

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Ophthalmological Journal

РОЖ 2014
Том 7 № 3



ROJ 2014
Vol. 7 No. 3

Клинические исследования



Clinical studies

Экспериментально-лабораторные
исследования



Experimental and laboratory
studies

В помощь практическому врачу



For ophthalmology practitioners

Обзоры литературы



Reviews

Информация о конференциях,
выставках, курсах, конкурсах,
книжных новинках...



On conferences, exhibitions,
educational courses,
new books...

История офтальмологии



History of Ophthalmology



Российский офтальмологический журнал

Russian Ophthalmological Journal

Научно-практический журнал

РОЖ 2014 Том 7 № 3

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года
A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

Центральное рецензируемое издание

ROJ 2014 Vol. 7 No. 3

Главный редактор

В.В. Нероев – профессор, д-р мед. наук, директор ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца», зав. кафедрой глазных болезней факультета последипломного образования МГМСУ



Заместители главного редактора

Л.А. Катаргина – профессор, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца»



Е.Н. Иомдина – профессор, д-р биол. наук, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца»



Ответственные секретари

Д.О. Арестов – руководитель отдела оргработы и информационного обеспечения ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца»

М.К. Набиева – научный сотрудник отдела патологической анатомии и гистологии глаза ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца»

Редакционный совет

С.Э. Аветисов – д.м.н., профессор, академик РАМН, директор НИИ глазных болезней РАМН, заведующий кафедрой глазных болезней ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва.

А.-Г. Д. Алиев – д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии Дагестанской государственной медицинской академии, директор ГУ НПО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», г. Махачкала.

Ю.С. Астахов – д.м.н., профессор, директор городского офтальмологического центра, г. Санкт-Петербург.

В.И. Баранов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней Курского государственного медицинского университета, г. Курск.

М.М. Бикбов – д.м.н., профессор, директор Уфимского НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан, г. Уфа.

Э.В. Бойко – д.м.н., профессор, начальник кафедры офтальмологии Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург.

А.Ф. Бровкина – д.м.н., профессор, академик РАМН, кафедра офтальмологии Российской Академии последипломного образования, г. Москва.

Р.А. Гундорова – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, руководитель отдела травматологии, реконструктивной, пластической хирургии и глазного протезирования МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, г. Москва.

М.Р. Гусева – д.м.н., профессор кафедры глазных болезней педиатрического факультета 2 ММИ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Хельмут Закс – приват-доцент, д-р медицины, руководитель отдела глазной клиники Фридрихштадт, Дрезден, Германия.

А.В. Золотарев – д.м.н., профессор, главный врач Самарской клинической офтальмологической больницы им. Т.И. Ерошевского, г. Самара.

В.И. Лазаренко – д.м.н., профессор, руководитель Красноярского межрегионального центра микрохирургии глаза им. П.Г. Макарова, г. Красноярск.

О.И. Лебедев – д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии Омской государственной медицинской академии, г. Омск.

Е.С. Либман – д.м.н., профессор, академик РАЕН и РАМН, почетный руководитель научно-методологического отдела ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы», г. Москва.

Ю.Ф. Майчук – д.м.н., профессор, г. Москва.

Ральф Михаэль – профессор, научный координатор, Офтальмологический институт им. Барракера, Барселона, Испания.

Л.К. Мошетова – д.м.н., профессор, академик РАМН, ректор Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), заведующая кафедрой офтальмологии с курсом детской офтальмологии РМАПО, г. Москва.

Фредерик Райскуп – д-р медицины, отделение офтальмологии Университетской клиники им. Карла Густава Каруса, Дрезден, Германия.

А.А. Рябцева – д.м.н., профессор, руководитель офтальмологического отделения МОНИКИ, г. Москва.

Е.П. Тарутта – д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, г. Москва.

Карл П. Херборт – д-р медицины, профессор, Центр специализированной офтальмологической помощи, клиника Моншуази и Лозаннский университет, президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария.



Реальное Время

Пол Т. Фингер – д-р медицины, профессор офтальмологии школы медицины университета Нью-Йорка и директор центра офтальмоонкологии, Нью-Йорк, США.

Л.П. Чердниченко – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с клиникой микрохирургии глаза Ставропольской государственной медицинской академии, г. Ставрополь.

Дамиан Чепита – д-р медицины, профессор, заведующий отделением офтальмологии Поморского медицинского университета, Щецин, Польша.

Н.Б. Чеснокова – д.б.н., профессор, руководитель отделения патофизиологии и биохимии МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, г. Москва.

М.М. Шишкин – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ГУ «Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова», г. Москва.

Леопольд Шметтерер – д-р медицины, профессор, заведующий подразделением офтальмологической фармакологии отделения клинической фармакологии и заведующий подразделением сосудистой визуализации Центра медицинской физики и биомедицинской техники Венского медицинского университета, Вена, Австрия.

Карл Эрб – д-р медицины, профессор, медицинский директор глазной клиники Виттенбергплатц, Берлин, Германия.

Editor-in-Chief

V.V. Neroev – Dr. M. Sci., Professor, Director General of Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases and Chair in Ophthalmology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical Stomatological University, Russia.

