргонлазерная трабекулопластика (АЛТ) стала предметом большого многоцентрового перспективного клинического исследования Glaucoma Laser Trial, оценившего безопасность и эффективность лазерного лечения у пациентов с впервые выявленной первичной ОУГ [95]. По сравнению с использованием тимолола в качестве монотерапии ЛТ обеспечивала более длительный контроль ВГД без применения дополнительной терапии, а также большую стабильность поля зрения и состояния зрительного нерва. ВГД снижалось после АЛТ на 44% через 2 года и 22% через 7 лет после лечения. Для тимолола эти цифры составили 30 и 15% соответственно [94]. Накопленный клинический опыт и результаты больших проспективных исследований показали, что АЛТ является относительно безопасной и эффективной процедурой, имеющей преимущества по сравнению как с медикаментозным, так и с хирургическим лечением глаукомы [5, 25, 76, 94, 95]. Прежде всего ЛТ может понижать ВГД независимо от соблюдения пациентом врачебных рекомендаций. Невыполнение

назначений — это общая проблема больных глаукомой, которая часто недооценивается врачами и которой уделяется большое внимание в литературе [67, 70, 74, 93]. Несоблюдение рекомендаций представляет собой сложный, многофакторный вопрос, который зависит от личностных, поведенческих, финансовых и других факторов. Сложности, связанные с самим пациентом, варьируют от забывчивости до физической невозможности закапывать капли и в итоге приводят к неоптимальному, недостаточному контролю ВГД. Второй немаловажный аспект заключается в том, что, заменяя медикаментозную терапию или уменьшая количество препаратов, ЛТ может снизить риск системных кардиологических и респираторных побочных эффектов, а также частоту местных побочных реакций. Включение в алгоритм лечения ЛТ позволяет избежать или отсрочить хирургическое лечение, снизить риск осложнений фильтрационной хирургии — хорошо известных как ранних, так и поздних, таких как прогрессирование катаракты и пожизненный риск эндофтальмита [15, 23, 41].

После введения в клиническую практику АЛТ стала общепринятым дополнительным методом лечения глаукомы [38, 41], однако со временем количество выполняемых процедур заметно снизилось (на 57% в США в 2000 г. по сравнению с 1992 г.) [6]. Осторожность клиницистов объяснима, если обратиться к результатам гистологических исследований, которые показали, что АЛТ вызывает значительное разрушение ткани и коагуляционное повреждение трабекулярной сети [50, 81, 98]. Это повреждение существенно ограничивает возможность и эффективность повторного лазерного лечения и теоретически других методов лечения. В исследованиях было показано, что повторная АЛТ не эффективна для долгосрочного контроля ОУГ [27, 37, 79]. Причиной ухудшения оттока водянистой влаги и снижения эффекта АЛТ может быть формирование в углу передней камеры особой фибро-целлюлярной мембраны. Гистологические исследования обнаружили врастание роговичного эндотелия с образованием клеточного монослоя мигрирующих эпителиальных клеток поверх трабекулярной сети [7, 49, 98]. Некоторые исследователи предполагали, что предшествующая АЛТ может быть фактором риска осложнений последующей фильтрационной хирургии, таких как рубцевание или инкапсуляция фильтрационных подушек [80, 84, 101]. Из-за перечисленных проблем, несмотря на доказанную гипотензивную эффективность, АЛТ не вытеснила медикаментозное лечение в качестве первичной терапии у больных с впервые выявленной ОУГ, и в целом не было выработано широкого консенсуса о роли и месте ЛТ в лечении глаукомы. В анализе, проведенном R. Rachmiel и соавт., показана динамика применения ЛТ: пик в 1996 г. после опубликования результатов Glaucoma Laser Trial, резкое снижение сразу после появления аналогов простагландинов и второй, более значительный рост в 2002 г. с введением СЛТ [73].

Официально одобренная для клинического применения в 2001 г., СЛТ вновь привлекла интерес специалистов к ЛТ. Энтузиазм в применении новой технологии и вместе с тем осторожность породили массу вопросов, главные из которых: в чем отличие СЛТ от АЛТ, есть ли преимущества СЛТ в плане безопасности и эффективности по сравнению с АЛТ и медикаментозным лечением, может ли СЛТ быть методом выбора в качестве первичного лечения, возможно ли и насколько эффективно повторное лечение.

В основе СЛТ лежит концепция селективного фототермолиза — пигментированные клетки трабекулярной сети обнаруживают большую способность абсорбировать лазерную энергию, чем соседние. Короткий лазерный импульс нагревает и термически повреждает пигментные клетки прежде, чем достаточная для этого процесса энергия поглотится окружающими тканями. В основополагающей работе М.А. Latina и С. Park (1995) продемонстрировано *in vitro*, что ультракороткие импульсы (1 микросекунда или меньше) специально подобранных лазерных установок и настроек повреждают только пигментированные клетки трабекулярной сети [54]. Работы М.А. Latina и соавт. привели к созданию лазерных систем для СЛТ. Сегодня в клинической практике применяются Nd: YAG лазеры с длиной волны 532 нм с удвоением частоты и модуляцией добротности, с пятном диаметром 400 мкм и продолжительностью импульса 3 наносек. Использование таких коротких импульсов при низких настройках мощности (обычно в диапазоне от 0,4 до 1,2 мДж) обеспечивает уровни плотности энергии в несколько тысяч раз меньшие, чем при АЛТ. Это приводит к мягкому ответу и меньшему термическому повреждению ткани, выборочному воздействию на меланинсодержащие клетки и минимальному, если таковое имеется, влиянию на прилегающие ткани. Избирательность действия и минимальный повреждающий эффект СЛТ в сравнении с аргонлазерной процедурой продемонстрирован авторами целого ряда морфологических и гистологических исследований. М.А. Latina и S.A. Sybayan в исследовании культуры клеток трабекулярной сети, подвергнутых СЛТ, показали избирательную цитотоксичность для пигментированных клеток и отсутствие видимых изменений соседних непигментированных структур [54, 55]. T.R. Kramer и R.J. Noecker сравнили морфологические изменения, вызванные АЛТ и СЛТ, с помощью электронной микроскопии переднего сегмента 8 аутопсированных человеческих глаз. Отмечены полное отсутствие коагуляционного повреждения и меньшие структурные изменения трабекулы после СЛТ в сравнении с АЛТ [50]. В. Svenkel и соавт., проведя сравнительные исследования СЛТ и низкоэнергетической АЛТ *in vivo*, выявили, что разрушение и фрагментация трабекул после АЛТ была более выраженной и диффузной, с распространением на шлеммов канал и строму склеры [20].

Существуют различные мнения относительно того, каким образом ЛТ улучшает отток внутриглазной жидкости. Предложенные первоначально E. Van Buskirk и соавт. механизмы гипотензивного действия трабекулопластики сходны для СЛТ и АЛТ [92, 96]. Три основные теории включают механическое воздействие, биохимический эффект и теорию репопуляции. Согласно механической теории, коагуляция ткани при воздействии аргонного лазера вызывает сокращение коллагеновых волокон, растяжение интактных смежных участков трабекулярной сети, расширение трабекулярных щелей в этих участках и, как следствие, улучшение оттока. Биологическая теория предполагает, что воздействие лазера на ткань трабекулярной сети индуцирует каскад биологических событий как ответную реакцию на повреждение. ЛТ вызывает в зоне аппликации активизацию макрофагов и увеличение синтеза цитокинов (медиаторов воспаления), в частности, интерлейкинов и фактора некроза опухоли, что приводит к ремоделированию внеклеточного матрикса и увеличению оттока [14, 63]. Усиленный фагоцитоз пигмента, продуктов обмена клеток, эксфолиативных отложений в зоне трабекулярной сети «очищают» трабекулу, увеличивая ее проницаемость для водянистой влаги. Биологическую теорию поддерживают работы J. Alvarado и соавт., измеривших проницаемость культивированных эндотелиальных клеток шлеммова канала. Когда эти клетки подвергались воздействию эндотелиальных клеток трабекулярной сети, облученных лазером с параметрами, аналогичными СЛТ, проницаемость увеличилась в 4 раза. Этот эффект был опосредован цитокинами [8]. Подобный биологический ответ, по-видимому, сходен при воздействии всех типов лазеров и может играть в снижении ВГД большую роль, чем чисто механическое повреждение трабекулярной решетки. Согласно теории репопуляции, лазерная энергия стимулирует увеличение репликации ДНК и усиленное деление клеток с заселением «свежими» клетками и формированием здоровой трабекулярной сети в месте воздействия [4, 16, 24].

Ключевую роль в эффекте СЛТ при доказанном отсутствии коагуляционного воздействия, по-видимому, играет повреждение пигментированных клеток трабекулярной сети с последующим воспалением, клеточной регенерацией и модификацией экстрацеллюлярного матрикса. Было высказано предположение, что СЛТ улучшает отток, восстанавливая («омолаживая») трабекулярную сеть в отличие от многих методов лечения, которые не воздействуют на патологические механизмы ОУГ [53].

Первые данные об эффективности СЛТ сообщили M.A. Latina и соавт. [55]. Они провели проспективное нерандомизированное клиническое исследование 53 глаз 53 пациентов с первичной ОУГ, неконтролируемой на максимальной медикаментозной терапии или после предшествующей АЛТ. Среднее снижение ВГД составило 6 мм, и в целом

в 70% было достигнуто снижение ВГД на более чем 3 мм. После этого сообщения было опубликовано множество результатов проспективных и ретроспективных клинических исследований, в которых эффективность СЛТ существенно снижается, варьируя от 12 до 40% от базового уровня, а частота успеха составляет от 20 до 96% в зависимости от критериев оценки. В целом исследования продемонстрировали снижение ВГД в диапазоне от 4 до 6 мм рт.ст. от исходного в краткосрочной (около 6 мес) или долгосрочной (до 8 лет) перспективе [12, 19, 31, 33–36, 45, 46, 62, 82, 87, 99, 100].

В 5 проспективных и 2 ретроспективных исследованиях показана статистически эквивалентная эффективность в снижении ВГД после АЛТ и СЛТ [13, 21, 22, 44, 59, 71, 97].

*Быстрота проявления гипотензивного эффекта* СЛТ неясна. M. Latina и соавт. сообщили, что, помимо значительного снижения ВГД на следующий день после процедуры, ВГД неуклонно снижалось в течение 8 нед до достижения плато, после чего оставалось стабильным на срок до 26 нед [55]. Вместе с тем P. Lanzetta и соавт. сообщили о снижении ВГД на 10,6 мм рт.ст. через 2 ч после СЛТ на 360° в 8 глазах 6 пациентов с неконтролируемой медикаментозно глаукомой, достигнутый уровень ВГД оставался и через 6 нед [52]. Ни в исследовании M.A. Latina, ни в исследовании P. Lanzetta не применялись профилактически гипотензивные препараты в периоперационном периоде.

Как исходное, так и ВГД через 2 нед после лечения могут быть *предикторами* долговременного гипотензивного эффекта СЛТ [39, 43, 58, 60]. Более высокие дооперационные цифры ВГД ассоциировались в этих исследованиях с большим успехом лечения. К аналогичному выводу пришли J. Song и соавт., обнаружившие, что более низкие исходные показатели ВГД определяют низкий эффект СЛТ [90]. В то же время T. Gracner и соавт., анализируя факторы, влияющие на успех СЛТ при сроках наблюдения до 84 мес (в среднем 43,4 мес), не выявили статистически значимой корреляции между гипотензивным эффектом СЛТ и исходным ВГД [35]. В исследовании K.M. Rhodes и соавт. выявлены не только больший эффект СЛТ в глазах с более высоким дооперационным ВГД, но и устойчивое и статистически значимое снижение ВГД в парном нелеченном глазу пациентов с ОУГ [78]. Полученный результат авторы считают подтверждением теории биологического механизма действия СЛТ. T.A. Shazly и M.A. Latina попытались выяснить, определяет ли гипотензивный эффект СЛТ в одном глазу долгосрочные результаты лазерного лечения парного глаза, и пришли к выводу, что это справедливо для пациентов с офтальмогипертензией, но не с глаукомой [85].

Что касается *продолжительности эффекта*, в Glaucoma Laser Trial показано, что через 5 лет после АЛТ только в 32% глаз ВГД контролировалось без

дополнительных гипотензивных вмешательств [94]. Гипотензивный эффект СЛТ также снижается со временем. Так, в исследовании Т. Gracner и соавт. показано, что доля глаз, в которых ВГД снизилось на 20% и более без необходимости фильтрационной хирургии, неуклонно уменьшалась: через 1, 2, 3, 4 и 6 лет до 94, 85, 74, 68 и 59% соответственно [34]. По данным проспективного исследования F.S. Weinand и соавт., в дополнительных гипотензивных вмешательствах не нуждались 60, 53, 44 и 44% глаз в сроки 1, 2, 3 и 4 года соответственно [99]. В ретроспективном сравнении СЛТ и АЛТ M.S. Juzuch и соавт., используя различные критерии успеха, показали, что обе техники в приблизительно одинаковой степени теряют эффективность с течением времени [44]. Во всех перечисленных исследованиях ЛТ выполнялась пациентам с неконтролируемым медикаментозно ВГД. Гипотензивный эффект СЛТ в этой группе пациентов длился в среднем от 1 до 3 лет.

Эффективная гипотензивная терапия предполагает не только снижение уровня ВГД, но и *контроль его суточных колебаний*. В целом в ряде исследований показана роль флуктуаций ВГД в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии [10, 57, 68, 69]. Установлено, что СЛТ снижает не только среднее значение ВГД, но и его колебания. Согласно M. Nagai и соавт., как латанопрост, так и СЛТ значительно снижают флуктуации ВГД [65]. N. Prasad и соавт. выявили, что СЛТ в объеме 360° эффективнее в достижении минимальных ( $\leq 2$  мм) флуктуаций ВГД по сравнению с СЛТ на 180° [72]. В пилотном исследовании M. El-Mallah и соавт. продемонстрировано уменьшение колебаний ВГД после СЛТ у пациентов с нормотензивной глаукомой [26].

*Хирургия катаракты*, по-видимому, не снижает эффективности СЛТ. В исследовании M. Werner и соавт. СЛТ в качестве лечения, дополнительного к медикаментозному, продемонстрировала одинаковую эффективность как в факических, так и в артификальных глазах [100]. T.A. Shazly и соавт. изучили влияние предшествующей хирургии катаракты на результаты СЛТ, выполненной в качестве первичного лечения, и выявили отсроченный эффект процедуры в артификальных глазах. В то время как снижение ВГД в группе неоперированных пациентов было существенно большим через 2 нед после СЛТ, на долгосрочную эффективность (в сроки 3–30 мес) хирургия катаракты не влияла [86].

Практически во всех исследованиях, посвященных применению СЛТ, уделяется внимание вопросам *безопасности*, анализируются характер, частота и степень выраженности побочных реакций.

В первоначальном исследовании M.A. Latina и соавт. в 83% глаз, подвергшихся СЛТ (180°), *воспалительная реакция*, от легкой до умеренной, выявлялась в течение 1 ч после лечения, снижалась к 24 ч и полностью разрешилась в течение 5 дней [55]. J.M. Martinez-de-la-Casa и соавт., оценивая

воспалительную реакцию методом лазерной тиндаметрии, обнаружили ее значительно меньшую выраженность после СЛТ в сравнении с АЛТ [59]. В противоположность этому, K. Damji и соавт., сравнивая в проспективном рандомизированном исследовании СЛТ и АЛТ, сообщили о более выраженной реакции в передней камере через 1 ч после СЛТ [22]. По мнению авторов, это может быть связано со значительно большим размером пятна и как следствие с воздействием лазерного излучения на пигментированные клетки не только трабекулярной сети, но и цилиарного тела, и прилежащей радужной оболочки. M. Nagai и соавт. сообщили о 50% частоте воспаления в передней камере после СЛТ (360°) по сравнению с его полным отсутствием при лечении латанопростом [66].

При анализе литературы нам встретились 2 публикации о случаях *гифемы*, связанной с СЛТ. Впервые гифема во время лечения была описана W.A. Shihadeh и соавт. в левом глазу 77-летнего пациента, которому СЛТ была выполнена в обоих глазах по поводу неконтролируемой глаукомы на максимальном медикаментозном режиме [88]. D.J. Rhee и соавт. доложили о возникновении гифемы спустя 3 дня после лечения у 77-летней пациентки на фоне системной и местной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами [77]. В обоих случаях не было выявлено неоваскуляризации в углу передней камеры, не возникло осложнений при лечении парного глаза, гифема рассосалась самостоятельно, не оказав влияния на эффективность процедуры.

M.A. Latina и соавт. сообщили о возникновении *дискомфорта* в 15% случаев после СЛТ (180°) [55], M. Nagai и соавт. — в 39% случаев после СЛТ (360°) [66]. J.M. Martinez-de-la-Casa и соавт. оценили боль после операции по 10-балльной шкале и обнаружили значительно более низкую оценку боли после СЛТ по сравнению с АЛТ во время и сразу после лечения, но эти различия нивелировались спустя 24 ч [59].

M. Latina и соавт. сообщили о *повышении ВГД* на 5 мм рт.ст. и более в 25%, на 8 мм рт.ст. и более в 9% глаз после СЛТ (180°). Все пики повышения ВГД проявились в первые 2 ч после лечения и разрешились на фоне медикаментозного лечения в пределах 24 ч, не отмечено ни одного случая стойкого повышения ВГД [55]. K.F. Damji и соавт. отметили повышение ВГД на 6 мм рт.ст. и выше в течение 1 ч в 3,4% глаз после АЛТ и в 4,5% глаз после СЛТ [22]. ВГД повысилось на 5 мм рт.ст. и выше в 27% глаз после СЛТ (360°) в исследовании M. Nagai и соавт. [66] и в 10,3% глаз в исследовании J.S. Lai и соавт. [51].

К крайне редким осложнениям СЛТ относят *отек роговицы* и *хейз* M. Regina и соавт., описавшие 2 подобных случая из своей практики [75]. В обоих случаях отек роговицы регрессировал на фоне лечения местными кортикостероидами, а остаточный хейз не привел к снижению наилучшей корригиро-

ванной остроты зрения. Ранее 2 случая отека роговицы, также на фоне лечения кортикостероидами, были описаны S.P. Moubayed и соавт. [64].

Резюмируя исследования по безопасности СЛТ, можно отметить, что наиболее частыми побочными эффектами являются повышение ВГД в первые часы после вмешательства, конъюнктивальная инъекция, реакция в передней камере и дискомфорт в 1-й послеоперационный день. Все описанные побочные эффекты были небольшими, транзиторными и проходящими без последствий самостоятельно или на фоне лечения.

Поскольку СЛТ является относительно новой процедурой, в настоящее время не существует стандартного и общепризнанного протокола лечения. Задача исследователей, сравнивающих различные параметры, — применить минимально необходимый объем вмешательства для достижения желаемого терапевтического эффекта. В проспективном рандомизированном исследовании E. Chen и соавт. не выявили различий в среднем снижении ВГД (приблизительно 5–6 мм рт.ст.) и необходимости повторных вмешательств в группах пациентов с неконтролируемой медикаментозно ОУГ после лечения на 90 и 180° при сроках наблюдения 1, 4 и 7 мес [18]. Однако другие исследования демонстрируют дозозависимый эффект протяженности воздействия при СЛТ на степень снижения ВГД. Так, в исследовании M. Nagai и соавт. частота успеха после лечения на 90° ниже, чем 180 или 360°, в то же время лучшие результаты лечения на 360° по сравнению с 180° не достигли уровня статистической значимости [66].

Нет единого взгляда и на *послеоперационное ведение* пациентов. Поскольку выработка цитокинов в ответ на лазерное воздействие может быть ответственна за гипотензивный эффект процедуры, подавление послеоперационной воспалительной реакции теоретически может снизить этот эффект. До настоящего времени целесообразность и оптимальный метод противовоспалительной терапии после СЛТ остаются неясными. Есть указания на то, что после СЛТ вообще следует воздержаться от назначения как стероидных, так и нестероидных противовоспалительных препаратов [11].

Возможность повторного проведения АЛТ, по мнению исследователей, ограничена из-за кумуляции повреждения трабекулы [27, 91]. Поскольку при СЛТ ятрогенное повреждение трабекулы сводится к минимуму, существует теоретическая возможность *повторного лечения*. В литературе имеются отдельные сообщения о результатах повторной СЛТ, выполненной в тех же участках трабекулярной сети. Так, в ретроспективном исследовании В.К. Hong и соавт. получены обнадеживающие данные о том, что повторная СЛТ на 360° может быть безопасна и эффективна в сроки от 6 мес после первой процедуры [40]. Исследование Н.И. Курышевой и соавт. показало высокую эффективность повторной СЛТ у пациентов,

оперированных данным методом несколько лет назад, причем результаты СЛТ оказались сопоставимыми и даже превосходили таковые при других методах лечения [1]. Однако до настоящего времени не было опубликовано результатов масштабного проспективного исследования об эффективности, сроках и количестве повторных процедур.

Результаты такого исследования важны для определения места СЛТ в *алгоритме лечения глаукомы*. Первоначально возможности СЛТ исследовались в качестве дополнительного метода при неэффективности медикаментозной терапии или предшествующей АЛТ, поэтому большая часть имеющейся литературы оценивает результаты СЛТ у пациентов, уже получавших лечение по поводу глаукомы. В этой группе пациентов СЛТ позволяет дополнительно снизить ВГД и предотвратить или отсрочить необходимость хирургии [19, 21, 22, 32, 33, 44, 45, 51, 55]. O. Geyer и соавт. выполнили СЛТ (180°) в 50 глазах 50 пациентов с неконтролируемым на медикаментозном режиме ВГД [30]. В 66% через 6 мес и 55% через 12 мес удалось избежать хирургического вмешательства. Среднее снижение ВГД в этом исследовании составило 21 и 20% через 6 и 12 мес соответственно.

Пациентам, у которых ВГД хорошо контролируется медикаментозно, СЛТ может выполняться с целью уменьшения количества препаратов. В проспективном анализе, проведенном В.А. Francis и соавт., среднее количество лекарств, необходимых для контроля ВГД, снизилось после СЛТ (180°) с 2,8 в начале исследования до 0,7 к 6 мес и 1,5 к 12 мес [28]. В целом в 97% глаз к 6 мес и в 87% к 12 мес удалось уменьшить количество препаратов.