Deputy Editors-in-Chief

L.A. Katargina – Dr. M. Sci., Professor, Deputy Director for Science of Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.

E.N. Iomdina – Dr. Biol. Sci., Professor, Principal Researcher of the Department of Refraction Pathology, Binocular Vision Anomalies and Ophthalmoeconomics, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.

Assistant editors

D.O. Arestov – MD, Chief of the Information Support Department, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.

M.K. Nabieva – MD, Researcher, Department of Eye Pathologic Anatomy and Histology, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.

Editorial board

A.-G.D. Aliev, Dr. M. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia.

Yu.S. Astakhov, Dr. M. Sci., Professor, Director of Ophthalmological Center, St. Petersburg, Russia.

S.E. Avetisov, Dr. M. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences (RAMS). Director General of RAMS State Research Institute of Eye Diseases; Chair in Ophthalmology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia.

V.I. Baranov, Dr. M. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Kursk State Medical University, Russia.

M.M. Bikbov, Dr. M. Sci., Professor, Director General of Ufa Research Institute of Eye Diseases, Republic of Bashkortostan, Russia.

E.V. Boyko, Dr. M. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, St. Petersburg Military Medical Academy, Russia.

A.F. Brovkina, Dr. M. Sci., Professor, Academician of RAMS, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia.

Damian Czepita, M.D., Ph.D., Professor, Acting Chairman of the Department of Ophthalmology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland.

L.P. Cherednichenko, Dr. M. Sci., Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Stavropol State Medical Academy, Russia.

N.B. Chesnokova, Dr. Biol. Sci., Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.

Carl Erb, M.D., Professor, Medical Director of Eye Clinic Wittenbergplatz, Berlin, Germany.

Paul T. Finger, Professor of Ophthalmology at the New York University School of Medicine and Director, The New York Eye Cancer Center, New York, USA.

R.A. Gundorova, Dr. M. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences (RANS). Head of the Department of Ocular Trauma and Reconstructive Surgery, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.

M.R. Guseva, Dr. M. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Moscow State Medical University, Russia.

Carl P. Herbort, M.D., Ph.D., fMER, FEBOPht, Centre for Specialized Ophthalmic Care, Clinique de Montchoisi & University of Lausanne, President of Society for Ophthalmology-Immunoinfectiology in Europe (SOIE), Switzerland.

V.I. Lazarenko, Dr. M. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Krasnoyarsk Territorial Ophthalmological Clinical Hospital, Russia.

O.I. Lebedev, Dr. M. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Omsk State Medical University, Russia.

E.S. Libman, Dr. M. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences (RANS). Head of Ophthalmological Department, Federal Bureau of Medical and Social Expertise, Moscow, Russia.

Yu.F. Maychuk, Dr. M. Sci. Professor, Moscow, Russia.

Ralph Michael, Ph.D., Research Coordinator, Barraquer Ophthalmological Institute, Barcelona, Spain.

L.K. Moshetova, Dr. M. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences (RAMS), Rector of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia.

Frederik Raiskup, M.D., Ph.D., FEBO, Department of Ophthalmology, Carl Gustav Carus University Clinic, Dresden, Germany.

A.A. Ryabtseva, Dr. M. Sci., Professor, Head of the Department of Ophthalmology of M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russia.

Helmut Sachs, PD, Dr. med., Head of the Department, Eye Clinic Friedrichstadt, Dresden, Germany.

Leopold Schmetterer, M.D., Ph.D., Professor, Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at the Department of Clinical Pharmacology and Head of Division of Vascular Imaging at the Centre of Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Austria.

M.M. Shishkin, Dr. M. Sci., Professor. Head of the Department of Ophthalmology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia.

E.P. Tarutta, Dr. M. Sci., Professor, Head of the Department of Pathology of Refraction, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.

A.V. Zolotarev, Dr. M. Sci., Professor, Chief Medical Officer of Ophthalmological Hospital, Samara State Medical University, Russia.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-29898 от 12 октября 2007 года

© Российский офтальмологический журнал

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

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

Адрес редакции: 105062 Москва, Садовая-Черногрозская 14/19, МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца,

тел.: (495) 625-32-56, 628-16-56 факс: (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru www.igb.ru/roj

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

Допечатная подготовка и полиграфическое
сопровождение — Издательство «Реал Тайм»
117570 Москва, ул. Днепропетровская, д. 18 «Б»,
тел.: (495) 314-15-06
Информационная поддержка:
www.organum-visus.com

Отпечатано ООО «Формула цвета»;
111024 Москва, ул. Авиамоторная,
д. 59, стр. 1
www.PrintRobot.ru
Тираж 1000 экз. Заказ № 95999