В нескольких более поздних работах изучались эффективность и безопасность СЛТ как основного метода лечения ОУГ [51, 61, 62, 66]. В рандомизированном проспективном исследовании J.S. Lai и соавт. 29 пациентам с впервые выявленной ОУГ или офтальмогипертензией выполнена СЛТ на 360° в одном глазу и назначена медикаментозная терапия в другом [51]. Среднее снижение ВГД к концу 5-летнего периода наблюдения составило 8,6±6,7 мм рт.ст. (32,1%) в глазах, леченных СЛТ, и 8,7±6,6 мм рт.ст. (33,2%) в группе медикаментозного лечения. В анализ включено 8 глаз (27,6%), которым после СЛТ потребовалось дополнительное назначение гипотензивных препаратов для поддержания ВГД ниже 21 мм рт.ст. Неэффективность лечения (ВГД >21 мм рт.ст. на фоне максимальной медикаментозной терапии), потребовавшая фильтрационной хирургии, наблюдалась в 17,2% глаз, леченных СЛТ, и 27,6% глаз на медикаментозной терапии. Таким образом, СЛТ продемонстрировала эквивалентную медикаментозному лечению эффективность при длительных сроках наблюдения, однако в этом исследовании гипотензивный эффект СЛТ мог быть завышен из-за перекрестного влияния медикаментов, применяемых в парном глазу. В нерандомизированном проспективном

исследовании I. McIlraith и соавт. метод первоначального лечения выбирал пациент [61]. В результате СЛТ на 180° была выполнена в 74 глазах (основная группа), монотерапия латанопростом назначена в 26 случаях (контрольная группа). Через 12 мес среднее снижение ВГД было сходным для основной (8,3 мм рт.ст., 31%) и контрольной (7,7 мм рт.ст., 30,6%) групп. M. Nagai и соавт. провели проспективное рандомизированное исследование, в котором 167 пациентов (167 глаз) получали СЛТ в объеме 90, 180 или 360° или латанопрост 0,005% 1 раз в сутки на ночь [66]. Успех лечения определялся как >20% или >30% снижение ВГД от базового без дальнейших гипотензивных вмешательств. Наблюдение в среднем 10,3 мес продемонстрировало лучший эффект латанопроста (90 и 78% соответственно критериям успеха) по сравнению с СЛТ протяженностью 90° (34 и 11% соответственно) или 180° (65 и 48% соответственно) и сходный эффект с СЛТ, выполненной на 360° (82 и 59% соответственно критериям успеха). В пилотном нерандомизированном исследовании S. Melamed и соавт. в 45 глазах 31 пациента выполнена СЛТ на 360° в назальном сегменте [62]. Большинство пациентов (37 глаз) не получали предшествующего лечения. Сроки наблюдения составили от 3 до 24 мес, среднее снижение ВГД составляло  $7,7 \pm 3,5$  мм рт.ст. (30% от исходного) к последнему визиту. К концу периода наблюдения (в среднем  $11 \pm 5,3$  мес) только 7% глаз нуждались в дополнительной медикаментозной терапии. L.J. Katz и соавт. провели проспективное мультицентровое рандомизированное исследование SLT/MED, в котором изучалась эффективность СЛТ (360°) в качестве первичного лечения ОУГ [48]. В этом исследовании применялся поэтапный подход: если целевое давление не было достигнуто через 4–6 нед после СЛТ, выполнялось повторное лазерное лечение, в группе медикаментозного лечения при его неэффективности следующим этапом усиливалась медикаментозная терапия. Гипотензивные препараты не были жестко стандартизированы, рекомендуемым алгоритмом были аналоги простагландинов в монотерапии, бета-блокаторы в качестве препарата второго выбора. Среднее снижение ВГД в обеих группах было эквивалентным при сроках наблюдения от 9 до 12 мес, при этом в группе СЛТ потребовалось меньшее количество этапов, чем в группе медикаментозного лечения. В дополнительном лазерном лечении для достижения целевого ВГД нуждались 11% пациентов, в назначении большего количества препаратов — 27%.

Рассуждая о месте СЛТ в алгоритме лечения пациента с глаукомой, следует учитывать и такой аспект, как *влияние местных гипотензивных препаратов* на эффективность лазерного лечения. В исследовании W.J. Scherag применение аналогов простагландинов до и после СЛТ было связано с большим снижением ВГД [83]. D. Singh и соавт. не выявили влияния аналогов простагландинов

на результаты СЛТ [89]. Напротив, J. Song и соавт. продемонстрировали более низкий гипотензивный эффект СЛТ, выполненной на фоне применения аналогов простагландинов [90]. По данным N. Kara и соавт., СЛТ была эффективнее в группе пациентов, получающих лечение фиксированной комбинацией тимолола с дорзоламидом, по сравнению с группой применявших аналоги простагландинов [47]. В упоминавшемся уже исследовании I. McIlraith и соавт. выявлено статистически более значимое снижение ВГД в группе пациентов, которым СЛТ выполнялась в качестве первичного лечения, по сравнению с пациентами, уже получавшими ранее медикаментозную терапию (в 91% случаев это были аналоги простагландинов), даже после 4-недельного периода вымывания [61]. В то же время в ретроспективном исследовании E. Martow и соавт. ни один из классов препаратов, включая аналоги простагландинов, не оказывал ни положительного, ни отрицательного воздействия на успех СЛТ [60]. В целом большинство данных литературы свидетельствуют в пользу преимущественной эффективности СЛТ у пациентов, не получавших прежде медикаментозной терапии [9, 29, 58, 61, 90]. Предлагается несколько объяснений выявленной закономерности. Так, более низкая эффективность СЛТ может объясняться более низкими цифрами ВГД перед выполнением вмешательства у леченных пациентов, или тем, что длительное предшествующее повышение ВГД негативно влияет на ту часть трабекулярной сети, которая способна реагировать на лазерное воздействие. Если в механизме действия СЛТ принимают участие, как показано J. Alvarado и соавт., эндотелиальные клетки трабекулярной сети, то лазерное лечение может быть наиболее эффективным до того, как произойдет значительное сокращение их популяции [8]. Есть также предположение, что аналоги простагландинов имеют потенциально конкурирующие с СЛТ механизмы действия. E. Martow и соавт. предложили более простое объяснение: любое лечение, как лазерное, так и медикаментозное, более эффективно, если оно используется первично в сравнении с возможностями того же лечения в качестве дополнительной терапии. Возможно, с накоплением доказательной базы парадигма лечения глаукомы будет смещаться в сторону первоначального применения СЛТ, как эффективной методики с минимальными побочными эффектами.

Помимо клинических вопросов (эффективности, побочных эффектов, рисков), существуют и вопросы *экономической целесообразности* СЛТ как метода первого выбора для лечения ОУГ. Они подразумевают как расходы на лечение конкретного пациента, так и медицинские расходы для общества в целом. В ряде исследований продемонстрирована экономическая эффективность СЛТ. R. Lee и соавт. сравнили прогнозируемые затраты на одного пациента с ОУГ в течении 6 лет для СЛТ и медикаментозного лечения в качестве первичной терапии [56]. L. Cantog и соавт.

сравнили кумулятивную 5-летнюю стоимость трех стратегий гипотензивного лечения у пациентов с некомпенсированным на двух препаратах ВГД и показали меньшие суммарные затраты на ЛТ [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные исследования позволяют сделать вывод, что СЛТ эффективно и безопасно снижает ВГД в глазах с ОУГ и может быть успешно применена на любом этапе лечения. В качестве первоначального лечения СЛТ позволяет отсрочить назначение постоянного режима медикаментозных средств с их побочными эффектами. В качестве дополнительного лечения СЛТ может уменьшить количество применяемых гипотензивных препаратов, а в глазах, плохо контролируемых на максимальном медикаментозном режиме, может предотвратить или отсрочить необходимость хирургии. Гипотензивный эффект СЛТ проявляется в течение нескольких недель и длится от нескольких месяцев до нескольких лет.

### Литература

1. Курьшева Н.И., Топольник Е.В., Царегородцева М.А. Селективная лазерная трабекулопластика как процедура выбора при повторных вмешательствах при первичной открытоугольной глаукоме // Сборн. научн. статей междунар. конф. «Глаукома: теории, тенденции, технологии». М., 2008. С. 401–406.
2. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей (под ред. Е.А. Егорова, Ю.С. Астахова, А.Г. Шуко). Изд. 2-е, испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 280 с.
3. Офтальмология. Клинические рекомендации (под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова). Изд. 2-е, испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.
4. Acott T.S., Samples J.R., Bradley J.M. et al. Trabecular repopulation by anterior trabecular meshwork cells after laser trabeculoplasty // Am. J. Ophthalmol. 1989. V. 107. P. 1–6.
5. AGIS Investigators: The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), 9. Comparison of glaucoma outcomes in black and white patients within treatment groups // Am. J. Ophthalmol. 2001. V. 132. P. 311–320.
6. Albright C.D., Schuman S.G., Netland P.A. Usage and cost of laser trabeculoplasty in the United States // Ophthalmic. Surg. Lasers. 2002. V. 33. P. 334–336.
7. Alexander R.A., Grierson I., Church W.H. The effect of argon laser trabeculoplasty upon the normal human trabecular meshwork // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1989. V. 227. P. 72–77.
8. Alvarado J.A., Alvarado R.G., Yeh R.F. et al. A new insight into the cellular regulation of aqueous out-flow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells // Br. J. Ophthalmol. 2005. V. 89. P. 1500–1505.
9. Alvarado J.A., Yeh R.F., Franse-Carman L. et al. Interactions between endothelia of the trabecular meshwork and of Schlemm's canal: a new insight into the regulation of aqueous outflow in the eye // Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 2005. V. 103. P. 148–162.
10. Asrani S., Zeimer R., Wilensky J. et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma // J. Glaucoma. 2000. V. 9, N 2. P. 134–142.
11. Ayala M., Landau Högbeck I., Chen E. Inflammation assessment after selective laser trabeculoplasty (SLT) treatment // Acta Ophthalmol. 2011. V. 89, N 4. P. 306–309.
12. Best U.P., Domack H., Schmidt V. Long-term results after selective laser trabeculoplasty — A clinical study on 269 eyes // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2005. V. 222. P. 326–331.
13. Best U.P., Domack H., Schmidt V. Pressure reduction after selective laser trabeculoplasty with two different laser systems and after argon laser trabeculoplasty—a controlled prospective clinical trial on 284 eyes // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2007. V. 224. P. 173–179.
14. Bradley J.M., Anderssohn A.M., Colvis C.M. et al. Mediation of laser trabeculoplasty-induced matrix metalloproteinase expression by IL-1beta and TNF-alpha // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. V. 41. P. 422–430.
15. Busbee B.G., Recchia F.M., Kaiser R. et al. Bleb-associated endophthalmitis: clinical characteristics and visual outcomes // Ophthalmology. 2004. V. 111. P. 1495–1503.
16. Bylsma S.S., Samples J.R., Acott T.S., Van Buskirk E.M. Trabecular cell division after argon laser trabeculoplasty // Arch. Ophthalmol. 1988. V. 106. P. 544–547.
17. Cantor L.B., Katz L.J., Cheng J.W. et al. Economic evaluation of medication, laser trabeculoplasty and filtering surgeries in treating patients with glaucoma in the USA // Curr. Med. Res. Opin. 2008. V. 24, N 10. P. 2905–2918.
18. Chen E., Golchin S., Blomdahl S. A comparison between 90 degrees and 180 degrees selective laser trabeculoplasty // J. Glaucoma. 2004. V. 13. P. 62–65.
19. Cvenkel B. One-year follow-up of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma // Ophthalmologica. 2004. V. 218. P. 20–25.
20. Cvenkel B., Hvala A., Drnovsek-Olup B., Gale N. Acute ultrastructural changes of the trabecular meshwork after selective laser trabeculoplasty and low power argon laser trabeculoplasty // Lasers Surg. Med. 2003. V. 33. P. 204–208.
21. Damji K.F., Bovell A.M., Hodge W.G. et al. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty: results from a 1-year randomised clinical trial // Br. J. Ophthalmol. 2006. V. 90. P. 1490–1494.
22. Damji K.F., Shah K.C., Rock W.J. et al. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty: a prospective randomized clinical trial // Br. J. Ophthalmol. 1999. V. 83. P. 718–722.
23. DeBry P.W., Perkins T.W., Heatley G. et al. Incidence of late-onset bleb-related complications following trabeculectomy with Mitomycin // Arch. Ophthalmol. 2002. V. 120. P. 297–300.
24. Dueker D.K., Norberg M., Johnson D.H. et al. Stimulation of cell division by argon and Nd: YAG laser trabeculoplasty in cynomolgus monkeys // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1990. V. 31. P. 115–124.
25. Ederer F., Gaasterland D.A., Dally L.G. et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race: 10-year results // Ophthalmology. 2004. V. 111. P. 651–664.
26. El-Mallah M.K., Walsh M.M., Stinnett S.S., Asrani S.G. Selective laser trabeculoplasty reduces mean IOP and IOP variation in normal tension glaucoma patients // Clin. Ophthalmol. 2010. V. 4. P. 889–893.
27. Feldman R.M., Katz L.J., Spaeth G.L. et al. Long-term efficacy of repeat argon laser trabeculoplasty // Ophthalmology. 1991. V. 98, N 7. P. 1061–1065.
28. Francis B.A., Ianchulev T., Schofield J.K. et al. Selective laser trabeculoplasty as a replacement for medical therapy in open-angle glaucoma // Am. J. Ophthalmol. 2005. V. 140. P. 524–525.
29. George M.K., Emerson J.W., Cheema S.A. et al. Evaluation of a modified protocol for selective laser trabeculoplasty // J. Glaucoma. 2008. V. 17. P. 197–202.
30. Geyer O., Wolf A., Levinger E. et al. Selective laser trabeculoplasty treatment for medication-refractory open angle glaucoma // Harefuah. 2005. V. 144, N 11. P. 790–793.
31. Gracner T. Intraocular pressure reduction after selective laser trabeculoplasty in primary open angle glaucoma // Coll. Antropol. 2001. V. 25. P. 111–115.
32. Gracner T. Intraocular pressure response of capsular glaucoma and primary open-angle glaucoma to selective Nd:YAG laser trabeculoplasty: a prospective, comparative clinical trial // Eur. J. Ophthalmol. 2002. V. 12. P. 287–292.
33. Gracner T. Intraocular pressure response to selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open-angle glaucoma // Ophthalmologica. 2001. V. 215. P. 267–270.
34. Gracner T., Falez M., Gracner B. et al. Long-term follow-up of selective laser trabeculoplasty in primary open-angle glaucoma // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 2006. V. 223. P. 743–747.

35. *Gracner T., Naji M., Hudovernik M. et al.* Predictive factors of successful selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma [in German] // *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2007. V. 224, N 12. P. 922–926.
36. *Gracner T., Pahor D., Gracner B.* Efficacy of selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open-angle glaucoma // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 2003. V. 220. P. 848–852.
37. *Grayson D.K., Camras C.B., Podos S.M., Lustgarten J.S.* Longterm reduction of intraocular pressure after repeat argon laser trabeculoplasty // *Am. J. Ophthalmol.* 1988. V. 106. P. 312–321.
38. *Higginbotham E.J.* Reaffirming the role of the laser in glaucoma management // *Arch. Ophthalmol.* 1999. V. 117. 1075–1076.
39. *Hodge W.G., Damji K.F., Rock W. et al.* Baseline IOP predicts selective laser trabeculoplasty success at 1 year post-treatment: results from a randomised clinical trial // *Br. J. Ophthalmol.* 2005. V. 89. P. 1157–1160.
40. *Hong B.K., Winer J.C., Martone J.F. et al.* Repeat selective laser trabeculoplasty // *J. Glaucoma.* 2009. V. 18, N 3. P. 180–183.
41. *Jampel H.D.* Initial treatment for open-angle glaucoma medical, laser, or surgical? Laser trabeculoplasty is the treatment of choice for chronic open-angle glaucoma // *Arch. Ophthalmol.* 1998. V. 116. P. 240–241.
42. *Jampel H.D., Musch D.C., Gillespie B.W. et al.* Perioperative complications of trabeculectomy in the collaborative initial glaucoma treatment study (CIGTS) // *Am. J. Ophthalmol.* 2005. V. 140. P. 16–22.
43. *Johnson P.B., Katz L.J., Rhee D.J.* Selective laser trabeculoplasty: predictive value of early intraocular pressure measurements for success at 3 months // *Br. J. Ophthalmol.* 2006. V. 90. P. 741–743.
44. *Juzych M.S., Chopra V., Banitt M.R. et al.* Comparison of long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma // *Ophthalmology.* 2004. V. 111. P. 1853–1859.
45. *Kajiyama S., Hayakawa K., Sawaguchi S.* Clinical Results of Selective Laser Trabeculoplasty // *Jpn. J. Ophthalmol.* 2000. V. 44. P. 574–575.
46. *Kano K., Kuwayama Y., Mizoue S., Ito N.* Clinical results of selective laser trabeculoplasty // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1999. V. 103. P. 612–616.
47. *Kara N., Altan C., Satana B. et al.* Comparison of selective laser trabeculoplasty success in patients treated with either prostaglandin or timolol/dorzolamide fixed combination // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2011. V. 27, N 4. P. 339–342.
48. *Katz L.J., Steinmann W.C., Kabir A. et al.* Selective Laser Trabeculoplasty Versus Medical Therapy as Initial Treatment of Glaucoma: A Prospective, Randomized Trial // *J. Glaucoma.* 2011. May 3. [Epub ahead of print]
49. *Koller T., Stürmer J., Remé C., Gloor B.* Membrane formation in the chamber angle after failure of argon laser trabeculoplasty: analysis of risk factors // *Br. J. Ophthalmol.* 2000. V. 84. P. 48–53.
50. *Kramer T.R., Noecker R.J.* Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes // *Ophthalmology.* 2001. V. 108. P. 773–779.
51. *Lai J.S., Chua J.K., Tham C.C. et al.* Five-year follow up of selective laser trabeculoplasty in Chinese eyes // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2004. V. 32. P. 368–372.
52. *Lanzetta P., Menchini U., Virgili G.* Immediate intraocular pressure response to selective laser trabeculoplasty // *Br. J. Ophthalmol.* 1999. V. 83. P. 29–32.
53. *Latina M.A., Gulati V.* Selective laser trabeculoplasty: stimulating the meshwork to mend its ways // *Int. Ophthalmol. Clin.* 2004. V. 44. P. 93–103.
54. *Latina M.A., Park C.* Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions // *Exp Eye Res.* 1995. V. 60. P. 359–371.
55. *Latina M.A., Sibayan S.A., Shin D.H. et al.* Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty): a multicenter, pilot, clinical study // *Ophthalmology.* 1998. V. 105. P. 2082–2088.
56. *Lee R., Hutnik C.M.* Projected cost comparison of selective laser trabeculoplasty versus glaucoma medication in the Ontario health insurance plan // *Can. J. Ophthalmol.* 2006. V. 41. P. 449–456.
57. *Lee P.P., Walt J.W., Rosenblatt L.C. et al.* Association between intraocular pressure variation and glaucoma progression: data from a United States chart review // *Am. J. Ophthalmol.* 2007. V. 144, N 6. P. 901–907.
58. *Mao A.J., Pan X.J., McIlraith I. et al.* Development of a prediction rule to estimate the probability of acceptable intraocular pressure reduction after selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma and ocular hypertension // *J. Glaucoma.* 2008. V. 17, N 6. P. 449–454.
59. *Martinez-de-la-Casa J.M., Garcia-Feijoo J., Castillo A. et al.* Selective vs argon laser trabeculoplasty: hypotensive efficacy, anterior chamber inflammation, and postoperative pain // *Eye.* 2004. V. 18. P. 498–502.
60. *Martow E., Hutnik C.M., Mao A.* SLT and adjunctive medical therapy: a prediction rule analysis // *J. Glaucoma.* 2011. V. 20, N 4. P. 266–270.
61. *McIlraith I., Strasfeld M., Colev G. et al.* Selective laser trabeculoplasty as initial and adjunctive treatment for open angle glaucoma // *J. Glaucoma.* 2006. V. 15. P. 124–130.
62. *Melamed S., Ben Simon G.J., Levkovitch-Verbin H.* Selective laser trabeculoplasty as primary treatment for open-angle glaucoma: a prospective, nonrandomized pilot study // *Arch. Ophthalmol.* 2003. V. 121. P. 957–960.
63. *Melamed S., Pei J., Epstein D.L.* Short term effect of argon laser trabeculoplasty in monkeys // *Arch. Ophthalmol.* 1985. V. 103. P. 1546–1552.
64. *Moubayed S.P., Hamid M., Choremis J., Li G.* An unusual finding of corneal edema complicating selective laser trabeculoplasty // *Can. J. Ophthalmol.* 2009. V. 44, N 3. P. 337–338.
65. *Nagar M., Luhishi E., Shah N.* Intraocular pressure control and fluctuation: the effect of treatment with selective laser trabeculoplasty // *Br. J. Ophthalmol.* 2009. V. 93. P. 497–501.
66. *Nagar M., Ogunyomade A., O'Brart D.P. et al.* A randomized, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma // *Br. J. Ophthalmol.* 2005. V. 89. P. 1413–1417.
67. *Nordstrom B.L., Friedman D.S., Mozaffari E. et al.* Persistence and adherence with topical glaucoma therapy // *Am. J. Ophthalmol.* 2005. V. 140. P. 598–606.
68. *Nouri-Mahdavi K., Hoffman D., Coleman A.L. et al.* Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study // *Ophthalmology.* 2004. V. 111, N 9. P. 1627–1635.
69. *Oliver J.E., Hattenhauer M.G., Herman D. et al.* Blindness and glaucoma: a comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision // *Am. J. Ophthalmol.* 2002. V. 133, N 6. P. 764–772.
70. *Olthoff C.M., Schouten J.S., van de Borne B.W., Webers C.A.* Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review // *Ophthalmology.* 2005. V. 112. P. 953–961.
71. *Popiela G., Muzyka M., Szelepin L. et al.* Use of YAG-Selecta laser and argon laser in the treatment of open angle glaucoma // *Klin. Oczna.* 2000. V. 102. P. 129–133.
72. *Prasad N., Murthy S., Dagianis J.J., Latina M.A.* A comparison of the intervisit intraocular pressure fluctuation after 180 and 360 degrees of selective laser trabeculoplasty (SLT) as a primary therapy in primary open angle glaucoma and ocular hypertension // *J. Glaucoma.* 2009. V. 18, N 2. P. 157–160.
73. *Rachmiel R., Trope G.E., Chipman M.L. et al.* Laser trabeculoplasty trends with the introduction of new medical treatments and selective laser trabeculoplasty // *J. Glaucoma.* 2006. V. 15. P. 306–309.
74. *Reardon G., Kotak S., Schwartz G.F.* Objective assessment of compliance and persistence among patients treated for glaucoma and ocular hypertension: a systematic review // *Patient Prefer Adherence.* 2011. V. 5. P. 441–463.
75. *Regina M., Bunya V.Y., Orlin S.E., Ansari H.* Corneal edema and haze after selective laser trabeculoplasty // *J. Glaucoma.* 2011. V. 20, N 5. P. 327–329.
76. *Reiss G.R., Wilensky J.T., Higginbotham E.J.* Laser trabeculoplasty // *Surv. Ophthalmol.* 1991. V. 35. P. 407–428.