ОГЛАВЛЕНИЕ

СТАТЬЯ НОМЕРА

<i>В.В. Нероев, Г.Ю. Захарова, Ю.П. Кондратьева.</i> Периферические витреохориоретинальные дистрофии на парных глазах у больных с регматогенной отслойкой сетчатки	5
--	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.В. Кариев, Л.С. Хамраева, Г.А. Алимова.</i> Лазерное лечение осложнений экстракции катаракты у детей	11
<i>Е.С. Князева, Д.В. Кашиперская.</i> Интраоперационный мириаза — поиск новых возможностей	15
<i>В.В. Нероев, А.А. Колчин, М.В. Зуева, Т.Н. Киселева, М.В. Рябина, И.В. Цапенко.</i> Изменение функциональной активности сетчатки и гемодинамики глаза у пациентов с тяжелыми стадиями диабетической ретинопатии	19
<i>В.В. Нероев, Н.Б. Чеснокова, В.Э. Танковский, Т.А. Павленко, А.В. Григорьев, Н.А. Уракова.</i> Изменение содержания компонентов фибринолитической системы в сыворотке крови и слезной жидкости больных в ходе лечения воспалительных окклюзий вен сетчатки	27
<i>И.Г. Овечкин, Е.И. Беликова, Е.Л. Шалыгина, С.В. Антонюк, Н.И. Овечкин.</i> Аккомодационная способность глаза у пациентов после факоэмульсификации катаракты с имплантацией монофокальных, мультифокальных и аккомодирующих интраокулярных линз	32
<i>Т.А. Павленко, А.Э. Кугушева, П.В. Макаров, Н.Б. Чеснокова, О.В. Безнос.</i> Роль локальной фибринолитической системы глаза в развитии болезни трансплантата роговицы	38
<i>О.С. Слепова, В.В. Нероев, Г.Ю. Захарова, Ю.П. Кондратьева, И.Г. Куликова, А.Е. Андрюшин.</i> Концентрация цитокинов в субретинальной жидкости глаз, прооперированных по поводу регматогенной отслойки сетчатки, как фактор прогрессирования периферических витреохориоретинальных дистрофий в парном глазу	44
<i>Е.П. Тарутта, М.В. Епишина, С.В. Милаш, Е.В. Виатро, Г.В. Кружкова.</i> Возникновение и течение периферических витреохориоретинальных дистрофий у детей с миопией на фоне ночных ортокератологических линз	50

<i>Paul T. Finger, Ekaterina A. Semenova.</i> Palladium-103 Plaque Radiation Therapy for Small Versus Large Uveal Melanoma: 10-Year Experience	57
---	----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Р.А. Гундорова, Е.В. Киселева, П.В. Макаров, Ю.А. Капитонов, Т.А. Канукова.</i> Перспективы использования тканеинженерной конструкции на основе культивированных аутологичных хондроцитов на этапах подготовки бельма к кератопротезированию	65
--	----

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностика и лечение диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека	71
---	----

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>Л.Л. Арутюнян.</i> Эффективность применения фиксированной комбинации Дуопрост при первичной открытоугольной глаукоме	86
<i>И.Г. Долгова, И.М. Рыбина, Е.А. Разгуляева.</i> Влияние сосудистой терапии на результаты лечения ранибизумабом у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации	90
<i>О.И. Сарыгина, Т.Д. Охоцимская.</i> Опыт применения «Лютакс АМД Плюс» в лечении возрастной макулярной дегенерации	96

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>М.В. Зуева.</i> Особенности физиологии ганглиозных клеток в аспектах патогенеза нейродегенеративных заболеваний сетчатки	102
--	-----

ИНФОРМАЦИЯ О КОНФЕРЕНЦИЯХ, ВЫСТАВКАХ, КУРСАХ, КОНКУРСАХ, КНИЖНЫХ НОВИНКАХ...

<i>Е.Н. Орлова, М.В. Зуева.</i> Всемирный офтальмологический конгресс — WOC XXXIV	109
Памяти профессора Льва Павловича Чередниченко ..	112

CONTENTS

LEADING ARTICLE

- V.V. Neroev, G.Yu. Zakharova, J.P. Kondratyeva.* **Peripheral vitreochoreoretinal dystrophies in the fellow eyes of patients with rhegmatogenous retinal detachment** 5

CLINICAL STUDIES

- A.V. Kariev, L.S. Khamraeva, G.A. Alimova.* **Laser Treatment of Complications of Cataract Extraction in Children** 11
- E.S. Knyazeva, D.V. Kashperskaya.* **Intraoperation mydriasis: a search for new possibilities** 15
- V.V. Neroev, A.A. Kolchin, M.V. Zueva, T.N. Kiseleva, M.V. Ryabina, I.V. Tsapenko.* **Changes in eye hemodynamics and functional activity of the retina in patients with severe stages of diabetic retinopathy** 19
- V.V. Neroev, N.B. Chesnokova, V.E. Tankovsky, T.A. Pavlenko, A.V. Grigoryev, N.A. Urakova.* **Changes of the levels of fibrinolytic system components in the blood and tears of patients during the treatment of inflammatory retinal vein occlusions** 27
- I.G. Ovechkin, E.I. Belikova, E.L. Shalygina, S.V. Antonyuk, N.I. Ovechkin.* **The accommodative ability of the eye of patients after cataract phacoemulsification with implantation of monofocal, multifocal and accommodating intraocular lenses** 32
- T.A. Pavlenko, A.E. Kugusheva, P.V. Makarov, N.B. Chesnokova, O.V. Beznos.* **The role of the local fibrinolytic system of the eye in the development of corneal graft failure** 38
- O.S. Slepova, V.V. Neroev, G.Yu. Zakharova, Yu.P. Kondratyeva, I.G. Kulikova, A.E. Andryushin.* **Concentration of cytokines in subretinal fluid of patients operated for rhegmatogenous retinal detachment as a factor of progression of peripheral vitreochorioretinal dystrophies in the fellow eye** 44
- E.P. Tarutta, M.V. Epishina, S.V. Milash, E.V. Viadro, G.V. Kruzhkova.* **The emergence and development of peripheral vitreochorioretinal dystrophies in myopic children wearing orthokeratological lenses** 50