77. Rhee D.J., Krad O., Pasquale L.R. Hyphema following selective laser trabeculoplasty // Ophthalm. Surg. Lasers Imaging. 2009. V. 40, N 5. P. 493–494.
78. Rhodes K.M., Weinstein R., Saltzman R.M. et al. Intraocular pressure reduction in the untreated fellow eye after selective laser trabeculoplasty // Curr. Med. Res. Opin. 2009. V. 25, N 3. P. 787–796.
79. Richter C.U., Shingleton B.J., Bellows A.R. et al. Retreatment with argon laser trabeculoplasty // Ophthalmology. 1987. V. 94. P. 1085–1089.
80. Richter C.U., Shingleton B.J., Bellows A.R. et al. The development of encapsulated filtering blebs // Ophthalmology. 1988. V. 95. P. 1163–1168.
81. Rodrigues M.M., Spaeth G.L., Donohoo P. Electron microscopy of argon laser therapy in phakic open-angle glaucoma // Ophthalmology. 1982. V. 89. P. 198–210.
82. Rozsival P., Kana V., Hovorkova M. Selective laser trabeculoplasty // Cesk. Slov. Oftalmol. 2004. V. 60. P. 267–274.
83. Scherer W.J. Effect of topical prostaglandin analog use on outcome following selective laser trabeculoplasty // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2007. V. 23. P. 503–512.
84. Schwartz A.L., Van Veldhuisen P.C., Gaasterland D.E. et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), 5. Encapsulated bleb after initial trabeculectomy // Am. J. Ophthalmol. 1999. V. 127. P. 8–19.
85. Shazly T.A., Latina M.A. Intraocular pressure response to selective laser trabeculoplasty in the first treated eye vs the fellow eye // Arch Ophthalmol. 2011. V. 129, N 6. P. 699–702.
86. Shazly T.A., Latina M.A., Dagianis J.J., Chitturi S. Effect of prior cataract surgery on the long-term outcome of selective laser trabeculoplasty // Clin. Ophthalmol. 2011. V. 5. P. 377–380.
87. Shazly T.A., Smith J., Latina M.A. Long-term safety and efficacy of selective laser trabeculoplasty as primary therapy for the treatment of pseudoexfoliation glaucoma compared with primary open-angle glaucoma // Clin. Ophthalmol. 2010. V. 5. P. 5–10.
88. Shihadeh W.A., Ritch R., Liebmann J.M. Hyphema occurring during selective laser trabeculoplasty // Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging. 2006. V. 37. P. 432–433.
89. Singh D., Coote M.A., O'Hare F. et al. Topical prostaglandin analogues do not affect selective laser trabeculoplasty outcomes // Eye (Lond). 2009. V. 23, N 12. P. 2194–2199.
90. Song J., Lee P.P., Epstein D.L. et al. High failure rate associated with 180 degrees selective laser trabeculoplasty // J. Glaucoma. 2005. V. 14. P. 400–408.
91. Starita R.J., Fellman R.L., Spaeth G.L. et al. The effect of repeating full-circumference argon laser trabeculoplasty // Ophthalmic. Surg. 1984. V. 15. P. 41–43.
92. Stein J.D., Challa P. Mechanisms of action and efficacy of argon laser trabeculoplasty and selective laser trabeculoplasty // Curr. Opin. Ophthalmol. 2007. V. 18. P. 140–145.
93. Stewart W.C., Konstas A.G., Pfeiffer N. Patient and ophthalmologist attitudes concerning compliance and dosing in glaucoma treatment // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2004. V. 20. P. 461–469.
94. The Glaucoma Laser Trial Research Group: The Glaucoma Laser Trial (GLT) and glaucoma laser trial follow-up study, seven-year results // Am. J. Ophthalmol. 1995. V. 120. P. 718–731.
95. The Glaucoma Laser Trial Research Group. The Glaucoma Laser Trial (GLT). 2. Results of argon laser trabeculoplasty versus topical medicines. The Glaucoma Laser Trial Research Group // Ophthalmology. 1990. V. 97. P. 1403–1413.
96. Van Buskirk E.M., Pond V., Rosenquist R.C. et al. Argon laser trabeculoplasty. Studies of mechanism of action // Ophthalmology. 1984. V. 91. P. 1005–1010.
97. Van de Veire S., Zeyen T., Stalmans I. Argon versus selective laser trabeculoplasty // Bull. Soc. Belge Ophthalmol. 2006. V. 299. P. 5–10.
98. Van der Zypen E., Fankhauser F. Ultrastructural changes of the trabecular meshwork of the monkey (*Macaca speciosa*) following irradiation with argon laser light // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1984. V. 221. P. 249–261.
99. Weinand F.S., Althen F. Long-term clinical results of selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open angle glaucoma // Eur. J. Ophthalmol. 2006. V. 16. P. 100–104.
100. Werner M., Smith M.F., Doyle J.W. Selective laser trabeculoplasty in phakic and pseudophakic eyes // Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging. 2007. V. 38. P. 182–188.
101. Wimmer I., Welge-Luessen U., Picht G., Grehn F. Influence of argon laser trabeculoplasty on transforming growth factor-beta 2 concentration and bleb scarring following trabeculectomy // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2003. V. 241. P. 631–636.
102. Wise J.B., Witter S.L. Argon laser therapy for open-angle glaucoma. A pilot study // Arch. Ophthalmol. 1979. V. 97. P. 319–322.

## Selective Laser Trabeculoplasty in the Treatment of Open-Angle Glaucoma. Ten-year Clinical Experience

I.B. Alexeev<sup>1</sup>, I.I. Shteyner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Education, Moscow

<sup>2</sup>Regional Medical Center, Samara, Russia

ishte@mail.ru

*Selective laser trabeculoplasty (SLT) is a modern sparing technique of laser treatment for open-angle glaucoma, which can be used as replacement or adjunctive therapy. A decade of clinical experience with SLT shows that it lowers IOP effectively and safely in open-angle glaucoma and can be successfully applied at every stage of treatment. SLT may delay the need for permanent medicinal hypotensive therapy or reduce the volume of drugs to be taken, prevent or delay the need for regular surgery. IOP lowering effect of SLT is manifested in several weeks and may last several months or even several years.*

**Key words:** Selective laser trabeculoplasty, glaucoma, intraocular pressure.

*Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:98–106*

# Гидролитические ферменты слезной жидкости в норме и при патологии

Н.Б. Чеснокова, О.В. Безнос

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

*Приводятся литературные и собственные данные авторов о содержании в слезной жидкости человека ферментов класса гидролаз. В слезе человека обнаруживаются гидролазы всех типов. Протеазы (сериновые, цистеиновые, металлопротеазы), в том числе входящие в состав локальных фибринолитической, ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой систем, участвуют в различных патологических процессах: изъязвлении роговицы при травмах, ожогах и кератитах, в развитии кератоконуса, увеитов, диабетической ретинопатии, глаукомы. Гликозидаза лизоцим и эндонуклеаза липокалин оказывают антимикробное и противовирусное действие. Содержание в слезе лизосомальных гидролаз отражает их уровень в крови при болезнях накопления. Приведены примеры того, как анализ активности гидролитических ферментов и соотношения уровней ферментов и их ингибиторов может быть использован при изучении патогенеза и выборе патогенетически обоснованной терапии заболеваний глаза.*

**Ключевые слова:** слезная жидкость, ферменты слезной жидкости, гидролазы, протеазы, ингибиторы протеолиза, заболевания глаза.

Российский офтальмологический журнал 2012; 4:107–111

Гидролитические ферменты (гидролазы) — класс ферментов, катализирующих расщепление органических веществ всех классов с присоединением молекулы воды. К ним относятся протеазы и пептидазы, расщепляющие белки и пептиды, гликозидазы, расщепляющие гликозиды, эстеразы, ускоряющие гидролиз и синтез сложных эфиров, в том числе жиров, эндонуклеазы, расщепляющие нуклеиновые кислоты, и др.

Содержание белка в слезной жидкости (СЖ) довольно высоко — около 8 мг/мл. Очень большая часть его приходится на ферменты. По данным G.A. Souza и соавт. [57], при помощи комбинации методов электрофореза и масс-спектрометрии идентифицирован 491 белок, постоянно присутствующий в слезе. Из них 32 — это протеазы, также 32 — их ингибиторы, 18 — ферменты антиоксидантной системы [57], 80 — различные цитокины, хемокины и факторы роста [52]. Поскольку СЖ является защитным барьером, в том числе на пути инфекций, в ней также содержатся белки с антибактериальными свойствами: лизоцим, лактоферрин, секреторный иммуноглобулин А, липокалин и липофилин [44], причем на долю лизоцима, липокалина и лактоферрина приходится 80% всех белков слезы по массе [29].

Ферменты СЖ по происхождению разделяют на следующие группы: синтезируемые клетками

слезных желез; транспортируемые путем активного и/или пассивного транспорта из плазмы крови в слезных железах; поступающие из кровотока через стенку капилляров конъюнктивы; происходящие из клеток эпителия роговицы; поступающие из клеток конъюнктивы; синтезируемые клетками воспалительного инфильтрата (при патологии).

Около 12% всех белков СЖ приходится на долю протеаз и их ингибиторов [57]. В слезе обнаруживаются протеазы всех групп, в частности, сериновые, цистеиновые, металлопротеазы [11, 15, 51, 53].

Протеолитические ферменты в СЖ выполняют многочисленные функции, среди которых поддержание структуры и метаболизма тканей переднего отрезка глаза, восстановление их в случае травмы, поддержание проходимости путей оттока СЖ, инактивация и разрушение патогенов и др. Эти функции протеолитические ферменты осуществляют, катализируя реакции как неспецифического, так и ограниченного протеолиза. С помощью неспецифического протеолиза удаляются поврежденные и отработавшие белковые молекулы, патогены и др. Ограниченный протеолиз, катализируемый в основном сериновыми протеазами, является одним из важнейших способов биорегуляции. Он заключается в отщеплении определенных небольших фрагментов молекул белка, в результате чего неактивный предшественник превра-

щается в активный фермент. Именно таким образом осуществляется, например, каскадная активация компонентов системы гемостаза, активация многих белковых агентов, участвующих в воспалении, и др. Это позволяет быстро включать определенную функцию, не тратя время и энергию на синтез необходимых ферментов *de novo*.

Активность протеаз нуждается в постоянном контроле как во избежание повреждения белковых компонентов тканей, так и для регуляции реакций ограниченного протеолиза. Основных механизмов такого контроля два. Во-первых, большинство протеаз синтезируется в виде неактивных предшественников, которые при необходимости подвергаются активации посредством ограниченного протеолиза, осуществляемого другими ферментами — активаторами. С другой стороны, активность ферментов находится под контролем ингибиторов, также постоянно присутствующих в слезе. Баланс активных ферментов, активаторов и ингибиторов является необходимым условием обеспечения нормального течения физиологических процессов. В здоровом глазу их соотношение сохраняется постоянным [57], а нарушение этого баланса может явиться как причиной развития заболеваний глаз, так и фактором, отягощающим их течение [15, 43, 54].

Нами установлено, что определение протеиназно-ингибиторного баланса в СЖ дает объективную информацию о характере патологического процесса в переднем отрезке глаза, полезную для прогноза и выбора медикаментозной терапии [17]. Соотношение протеаз и их основных ингибиторов в слезе изменяется в зависимости от стадии патологического процесса и находится в тесной связи со степенью тяжести заболевания [7, 8, 15]. Это показано на моделях щелочных ожогов глаз различной локализации [22], кислотных и термических ожогов роговицы [15]. При этих патологических процессах отмечаются два пика активности протеаз в СЖ: первый соответствует самой ранней фазе воспаления, когда основной задачей протеаз является удаление поврежденных молекул белка и очищение раневой поверхности, второй пик приходится на фазу репарации, когда протеазы необходимы для формирования рубцовой ткани. При экспериментальном иммуногенном увеите (индуцированном лошадиной сывороткой) и проникающем ранении роговицы протеолитическая активность в СЖ повышается на ранних стадиях патологического процесса [12].

При упомянутых выше процессах в СЖ повышается активность протеолитических ферментов, расщепляющих коллаген и адгезивные белки: сериновых протеаз (плазмин, эластаза, катепсин G и др.), матриксных металлопротеаз, цистеиновых протеаз (катепсины B, H, L и др.) [11, 51, 53].

Активность перечисленных протеаз контролируют ингибиторы, поступающие из кровеносного русла ( $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_1$ -антиплазмин и др.) и

синтезируемые местно ( $\alpha_2$ -макроглобулин) [54]. Их активность также изменяется в зависимости от стадии репаративного процесса [8, 15, 16, 22]. Нарушение баланса между активностью протеаз и их ингибиторов, а именно чрезмерная активация протеаз при недостатке ингибиторов часто приводит к развитию язв роговицы вплоть до ее перфорации. Недостаточная же активность ферментов в период формирования рубцовой ткани ведет к формированию грубых рубцов, затрудняющих восстановление оптической функции глаза. В Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца в течение многих лет проводится изучение изменений протеиназно-ингибиторного баланса в СЖ при различных повреждениях роговицы и разработка способов его коррекции для повышения эффективности терапии [16, 19, 22]. На основании результатов этих работ было предложено использовать в терапии ожогов глаз ингибитор сериновых протеаз гордокс, определены оптимальные сроки его применения с тем, чтобы в острую фазу воспаления обеспечить очищение раны, а затем предотвратить неконтролируемую избыточную активацию протеаз, ведущую к изъязвлению роговицы [14, 19].

Нарушение протеиназно-ингибиторного баланса происходит и при кератоконусе. По данным ряда авторов, при этом заболевании в слезе и во всех слоях роговицы снижено содержание ингибиторов протеолиза  $\alpha_1$ -антитрипсина [55] и  $\alpha_2$ -макроглобулина [56].

В патогенезе ряда заболеваний глаз, в частности ожоговой болезни глаз, принимает активное участие калликреин-кининовая система. Ее ключевые ферменты — плазменный и тканевой калликреины — относятся к сериновым протеазам. Основной их функцией является образование кининов из предшественников — кининогенов. Кинины играют важную роль в развитии воспаления, вызывая все основные признаки и симптомы воспаления при введении их в кровь или кожу человека [32]. Кроме того, калликреины активируют превращение плазминогена в плазмин, активируют комплемент (плазменный калликреин), участвуют в регуляции клеточной пролиферации, активации эпидермального фактора роста, коллагеназы и желатиназы (тканевой калликреин) и др. [27]. Нами установлено, что ожоговая травма роговицы приводит к значительному повышению активности в СЖ плазменного (на ранней стадии) и тканевого (в период развития язв роговицы) калликреинов и содержания в ней прекалликреинов (также на ранней стадии) [7].

Обнаружены увеличение активности калликреина в СЖ при глаукоме [2] и достоверное снижение отношения уровней прекалликреина и калликреина по мере прогрессирования заболевания [31]. По данным З.Б. Бекботовой, существует отрицательная корреляция между активностями АПФ и калликреина при глаукоме [2].

В слезе присутствуют компоненты фибринолитической системы [25, 39, 46, 51]. Ключевым

ферментом фибринолитической системы является сериновая протеаза плазмин, образующаяся из плазминогена под воздействием активаторов плазминогена (также сериновые протеазы). Основных активаторов плазминогена два: тканевой и урокиназный. Тканевой активатор синтезируется в эндотелии роговицы, эпителии цилиарного тела и трабекулярной сети, внутренних слоях сетчатки [35] и катализирует образование плазмينا, разрушающего фибрин внутри сгустка, а урокиназный обнаружен в клетках эпителия роговицы [59], он катализирует образование свободного плазмина.

В СЖ выявлена активность плазмина, плазминогена и активаторов обоих типов [46]. Плазмин является одним из ключевых ферментов в развитии язв роговицы [30], поскольку, помимо фибрина, он способен расщеплять адгезивные белки фибронектин и ламинин, а также активировать матриксные металлопротеазы и эластазу. Поэтому определение содержания компонентов фибринолитической системы может иметь прогностическое значение при ожоговых поражениях глаз, которые очень часто сопровождаются изъязвлением роговицы. Нами обнаружено существенное повышение активности плазмина и активаторов плазминогена в острый период ожоговой травмы роговицы и в период максимальной выраженности процесса изъязвления [1, 51].

Протеомный анализ показывает, что белковый состав слезы существенно меняется при диабете [38, 41]. Активированные длительной гипергликемией нейтрофилы выбрасывают во внеклеточную среду разнообразные протеолитические ферменты [37]. Поэтому при диабетической ретинопатии в СЖ наблюдается значительное повышение активности протеаз, в частности сериновых, что было подтверждено в ходе исследований, проведенных в институте у пациентов и на модели аллоксанового диабета у кроликов [4, 20, 21].

Имеются сведения о повышении фибринолитической активности СЖ при ретинопатии и увеличении ее по мере прогрессирования заболевания. При диабетической ретинопатии содержание плазминогена в слезе выше, чем у здоровых лиц [13].

Матриксные металлопротеазы (ММП) — семейство внеклеточных протеаз, основной функцией которых является расщепление белков межклеточного матрикса: коллагена, фибронектина и ламинина, а также протеогликанов и гликопротеинов. Желатиназы (ММП-9 и 2), коллагеназы (ММП-1,8 и 13), стромелизины (ММП-3 и 10) играют важную роль в репарации роговицы при ее травмах и различных заболеваниях, сопровождающихся поражением роговицы и конъюнктивы. Их активность в СЖ повышается при рекуррентных эрозиях роговицы (ММП-2,9) [53], блефаритах (ММП-8,9) [50], конъюнктивитах, кератоконъюнктивитах, в том числе весеннем кератоконъюнктивите (ММП-1,2,3,8,9,10,13), аллергических заболеваниях глаз (ММП-9) [28], синдроме

«сухого глаза» (ММП-1,3,9,10) [33], кератоконусе (ММП-9) [47].

У больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом, сопровождающимся развитием эрозий и язв роговицы, коллагенолитическая активность, в основном представленная ММП-2 и 9, в СЖ выше, чем у здоровых людей, и возрастает пропорционально площади и глубине дефекта. При глубоких язвах роговицы она достоверно выше, чем при эрозиях [6].

Заслуживает внимания тот факт, что, по данным N. Honda и соавт., применение латанопроста (ксалатана) вызывает значительное и достоверное повышение в СЖ активности ММП-9 и снижение уровня ингибитора металлопротеаз TIMP-1, поэтому авторы не рекомендуют применять латанопрост при кератоконусе и после операции LASIK [41].

К металлопротеазам относится и ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), являющийся ключевым ферментом одной из важнейших регуляторных систем организма — ренин-ангиотензиновой системы. Это Zn-зависимая металлопротеаза, катализирующая образование ангиотензина II, который помимо вазоконстрикторного действия, оказывает и провоспалительное: инициирует инфильтрацию тканей воспалительными и иммунокомпетентными клетками, активирует фактор транскрипции NF-κappaB, запускающий синтез провоспалительных веществ, способствует образованию активных форм кислорода [58]. Кроме того, АПФ расщепляет брадикинин, вызывающий расширение сосудов и увеличение проницаемости клеточных стенок.

Показано, что АПФ играет важную роль в развитии воспаления и неоваскуляризации роговицы [23]. В экспериментах на модели ожоговой болезни глаз у кроликов мы обнаружили, что в ранние сроки после ожога роговицы и на стадии образования язв в СЖ значительно повышается его активность, причем чем интенсивнее процесс изъязвления роговицы, тем она выше [18, 24]. Местное применение ингибиторов АПФ в виде инстилляций в эксперименте на кроликах значительно уменьшало глубину и площадь изъязвления роговицы после щелочного ожога [24].

Отмечено повышение активности АПФ в СЖ больных глаукомой [5, 31].

Получило подтверждение предположение о том, что локальная ренин-ангиотензиновая система глаза вовлечена в патогенез диабетической ретинопатии [26, 34, 49]. Проведенные нами экспериментальные и клинические исследования показали, что в эксперименте на ранних стадиях диабета активность АПФ в слезе повышается [4], а у больных, которые, как правило, поступают в клинику с развитым диабетом и далеко зашедшей ретинопатией, она, напротив, снижается. Снижение активности АПФ усиливается при более тяжелом течении и плохой компенсации сахарного диабета, пролиферативных изменениях на глазном дне [9, 10].

Слезе является важным барьером на пути инфекции благодаря содержащимся в ней бактерицидным компонентам, главным среди которых является гликозидаза лизоцим, секретируемая клетками эпителия роговицы и конъюнктивы. Концентрация лизоцима в СЖ составляет 1–2 г/л, что выше, чем в любой другой биологической жидкости. Лизоцим оказывает выраженное бактерицидное действие на всю грамположительную флору, за исключением золотистого стафилококка. Кроме того, лизоцим принимает участие в защитных иммунных реакциях, а также в процессах регенерации и заживления ран [42]. При бактериальных инфекциях активность лизоцима в СЖ снижена, причем не только в больном, но и в здоровом глазу [3].

В СЖ человека обнаружена также эндонуклеазная активность, 75% которой приходится на липокалин. Ферменты этой группы расщепляют вирусную ДНК, а также ДНК собственных клеток при апоптозе [60].

В СЖ здоровых людей определяются лизосомальные гидролазы, в том числе те, дефицит которых в крови и тканях приводит к развитию болезней накопления:  $\alpha$ -галактозидаза (болезнь Фабри),  $\alpha$ -глюкозидаза (гликогеноз II типа),  $\beta$ -гексозаминидаза В (болезнь Тея – Сакса),  $\beta$ -галактозидаза (ганглиозидоз), сульфатаза А и Б (мукосальфатидоз) и др. При этих заболеваниях содержание их в СЖ снижается так же, как и в крови [39]. При герпетическом кератите в СЖ обнаруживается высокая концентрация  $\beta$ -N-ацетилгликозидазы,  $\beta$ -глюкозидазы и  $\beta$ -глюкуронидазы [13]. Активность лизосомальных гидролаз кислой фосфатазы и N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы в СЖ снижается при герпетическом кератите и весеннем конъюнктивите [45].

У пациентов с синдромом «сухого глаза», страдающих непереносимостью контактных линз, в СЖ выявлено повышение активности секреторной фосфолипазы А2 [36]. То же наблюдается при аллергическом конъюнктивите [48].

Таким образом, анализ активности гидролитических ферментов СЖ важен не только для выяснения патогенетических механизмов заболеваний глаз, но и дает много информации для практической медицины, поскольку может позволить более точно оценить характер течения патологического процесса, прогнозировать рецидивы и исход болезни, объективно обосновывать применение лекарственных препаратов. В определенной степени анализ СЖ может помочь и в диагностике и лечении неоптальмологических заболеваний, в том числе наследственных и системных.

### Литература

1. Безнос О.В., Никольская И.И., Мухаметова Л.И. и др. Влияние ожоговой травмы роговицы на активность компонентов локальных ренин-ангиотензиновой и фибринолитической систем в слезе и водянистой влаге у кроликов // Сб. научн. трудов I РООФ. М., 2008. С. 133–136.
2. Бекботова З.Б. Клинико-биохимические аспекты патогенеза острой внутриглазной гипертензии // Дисс... канд. мед. наук. М., 2003.