- П.Т. Фингер, Е.А. Семенова.* **Брахитерапия малых и больших увеальных меланом с использованием аппликаторов на основе изотопа палладия-103: опыт 10-летнего исследования** 57

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- R.A. Gundorova, E.V. Kiseleva, P.V. Makarov, Yu.A. Kapitonov, T.A. Kanukova.* **Prospects of tissue engineering constructions based on cultivated autologous chondrocytes at preparation stages of leucoma to keratoprosthesis** 65

FEDERAL CLINICAL RECOMMENDATIONS

- Diagnostics and treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema** 71

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- L.L. Arutyunyan.* **The efficiency of fixed Duoprost combination used in the treatment of primary open angle glaucoma** 86
- I.G. Dolgova, I.M. Rybina, E.A. Razgulyaeva.* **The impact of vascular therapy on the results of Ranimizumab treatment of patients with the neovascular form of age-related macular degeneration** 90
- [O.I. Sarygina], T.D. Okhotsimskaya.* **Using Lutax AMD Plus in the treatment of age-related macular degeneration** 96

REVIEWS

- M.V. Zueva.* **Ganglion cells physiology and neurodegenerative diseases of the retina: the pathogenetic aspect** 102

ON CONFERENCES, EXHIBITIONS, EDUCATIONAL COURSES, NEW BOOKS...

- E.N. Orlova, M.V. Zueva.* **XXXIV WOC World Ophthalmology Congress** 109
- In Memoriam of Professor Lev Cherednichenko** 112

Периферические витреохориоретинальные дистрофии на парных глазах у больных с регматогенной отслойкой сетчатки

В.В. Нероев, Г.Ю. Захарова, Ю.П. Кондратьева

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

У 502 пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки (РОС) обследованы парные глаза. Выявлены опасные в отношении развития РОС виды периферических витреохориоретинальных дистрофий (ПВХРД) у 162 больных: решетчатая дистрофия в 72 (26,18 %) глазах, изолированные разрывы сетчатки в 30 (10,9 %) глазах, ретиношизис в 12 (4,37 %) глазах, смешанные виды ПВХРД в 48 (17,46 %) глазах. Таким образом, у больных с РОС на парном глазу риск-факторы отслойки сетчатки составили 58,9 %. Всем пациентам с опасными видами ПВХРД проведена лазерная коагуляция (ЛК) сетчатки. Динамическое наблюдение в течение 1–8 лет показало, что несмотря на проведение профилактической ЛК, РОС развивалась у двух (0,39 %) больных.

Ключевые слова: периферические витреохориоретинальные дистрофии, парный глаз, регматогенная отслойка сетчатки, лазерная коагуляция сетчатки.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:5–10

Периферические витреохориоретинальные дистрофии (ПВХРД) являются основной причиной развития регматогенной отслойки сетчатки (РОС). Среди всех форм ПВХРД выделяют три вида, опасных в отношении развития РОС: решетчатая дистрофия, изолированные разрывы сетчатки, ретиношизис.

По данным литературы, решетчатые дистрофии приводят к РОС в 13,9–35,0 % случаев [1]. Изолированные разрывы сетчатки, как самостоятельный вид ПВХРД, могут приводить к развитию РОС в 2,9–18 % случаев в зависимости от их вида: дырчатые, клапанные или разрывы с крышечкой [2, 3]. Ретиношизис может приводить к развитию РОС при формировании разрывов обеих стенок или гигантского разрыва наружной стенки в 3,7–16 % [4–6].

Следует отметить, что опасные виды ПВХРД встречаются довольно часто среди здорового населения. Популяционная частота решетчатой дистрофии колеблется от 6,0 до 12,4 %, разрывов сетчатки — от 3,8 до 18,0 % и ретиношизиса — от 0,4 до 4,6 % [7, 8].

Однако ПВХРД на парном глазу с РОС выявляются и приводят к развитию отслойки сетчатки

намного чаще, чем в общей популяции. Так, по данным работы [9], опасные виды ПВХРД приводят к развитию РОС в 36 % случаев. Атрофические асимптоматические разрывы в общей популяции приводят к развитию отслойки сетчатки в 0–1,5 % [10], а у больных с РОС они же приводят к развитию отслойки сетчатки на парном глазу в 11 % случаев [11].

В 1963 г. W. Everett [12] даже предложил термин «синдром парного глаза при отслойке сетчатки», тем самым подчеркнув тяжесть течения дистрофического процесса с высоким риском развития РОС на парном глазу.

ЦЕЛЬ работы — проанализировать частоту, особенности клинической картины ПВХРД и результаты профилактической лазеркоагуляции (ЛК) на парных глазах больных, успешно прооперированных по поводу РОС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами были проанализированы результаты обследования и лечения 502 пациентов (1004 глаза), в том числе 266 (52,98 %) женщин и 236 (47,02 %) мужчин, прооперированных по поводу РОС на базе

отдела патологии сетчатки и зрительного нерва МНИИ ГБ им. Гельмгольца в период с 2004 по 2011 г. Возраст пациентов колебался от 14 до 80 лет, составляя в среднем 42,6 года, при этом 87 % больных были трудоспособного возраста. Срок наблюдения составил от одного года до 8 лет, в среднем 4,5 года.

Все пациенты были обследованы по общепринятым методикам, включая обязательный осмотр глазного дна с помощью 3-зеркальной линзы Гольдмана в условиях максимального медикаментозного мириаза.

Миопия была выявлена в 333 (66,34 %) глазах, гиперметропия — в 51 (10,16 %) глазу, эметропия — в 118 (23,51 %) глазах. У больных с миопической рефракцией чаще всего встречалась миопия высокой и средней степени, соответственно, в 37,24 и 33,04 % случаев, миопия слабой степени — в 29,72 % случаев. Среди больных с гиперметропической рефракцией у 49 (96,0 %) пациентов диагностирована гиперметропия слабой степени.

При обследовании переднего отрезка парного глаза больных с РОС были выявлены следующие изменения: локальное помутнение роговицы вне оптической зоны в 4 (0,79 %) глазах, состояние после рефракционной хирургии в 19 (3,79 %) глазах: передняя радиальная кератотомия — 15 глаз, состояние после эксимер-лазерной коррекции зрения по методу Lasik — 2 глаза, состояние после эксимер-лазерной коррекции зрения по методу ФРК — 2 глаза. Кроме этого, на парных глазах в 24 (4,78 %) случаях выявлена возрастная незрелая катаракта, в 25 (4,98 %) глазах — артефакция, в 4 (0,8 %) — афакция. Первичная открытоугольная глаукома диагностирована в 4 (0,8 %) глазах.

При обследовании переднего отрезка глаза больных с РОС выявлены аналогичные состояния после рефракционной хирургии. Возрастная незрелая катаракта диагностирована в 39 (7,77 %) глазах, артефакция — в 38 (7,57 %), в 3 (0,6 %) глазах — афакция. Первичная открытоугольная глаукома выявлена в 7 (1,4 %) глазах.

При обследовании глазного дна парного глаза в 221 (44,02 %) случае были обнаружены различные виды ПВХРД. В 227 (45,21 %) глазах патологических изменений не выявлено, однако среди них в 14 (2,79 %) глазах обнаружены дистрофические изменения в макулярной области. У 54 (10,76 %) больных парный глаз был ранее прооперирован по поводу РОС на фоне ПВХРД, таким образом, различные виды ПВХРД на парном глазу были выявлены в 275 (54,78 %) глазах (табл. 1).

Решетчатая дистрофия диагностирована в 72 глазах. По видам решетчатая дистрофия распределялась следую-

Таблица 1. Частота различных видов ПВХРД на парном глазу у больных с РОС

Виды ПВХРД на парном глазу	Количество глаз, абс. (%)
Решетчатая дистрофия	72 (26,18)
Ретиношизис	12 (4,37)
Изолированные разрывы сетчатки	30 (10,9)
Патологическая гиперпигментация	21 (7,64)
Дистрофия по типу «булыжная мостовая»	32 (11,63)
«Снежковидная дистрофия»	6 (2,18)
Смешанная форма (сочетание опасных видов ПВХРД)	48 (17,46)
РОС на обоих глазах	54 (19,64)
Всего	275 (100)

щим образом: классическая форма (рис. 1) — в виде белых переплетающихся облитерированных сосудов — встретилась в 57 (79,17 %) глазах, дистрофия по типу «след улитки» — в 15 (20,83 %) глазах (рис. 2). Решетчатая дистрофия с дырчатыми разрывами выявлена в 20 (41,66 %) глазах, при этом частота формирования разрывов при классической решетчатой дистрофии и дистрофии по типу «след улитки» была приблизительно одинаковой: соответственно, в 52,1 и 47,9 % случаев.

При проведении сравнительного анализа по разным возрастным группам больных было отмечено, что классическая форма решетчатой дистрофии встречается наиболее часто после 30 лет (75,55 % глаз), а дистрофия по типу «след улитки» — до 30 лет (62,5 % глаз). В нашей группе больных после 50 лет дистрофия по типу «след улитки» не встретилась вообще. Эти данные и практически одинаковая частота формирования разрывов сетчатки подтверждают мнение о единстве этих процессов и о том, что дистрофия «след улитки» является ранней стадией развития классической формы решетчатой дистрофии.

Соответственно локализации процесса решетчатая дистрофия чаще всего располагалась в наружной половине (67,9 %): в верхне-наружном квадранте — 31 (39,7 %) глаз, в нижне-наружном — 22 (28,20 %) глаза и в верхне-внутреннем — 19 (24,4 %) глаз, реже всего она встречалась в нижне-внутреннем квадранте — 6 (7,7 %) глаз.



Рис. 1. Решетчатая дистрофия (классическая форма).



Рис. 2. Решетчатая дистрофия по типу «след улитки».

Количество зон решетчатой дистрофии в одном глазу колебалось от 1 до 11. Как правило, при их большом количестве они располагались в наружной половине в 2–3 ряда параллельно друг другу, что было выявлено в 18 (23,07 %) глазах.