3. Галева Г.З., Самойлов А.Н., Мусина Л.Т. Лизоцимная активность слезы у детей с дакриоциститом новорожденных // Сб. науч. трудов IV РООФ. М., 2011. Т. 2. С. 290–294.
4. Григорьев А.В. Значение клинико-биохимических показателей в прогнозе течения диабетической ретинопатии и экспериментальное обоснование применения ликопина для их коррекции // Дис.... канд. мед. наук. М., 2005.
5. Еричев В.П., Никольская И.И., Ловпаче Дж.Н. и др. Активность ангиотензин-превращающего фермента в слезе у больных глаукомой и здоровых людей разного возраста // Сб. научн. трудов VIII съезда офтальмологов России. М., 2005. С. 169.
6. Журова С.Г., Бржеский В.В., Калинина И.В. Коллагенолитическая активность слезной жидкости здоровых людей и больных с синдромом «сухого глаза» // Сб. науч. трудов IV РООФ. М., 2011. Т. 2. С. 294–298.
7. Кузнецова Т.П., Чеснокова Н.Б., Пасхина Т.С. Активность тканевого и плазменного калликреинов и содержание их предшественников в слезной жидкости кроликов после щелочного ожога роговицы // Вопр. мед. хим. 1994. №3. С. 37–40.
8. Мошетова Л.К., Яровая Г.А., Неижкова Е.А. и др. Исследование протеолитических ферментов и их ингибиторов при проникающем ранении глазного яблока и на фоне применения системной энзимотерапии // Офтальмология. 2005. Т. 2, №4. С. 16–21.
9. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Охоцимская Т.Д. и др. Активность ангиотензинпревращающего фермента в крови и слезе у больных диабетической ретинопатией // Вестн. офтальмол. 2006. №3. С. 11–14.
10. Охоцимская Т.Д. Особенности ренин-ангиотензиновой системы при диабетической ретинопатии и возможности ее коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
11. Сосулина Н.Е., Чеснокова Н.Б. Эластолитическая активность в тканях глаза и сывороточные антипротеазы при ожоге роговицы // Вопр. мед. хим. 1986. Т. 4 С. 110–113.
12. Столярова Е.П. Значение оценки параметров локальной антиоксидантной системы для прогноза и лечения заболеваний глаза: Дисс... канд. мед. наук. М., 2009.
13. Хышиткуев Б.С., Максименя М.В., Козлов С.А. Диагностическое значение исследований слезной жидкости при диабетической ретинопатии [обзор литературы] // Клин. лаб. диагн. 2006. №3. С. 34–36.
14. Чеснокова Н.Б., Бордюгова Г.Г., Багдаш С. и др. Динамика протеолитической и антипротеолитической активности при ожоге роговицы // Офтальмол. журн. 1987. №1. С. 52–56.
15. Чеснокова Н.Б. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в патологии роговицы: Дис. ... докт. биол. наук. М., 1991.
16. Чеснокова Н.Б., Кузнецова Т.П., Сосулина Н.Е. Исследование протеолитических ферментов и их ингибиторов в слезной жидкости при воспалительных заболеваниях роговицы ожогового генеза // Вестн. офтальмол. 1994. Т. 2. С. 20–22.
17. Чеснокова Н.Б., Кузнецова Т.П. Исследование суммарной активности трипсиноподобных протеиназ и антипротеолитической активности в слезной жидкости при воспалительных заболеваниях глаз для выбора рациональной терапии // Метод. рек. М., 1995.
18. Чеснокова Н.Б., Кост О.А., Кузнецова Т.П. Активность ангиотензинпревращающего фермента в слезной жидкости кроликов после ожога роговицы // Вопр. мед. хим. 1996. Т. 2, №2. С. 130–133.
19. Чеснокова Н.Б., Ченцова Е.В., Капитонов Ю.А. и др. Экспериментальная разработка метода энзимотерапии ожоговой болезни глаз // Вестн. офтальмол. 1996. Т. 112. №5. С. 11–13.
20. Чеснокова Н.Б., Кузнецова Т.П., Давыдова Г.А. и др. Показатели протеиназно-ингибиторного баланса крови и гиперлипопротеидемии у больных пролиферативной диабетической ретинопатией при наличии твердых экссудатов в сетчатке // Вестн. офтальмол. 1999. №1. С. 14–16.
21. Чеснокова Н.Б., Григорьев А.В., Кузнецова Т.П. и др. Экспериментальное обоснование использования ликопин-содержащего препарата «Томатол» в комплексном лечении диабетической ретинопатии // Вестн. офтальмол. 2000. №5. С. 31–34.
22. Чеснокова Н.Б., Макаров П.В., Безнос О.В. Особенности клинического течения и протеиназно-ингибиторного баланса в слезе при ожогах глаз различной локализации // Вестн. офтальмол. 2001. №2. С. 38–41.
23. Чеснокова Н.Б., Григорьев А.В., Павленко Т.А. и др. Локальная ренин-ангиотензиновая система глаза, роль в офтальмопатологии // Вестник РАМН. 2003. №9. С. 29–32.
24. Чеснокова Н.Б., Кост О.А., Никольская И.И. и др. Экспериментальное обоснование местного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения воспалительных процессов в глазу // Вестн. офтальмол. 2008. №2. С. 16–19.
25. Чеснокова Н.Б., Никольская И.И., Мухаметова Л.И. и др. Компоненты фибринолитической и ренин-ангиотензиновой систем в тканевых структурах и жидких средах глаза кроликов в норме и после ожога роговицы // Рос. офтальмол. журнал. 2008. Т. 2. С. 46–50.
26. Шестакова М.В. Блокада ренин-ангиотензиновой системы в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета // Рус. мед. журнал. 2000. Т. 8. №15. С. 15–16.
27. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции [обзор] // Вопр. мед. хим. 2001. Т. 47, №1. С. 23–27.

28. *Acera A., Rocha G., Vecino E. et al.* Inflammatory markers in the tears of patients with ocular surface disease // *Ophthalmic Res.* 2008. V. 40, N 6. P. 315–321.
29. *Azzarolo A.M., Brew K., Kota S. et al.* Presence of tear lipocalin and other major proteins in lacrimal fluid of rabbits // *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* 2004. V. 138, N 2. P. 111–117.
30. *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.
31. *Borovic D., Bendelic E., Chiselita D.* Study of kinin-kallikrein and renin-angiotensin systems in patients with primary open angle glaucoma // *Oftalmologia.* 2009. V. 53, N 2. P. 61–68.
32. *Colman R.W.* Factor XII activation and inhibition in inflammation // *Agents Actions Suppl.* 1993. V. 42. P. 125–143.
33. *Corrales R.M., Stern M.E., De Pavia C.S. et al.* Deseccating stress stimulates expression of matrix metalloproteinases by corneal epithelium // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* V. 47. P. 3293–3302.
34. *Funatsu H., Yamashita H., Nakanishi Y. et al.* Angiotensin II and vascular epithelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy // *Br. J. Ophthalmol.* 2002. V. 86, N 3. P. 311–315.
35. *Geanon J.D., Tripathi B.L., Tripathi R.C., Barlow G.H.* Tissue plasminogen activator in avascular tissues of the eye: a quantitative study of its activity in the cornea, lens, and aqueous humor of dog, calf, and monkey // *Exp. Eye Res.* 1987. V. 4, N 1. P. 55–63.
36. *Glasson M., Stapleton F., Willcox M.* Lipid, lipase and lipocalin differences between tolerant and intolerant contact lens wearers // *Curr. Eye Res.* 2002. V. 25, N 4. P. 227–235.
37. *Gray R.S., James K., Merriman J. et al.* Alpha 2-macroglobulin and proliferative retinopathy in type 1 diabetes // *Horm. Metab. Res.* 1982. V. 14, N 8. P. 389–392.
38. *Grus FH, Augustin AJ.* High performance liquid chromatography analysis of tear protein patterns in diabetic and non-diabetic dry eye patients // *Eur. J. Ophthalmol.* 2001. V. 11. P. 19–24.
39. *Haeringen van N.J.* Clinical biochemistry of tears // *Surv. Ophthalmol.* 1981. V. 26, N 2. P. 84–96.
40. *Herber S., Grus F.H., Sabuncuo P. et al.* Changes in the tear protein patterns of diabetic patients using two-dimensional electrophoresis // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2002. V. 506. P. 623–626.
41. *Honda N., Miyai T., Nejima R. et al.* Effect of latanoprost on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 on the ocular surface // *Arch. Ophthalmol.* 2010. V. 128, N 4. P. 466–471.
42. *Huang L.C., Jean D., Proske R.J. et al.* Ocular surface expression and in vitro activity of antimicrobial peptides // *Curr. Eye Res.* 2007. V. 32, N 7–8. P. 595–609.
43. *Imayasu M., Hirata T., Mitsunaga S. et al.* Quantitative evaluation of corneal lesion by measuring the lactate dehydrogenase activity in rabbit tears // *J. Eye.* 1990. N 7. P. 297–302.
44. *Kijlstra A., Kuizenga A.* Analysis and function of the human tear proteins // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1994. V. 350. P. 299–308.
45. *Kitaoka M., Yamaguchi K., Hayasaka S.* Lysosomal enzymes in tear fluids from patients with ocular diseases // *Jpn. J. Ophthalmol.* V. 30, N 2. P. 154–157.
46. *Lantz E., Pandolfi M.* Fibrinolysis in cornea and conjunctiva: evidence of two types of activators // *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1986. V. 224. P. 393–396.
47. *Lema I., Sobrino T., Duran J.A. et al.* Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears // *Br. J. Ophthalmol.* 2009. V. 93, N 6. P. 820–824.
48. *Li K., Liu X., Chen Z. et al.* Quantification of tear proteins and sPLA2-IIa alteration in patients with allergic conjunctivitis // *Mol. Vis.* 2010. V. 16. P. 2084–2091.
49. *Lip P.L., Jones A.F., Price N.* Do intraocular angiotensin II levels, plasma prothrombotic factors and endothelial dysfunction contribute to proliferative diabetic retinopathy? // *Acta Ophthalmol. Scand.* 1998. V. 76, N 5. P. 533–536.
50. *Maatta M., Kari O., Tervahartiala T. et al.* Elevated expression and activation of matrix metalloproteinase 8 in tear fluid in atopic blepharoconjunctivitis // *Cornea.* 2008. V. 27, N 3. P. 297–301.
51. *Mukhametova L.I., Aisina R.B., Gulina D.A. et al.* Fibrinolytic system components in rabbit tears after chemical burn of cornea // *J. Thromb. Haemost.* 2007. V. 5, Suppl. 2. P. 407.
52. *Sack R.A., Conradi L., Krumholz D. et al.* Membrane array characterization of 80 chemokines, cytokines and growth factors in open- and closed-eye tears: angiogenin and other defense system constituents // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. V. 46. P. 1228–1238.
53. *Sakimoto T., Shoji J., Yamada A. et al.* Upregulation of matrix metalloproteinase in tear fluid of patients with recurrent corneal erosion // *Jpn. J. Ophthalmol.* 2007. V. 51, N 5. P. 343–346.
54. *Sathe S., Sakata M., Beaton A.R. et al.* Identification, origins and the diurnal role of the principal serine protease inhibitors in human tear fluid // *Curr. Eye Res.* 1998. V. 17, N 4. P. 348–362.
55. *Sawaguchi S., Twining S.S., Yue B.J. et al.* Alpha-1 proteinase inhibitor levels in keratoconus // *Exp. Eye Res.* 1990. V. 50. P. 549–554.
56. *Sawaguchi S., Twining S.S., Yue B.J. et al.* Alpha-2 macroglobulin in keratoconus corneas // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994. V. 35, N 12. P. 4008–4014.
57. *Souza G.A., Godoy L.M.F., Mann M.* Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors // *Genome Biol.* 2006. V. 7, N 8. R. 72.
58. *Suzuki J., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O. et al.* Inflammation and angiotensin II // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2003. V. 35, N 6. P. 881–900.
59. *Thorig L., Wijngaards G., Van Haeringen N.J.* Immunological characterization and possible origin of plasminogen activator in human tear fluid // *Ophthalmic Research.* 1983. V. 15. P. 268–276.
60. *Yusifov N., Abduragimov A.R., Narsinh K. et al.* Tear lipocalin is the major endonuclease in tears // *Mol. Vis.* 2008. V. 14. P. 180–188.