Изолированные разрывы сетчатки на парном глазу диагностированы в 30 (13,58 %) глазах. По видам разрывы распределялись следующим образом: дырчатые — 15 (50 %) глаз, клапанные — 5 (16,67 %) глаз (рис. 3), разрывы с крышечкой — 8 (26,67 %) глаз, отрывы сетчатки от зубчатой линии — в 2 (6,67 %) глазах.

В 34 % случаев разрывы сетчатки сочетались с отложением пигмента по краю разрыва, что указывало на давность дистрофического процесса. Количество разрывов в одном глазу колебалось от 1 до 4, при этом в 21 (70 %) глазу был выявлен только один разрыв.

Соответственно локализации процесса разрывы были выявлены чаще всего в верхне-наружном квадранте — 17 (56,7 %) глаз, реже в остальных квадрантах: в нижне-наружном и в верхне-внутреннем — в 5 (16,7 %) глазах, а в нижне-внутреннем — в 3 (10 %) глазах.

Патологическая гиперпигментация в виде пигментных глыбок, нежного диффузного отложения пигмента на периферии и периферических друз на парном глазу выявлена в 21 (9,51 %) случае. Чаще всего отложения пигмента встречались в верхне-внутреннем и верхне-наружном квадрантах, соответственно, в 9 (42,86 %) и 6 (28,58 %) глазах, реже в нижне-наружном и нижне-внутреннем квадрантах, соответственно, в 4 (19,04 %) и 2 (9,53 %) глазах.

Ретиношизис (рис. 4) диагностирован в 12 (5,43 %) глазах, соответственно, миопический ретиношизис (у молодых людей с миопической рефракцией) — в 11 глазах, сенильный (после 50 лет) — в одном глазу. По стадии процесса плоский ретиношизис выявлен в 4 (33,34 %) глазах, выраженный — в 8 (66,67 %) глазах. Чаще всего (80 %) процесс располагался в наружной половине.

Дистрофия по типу «булыжная мостовая» выявлена в 32 (14,48 %) глазах. Наиболее часто «булыжная мостовая» наблюдалась, как и ретиношизис, в наружной половине (93,76 %) глазного дна.



Рис. 3. Изолированный клапанный разрыв сетчатки.



Рис. 4. Ретиношизис с разрывами во внутренней стенке.

Смешанная форма ПВХРД выявлена в 48 (21,72 %) глазах: решетчатая дистрофия и изолированные разрывы сетчатки встретились в 32 (66,67 %) глазах, сочетание решетчатой дистрофии, изолированных разрывов и гиперпигментации — в 11 (22,92 %) глазах, решетчатая дистрофия и самоприлежшая отслойка сетчатки — в 2 (4,17 %) глазах, ретиношизис с решетчатой дистрофией — в 2 (4,17 %) глазах, дистрофия по типу «булыжная мостовая» с самоприлежшей отслойкой сетчатки — в одном (2,09 %) глазу.

Таким образом, опасные в отношении развития отслойки сетчатки виды ПВХРД выявлены на парном глазу у 162 (58,9 %) больных.

При анализе 502 глаз с РОС выявили, что причинами ее развития послужили: решетчатая дистрофия с разрывами в 210 (41,83 %) глазах из 502 глаз, разрывы сетчатки — в 273 (54,38 %) глазах, отрыв сетчатки от зубчатой линии — в 19 (3,79 %) глазах. Было отмечено, что если причиной РОС была решетчатая дистрофия, то в парном глазу часто выявлялась также решетчатая дистрофия или смешанная форма ПВХРД, а если причиной РОС были изолированные разрывы сетчатки, то в парном глазу, как правило, патологических изменений на периферии сетчатки не выявлялось.

Нужно подчеркнуть, что в 63 (12,54 %) глазах из 502 глаз с РОС в разные сроки ранее была проведена профилактическая ЛК сетчатки. В течение первых 3 лет, несмотря на проведение ЛК, РОС развилась у 30 (47,61 %) человек. Надо отметить, что у всех этих больных развитие РОС было связано с несоблюдением ими режима ограничения физической нагрузки.

Всем пациентам с опасными видами ПВХРД на парном глазу была проведена профилактическая ЛК сетчатки в нашем институте или по месту жительства. При этом у 2 больных по месту жительства был проведен лазерный циркуляр при отсутствии дистрофических изменений на периферии глазного дна.

При сроке наблюдения от одного года до 8 лет только у 2 (0,39 %) пациентов из 502, несмотря на проведение профилактической ЛК, развилась РОС на парном глазу, которая была связана с несоблюдением больными правил по ограничению физических нагрузок.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время риску развития РОС в парном глазу уделяется большое внимание. По данным литературы [13, 14], на двух глазах РОС развивается в 4,6–44,9 % случаев, но чаще всего возникает в 12–15 % случаев [15, 16].

Как показали многочисленные исследования, частота различных видов ПВХРД на парном глазу с РОС колеблется в

широких пределах (табл. 2). Так, по данным Т.В. Шелковниковой и Д.А. Савина [17], среди 180 больных с РОС ПВХРД на парном глазу были выявлены в 126 глазах (70 %), при этом опасные виды ПВХРД: решетчатая дистрофия, разрывы сетчатки и ретиношизис — встретились в 41,3 % случаев, решетчатая дистрофия на парном глазу выявлена в 20,7 %, а разрывы сетчатки — в 17,4 %, ретиношизис, соответственно, в 3,2 % случаев.