## Hydrolytic Enzymes in Normal and Pathologic Tear Fluid

N.B. Chesnokova, O.V. Beznos

*Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia*  
 chesnokova-nat@yandex.ru

*The paper reviews literary data and provides the authors' own results on the presence of hydrolases in human tear fluid. Human tear fluid contains hydrolases of all known types. Proteases (serine, cysteine, metalloproteases) alone and as parts of local fibrinolytic, renin-angiotensin, kallikrein-kinin systems contribute to a variety of pathologic processes in the eye: corneal ulceration after trauma, burn and keratitis, development of keratoconus, uveitis, diabetic retinopathy, glaucoma. Glycosidase lysozyme and endonuclease lipocalin have strong antimicrobial and antiviral effect. The presence of lysosomal hydrolases in the tears reflects their level in the blood in accumulation diseases. The paper offers examples of how the analysis of hydrolase activity and enzyme-inhibitor balance can be used to reveal the pathogenesis and select pathogenetically validated therapy of eye diseases.*

**Key words:** tear fluid, tear enzymes, hydrolases, proteases, proteolytic inhibitors, eye diseases.

*Russian Ophthalmological Journal, 2012; 4:107–111*

# Поздравляем с юбилеем Эрнеста Витальевича Бойко!



8 сентября исполнилось 50 лет члену Президиума общества офтальмологов России, председателю Санкт-Петербургского научного медицинского общества офтальмологов, заслуженному врачу РФ, главному офтальмологу Министерства обороны, начальнику кафедры офтальмологии, члену-корреспонденту Военно-медицинской академии, доктору медицинских

наук, профессору, полковнику медицинской службы Эрнесту Витальевичу Бойко.

Проф. Э.В. Бойко родился в г. Горловке Донецкой области (Украина). После окончания с отличием в 1985 г. Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в течение 6 лет проходил службу на Северном флоте. В 1991–1993 гг. Э.В. Бойко — адъюнкт при кафедре офтальмологии ВМедА. В 1994 г. Эрнест Витальевич успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Оптимизация витреальных вмешательств при гемофтальме». Эта работа послужила основой для создания современного фибринолитического препарата «Гемаза», а также показала возможности интраокулярного применения режущих свойств гольмиевого лазера.

С 1994 г. Э.В. Бойко — преподаватель, с 1998 г. — заместитель начальника кафедры офтальмологии ВМедА. В 2001 г. он защищает докторскую диссертацию на тему: «Обоснование и эффективность применения инфракрасных (0,81–2,09 мкм) лазеров в хирургическом лечении тяжелой патологии заднего

отрезка глаза». В 2002 г. ему присвоено ученое звание профессора, а в 2003 г. Э.В. Бойко назначен начальником кафедры офтальмологии ВМедА — главным офтальмологом МО РФ.

При непосредственном участии проф. Э.В. Бойко в 2003 г. в клинике открыт современный операционный блок, в лечебный процесс активно внедряются современные высокие технологии, которые позволяют оказывать высокотехнологичную специализированную офтальмологическую помощь на мировом уровне. Под руководством проф. Э.В. Бойко на кафедре ведутся приоритетные научные разработки: совершенствование организации оказания специализированной офтальмологической помощи военнослужащим в мирное и военное время; совершенствование классификации травм органа зрения; лечение ожогов глаз, применение лазеров в офтальмологии; внедрение в офтальмохирургию высоких технологий, в том числе для лечения отслоек сетчатки, катаракты, офтальмоонкологии, возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии; ранняя диагностика и лечение глаукомы; изучение проблем физиологии зрения в целях военно-врачебной экспертизы; влияние очагов параокулярной инфекции на течение пролиферативной витреоретинопатии; профилактика внутриглазной инфекции. Проф. Э.В. Бойко подготовил 3 докторов и 17 кандидатов медицинских наук. Он является автором более 500 печатных работ, 1 открытия, 30 изобретений, соавтором 6 монографий, руководств и учебников.

Офтальмологи Вооруженных Сил Российской Федерации, гражданские коллеги из всех регионов России от души поздравляют юбиляра, желают ему крепкого здоровья и новых творческих успехов на благо российской офтальмологии!

# Луцентис улучшает и сохраняет зрение у пациентов с влажной формой ВМД<sup>1</sup>



Реклама

LUCC/44/0312/1000

мир прекрасен > его надо видеть

## Краткое описание Луцентис/Lucentis®

**Лекарственная форма.** Ранибизумаб, раствор для внутриглазного введения, 10 мг/мл. **Показания.** Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации у взрослых (ВМД). Лечение снижения остроты зрения, связанного с диабетическим отеком макулы (ДМО) в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагулирующей (ЛК) у пациентов, у которых ранее проводилась ЛК. Лечение снижения остроты зрения, вызванного отеком макулы вследствие окклюзии вен сетчатки (ОВС). **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза - 0,5 мг (0,05 мл). При влажной форме ВМД: первые три инъекции ранибизумаба выполняются с частотой 1 раз в месяц последовательно в течение 3-х месяцев, затем лечение препаратом прекращают (фаза стабилизации) и регулярно (не менее 1 раза в месяц) проверяют остроту зрения. При снижении остроты зрения более чем на 5 букв по шкале ETDRS (1 строчка по таблице Снеллена) лечение ранибизумабом возобновляют. Между введением двух доз препарата следует соблюдать интервал не менее 1 месяца. При ДМО или ОВС инъекции ранибизумаба выполняются ежемесячно и продолжают до достижения стабильной остроты зрения на трех последовательных ежемесячных визитах, включающих как минимум две инъекции с ежемесячным контролем остроты зрения. Лечение ранибизумабом возобновляется по той же схеме в случае снижения остроты зрения, связанной с ДМО или ОВС. Терапия ранибизумабом может сочетаться с применением лазерной коагуляции у пациентов с ДМО или ОВС. При назначении обоих методов терапии в течение одного дня, ранибизумаб следует вводить спустя как минимум 30 минут после ЛК. Вводить ранибизумаб (в асептических условиях) должен только офтальмолог, имеющий опыт выполнения интравитреальных инъекций. Перед введением препарата необходимо провести соответствующую дезинфекцию кожи века и области вокруг глаза, анестезию конъюнктивы и терапию антибактериальными препаратами широкого спектра. Антибактериальные препараты следует закапывать в конъюнктивальный мешок 3 раза в сутки в течение 3-х дней до и после введения препарата. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ранибизумабу или любому другому компоненту препарата. Подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периферической локализации. Интраокулярное воспаление. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории больных не изучалась). Беременность и период лактации. **Предостережения.** Процедура введения лекарственного средства в стекловидное тело может вызывать такие осложнения как эндофтальмит, интраокулярное воспаление, регматогенная отслойка сетчатки, разрывы сетчатки и катаракта вследствие ятрогенной травмы. Инъекции ранибизумаба следует всегда проводить в асептических условиях. В течение 1 недели после инъекции необходимо наблюдать за больным с целью выявления возможного местного инфекционного процесса и проведения своевременной терапии возможных осложнений и их коррекции. У пациентов после введения препарата Луцентис отмечалось временное (в течение 60 мин после инъекции) повышение ВГД. Иногда, на фоне введения ранибизумаба отмечались случаи стойкого повышения ВГД, в связи с чем необходимы контроль ВГД, перфузии диска зрительного нерва и их коррекция в случае необходимости. При инъекции в стекловидное тело ингибиторов эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) возможно развитие артериальных тромбозомолических осложнений. При наличии у пациентов факторов риска развития тромбозомолических осложнений, таких как инсульт, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, препарат следует назначать только в случае если польза от терапии превышает возможный риск. Ранибизумаб, как все терапевтические протеины, обладает иммуногенными свойствами. Применение ранибизумаба у пациентов с системными инфекционными заболеваниями в активной фазе или с сопутствующими заболеваниями глаз (отслоением или перфорацией сетчатки) не изучалось. Опыт применения ранибизумаба у пациентов с ОВС в анамнезе и у пациентов с ишемической окклюзией центральной вены сетчатки (ЦВС) или ветвей ЦВС ограничен. У пациентов с ОВС, у которых имеются клинические проявления необратимой ишемической потери зрительной функции, применять препарат не рекомендуется. При лечении ранибизумабом женщин детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции. Интервал между окончанием лечения препаратом Луцентис и зачатием должен быть не менее 3 месяцев. При применении ранибизумаба возможно развитие временных нарушений зрения, отрицательно влияющих на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. При возникновении таких симптомов, пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами до снижения выраженности временных зрительных нарушений. **Взаимодействие.** Взаимодействие ранибизумаба с другими лекарственными препаратами не изучалось. **Побочное действие.** Частота развития нежелательных явлений оценивалась следующим образом: возникающие «очень часто» ( $\geq 1/10$ ); «часто» ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); «нечасто» ( $\geq 1/1000$ ;  $< 1/100$ ); «редко» ( $\geq 1/10000$ ;  $< 1/1000$ ); «очень редко» ( $< 1/10000$ ). Очень часто – интраокулярное воспаление, воспаление стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, ретиальное кровоизлияние, зрительные нарушения, боль в глазу, помутнение в стекловидном теле, повышение ВГД, конъюнктивальное кровоизлияние, раздражение глаза, чувство «инородного тела» в глазу, слезотечение, блефарит, синдром «сухого» глаза, покраснение глаза, чувство зуда в глазу, назофарингит, головная боль и артралгии. Часто – дегенеративные изменения сетчатки, поражение сетчатки, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, разрыв пигментного эпителия, снижение остроты зрения, кровоизлияние в стекловидное тело, поражение стекловидного тела, увеит, ирит, иридоциклит, катаракта, субкапсулярная катаракта, помутнение задней капсулы хрусталика, точечный кератит, эрозия роговицы, клеточная опалесценция в передней камере глаза, нечеткость зрения, кровоизлияние в месте инъекции, внутриглазное кровоизлияние, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, отделяемое из глаз, фотопсия, светобоязнь, чувство дискомфорта в глазах, отек век, болезненность век, гиперемия конъюнктивы, инсульт, грипп, инфекция мочеполовых путей\*, анемия, тревога, тошнота, кашель, аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница, эритема). Нечасто – слепота, эндофтальмит, гипопион, гифема, кератопатия, слезки радужки, отложения в роговице, отек роговицы, стрии роговицы, боль и раздражение в месте инъекции, атипичные ощущения в глазу, раздражение век. Редкие, но серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой введения препарата, включали эндофтальмит, регматогенную отслойку сетчатки и катаракту вследствие ятрогенной травмы. \* - наблюдалось только у пациентов с ДМО. **Форма выпуска.** Раствор для внутриглазного введения с содержанием ранибизумаба 10 мг/мл, по 0,23 мл во флаконе. 1 флакон в комплекте с иглой, снабженной фильтром, для извлечения содержимого из флакона, шприцем, иглой для инъекций и инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также полную инструкцию по применению.

Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

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

 **NOVARTIS**

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

  
**ЛУЦЕНТИС**  
**РАНИБИЗУМАБ**  
Улучшает зрение. Возвращает надежду.

ISSN 2072-0076

РОЖ Том 5, № 4, 2012

# РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Клинические исследования  
Экспериментально-лабораторные исследования  
В помощь практическому врачу  
Обзоры литературы  
Информация о конференциях, выставках, курсах,  
конкурсах, книжных новинках  
История офтальмологии

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ Том 5, № 4, 2012



# ЭФФЕКТИВНОЕ И ДОСТУПНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ



## ДОРЗОПТ ПЛЮС

Дорзоламид 2%, Тимолол 0,5% – 5 мл

Противоглаукомный препарат  
Фиксированная комбинация  
дорзоламида и тимолола

## ГЛАУПРОСТ

Латанопрост 0,005% – 2,5 мл

Противоглаукомный препарат  
Синтетический аналог  
простагландина

## ДОРЗОПТ

Дорзоламид 2% – 5 мл

Противоглаукомный препарат  
Ингибитор карбоангидразы

## БЕТОФТАН

Бетаксолол 0,5% – 5 мл

Противоглаукомный препарат  
Синтетический бета-блокатор



ROMPHARM  
COMPANY

# ЗДОРОВЬЕ ВАШИХ ГЛАЗ!

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ ФИРН М



## ОФТАЛЬМОФЕРОН®

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

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



## ИСКУССТВЕННАЯ СЛЕЗА®

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

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



## ДИКЛОФЕНАК ЛОНГ®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ГЛАЗ

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



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ  
ФИРН М [www.firm.ru](http://www.firm.ru)