По данным L. Laatikainen [18], решетчатая дистрофия на парном глазу выявлена в 21 %, а разрывы сетчатки и ретиношизис, соответственно, в 5 и 6 %.

C. Gonzales и соавт. [14] диагностировали факторы риска РОС в парном глазу в 63 % случаев, однако в эту категорию помимо решетчатой дегенерации, атрофических разрывов и кистозных хориоретинальных сращений они включили и миопию высокой степени.

При обследовании 1202 пациентов с РОС в Шотландии D. Mitry и соавт. [19] выявили на парных глазах разрывы сетчатки в 8,4 %, решетчатую дегенерацию — в 14,5 %, а РОС на обоих глазах — в 7,3 % случаев.

По нашим данным, частота решетчатой дистрофии на парном глазу составила 26,18 %, изолированных разрывов сетчатки — 10,9 % и ретиношизиса — 4,37 %, кроме этого, смешанная форма (сочетание опасных видов ПВХРД) была выявлена в 17,46 %. Таким образом, опасные виды ПВХРД на парном глазу выявлены в 58,9 %, а РОС на обоих глазах выявлена в 19,64 %.

Главная роль в профилактике РОС принадлежит ЛК сетчатки. Ее терапевтическая эффективность как профилактического метода при различных видах ПВХРД варьирует от 75 до 100 % [20, 21]. ЛК симптоматических ретинальных разрывов снижает риск развития отслойки сетчатки с 50 до 5 % [22].

По данным М.А. Колесниковой и соавт. [23], из 29 глаз с ПВХРД после проведения ЛК сетчатки в 2 (7,4 %) глазах через 6 мес. развилась отслойка сетчатки. Т.В. Шелковникова и Д.А. Савин [17] отметили развитие РОС на парном глазу в 2,4 % случаев, несмотря на проведение профилактической ЛК сетчатки.

В нашей группе из 502 пациентов с РОС в 63 (12,54 %) глазах ранее была проведена профилактическая ЛК. При этом у 47,61 % больных развитие РОС произошло в течение первых 3 лет после ЛК и было связано с несоблюдением режима ограничения физической нагрузки. После проведения профилактической ЛК на парных глазах при наблюдении в течение 1–8 лет РОС развилась только у 2 (0,39 %) пациентов.

Как показали наши исследования, больные должны находиться под постоянным динамическим

Таблица 2. Периферические витреохориоретинальные дистрофии на парном глазу больных регматогенной отслойкой сетчатки

Авторы	Решетчатая дистрофия, %	Разрывы сетчатки, %	Ретиношизис, %	Опасные виды ПВХРД, %	РОС на обоих глазах, %
Т.В. Шелковникова [17]	20,7	17,4	3,2	41,3	2,4
L. Laatikainen [18]	21	5	6	32	
C. Gonzales [14]	—	—	—	63	30
D. Mitry [19]	14,5	8,4	—	—	7,3
Собственный материал	26,18	10,9	4,37	58,9	19,64

наблюдением окулиста для раннего выявления опасных видов ПВХРД и своевременного проведения ЛК сетчатки, с ними должны проводиться подробные беседы о правильном образе жизни с ограничением физических нагрузок. Снижение частоты развития РОС на парном глазу у наших больных достигнуто, по нашему мнению, благодаря своевременному выявлению опасных видов ПВХРД и проведению профилактической ЛК. Важную роль также играет объяснение больным правил поведения после операции по поводу РОС и обращение к врачу при появлении начальных симптомов заболевания, что согласуется с мнением других авторов [24].

ВЫВОДЫ

1. Частота опасных видов ПВХРД на парных глазах больных, прооперированных по поводу РОС, составила 58,9 %, среди них: решетчатая дистрофия (26,18 %), изолированные разрывы сетчатки (10,9 %) и ретиношизис (4,37 %).

2. Причинами развития РОС явились: решетчатая дистрофия с разрывами — 41,83 %, разрывы сетчатки — 54,38 %, отрыв сетчатки от зубчатой линии — 3,79 %.

3. Своевременный осмотр парного глаза у больных с РОС, а также проведение профилактической ЛК сетчатки значительно снижает риск развития РОС.

4. Необходимо проведение с больными бесед о правилах поведения после операции по поводу РОС, а именно о постоянном ограничении физических нагрузок и о раннем обращении к врачу при появлении начальных симптомов заболевания.

Литература

1. Davis M.D. The natural history of retinal breaks without detachment. Trans Am Ophthalmol Soc. 1973; 71: 343–72.
2. Robertson D.M., Norton E.W. Long-term follow-up of treated retinal breaks. Am J. Ophthalmol. 1973; 75(3): 395–404.
3. Williams K.M., Dogramaci M., Williamson T.H. Retrospective study of rhegmatogenous retinal detachments secondary to round retinal holes. Eur J. Ophthalmol. 2012; 22 (4): 635–40.
4. Саксонова Е.О., Петропавловская Г.А., Несеров С.А. и др. Ретиношизис и кисты сетчатки. Офтальмологический журнал. 1975; 30(3): 173–6.
5. Бездетко П.А., Переузник Ю.Ф., Соболева И.А., Шкиль Е.А. Случаи семейного ретиношизиса в двух поколениях. Офтальмологический журнал. 1991; 4: 250–1.
6. Shea M., Shepens C. L. Von Pirquet S.R. Retinoschisis senile type: a clinical report of one hundred-seven cases. Arch. Ophthalmol. 1960; 63(8): 1–9.

7. Захарова Г.Ю. Клинико-генетические исследования периферических витреохориоретинальных дистрофий и отслойки сетчатки: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 1983.
8. Shukla M., Ahuja O.P. A possible relationship between lattice and snail track degeneration of the retina. *Amer. J. Ophthalmol.* 1981; 92(4): 482–5.
9. Delaney Oates RP. Retinal detachment in the second eye. *Ophthalmol.* 1978; 96(4): 629–34.
10. Byer N.E. The natural histology of asymptomatic retinal breaks. *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. Otolaryng.* 1982; 89(9): 1033–9.
11. Davis M.D., Segal P.P. The natural course followed by the fellow eye in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *Retina Cong. New York*, 1974: 643–59.
12. Everett W.G. The fellow — eye syndrome in retinal detachment. *J. Ophthalmol.* 1963; 56: 739–48.
13. Chignell A.H. Retinal detachment surgery. Berlin: Springer. 1980: 118–9.
14. Gonzales C.R., Gupta A., Schwartz S.D., Kreiger A.E. The fellow eye of patients with phakic rhegmatogenous retinal detachment from atrophic holes of lattice degeneration without posterior vitreous detachment. *Br J. Ophthalmol.* 2004; 88(11): 1400–2.
15. Williams K.M., Dogramaci M., Williamson T.H. Retrospective study of rhegmatogenous retinal detachments secondary to round retinal holes. *Eur J. Ophthalmol.* 2012, Jul-Aug; 22(4): 635–40.
16. Folk J.C., Arrindell E.L., Klugman N.R. The fellow eye of patients with phakic lattice retinal detachment. *Ophthalmology.* 1989; 96: 72–9.
17. Шелковникова Т.В., Савин Д.А. Профилактическая лазер-коагуляция у пациентов с односторонней дегенеративной отслойкой сетчатки. В кн.: Материалы «Восток-Запад»; Уфа; 2011: 279–80.
18. Laatikainen L. The fellow eye in patients with unilateral retinal detachment: findings and prophylactic treatment. *Acta Ophthalmol.* 1985; 63(5): 546–51.
19. Mitry D., Singh J., Yorston D. et al. The fellow eye in retinal detachment: findings from the Scottish Retinal Detachment Study. 2012, Jan; 96(1): 110–3.
20. Francois J., Gamble E. The Laser Argon laser slit lamp photocoagulation: indications and results. *Ophthalmologica.* 1974; 169: 362–70.
21. Bonnet M.P., Camean F. Rhegmatogenous retinal detachment after prophylactic argon laser photocoagulation. *Graefes Arch. Clin. Ophthalmol.* 1987; 225: 5–8.
22. Wilkinson C.P. Evidence-based analysis of prophylactic treatment of asymptomatic retinal breaks and lattice degeneration. *Ophthalmology.* 2000, Jan; 107(1): 12–5.
23. Колесникова М.А., Викторова О.В., Гарев А.А. Отдаленные результаты лазеркоагуляции разрывов сетчатки на фоне ПВХРД. В кн.: Материалы «Современные технологии лечения витреоретинальной патологии». М.; 2010. Available at: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?7313>.
24. Goezinne F., La Heij E.C., Berendschot T.T.J. M. et al. Patient ignorance is the main reason for treatment delay in primary rhegmatogenous retinal detachment in The Netherlands. *Eye.* 2009 June; 23(6): 1393–9.

Peripheral vitreochoreoretinal dystrophies in the fellow eyes of patients with rhegmatogenous retinal detachment

V.V. Neroev, G.Yu. Zakharova, J.P. Kondratyeva

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
oftal-julia@yandex.ru

The fellow eyes of 502 patients with rhegmatogenous retinal detachment (RRD) have been examined. Forms of peripheral vitreochorioretinal dystrophies (PVC RD) bearing the risk of RDD development were found in 162 patients: lattice degeneration in 72 eyes (26.18%), isolated retinal tears in 30 eyes (10.9%), retinoschisis in 12 eyes (4.37%), and mixed PVC RD forms in 48 eyes (17.46%). So, the overall risk factor of RRD development in the fellow eye of patients with the condition in the other eye amounted to 58.9%. All patients with dangerous PVC RD forms received laser coagulation (LC) of the retina. Dynamic observation performed for 1–8 years showed that despite preventive LC, RRD occurred in 2 (0.39%) patients.

Keywords: peripheral vitreochorioretinal dystrophies, fellow eye, rhegmatogenous retinal detachment, laser photocoagulation.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:5–10

References

1. Davis M.D. The natural history of retinal breaks without detachment. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1973; 71: 343–72.
2. Robertson D.M., Norton E.W. Long-term follow-up of treated retinal breaks. *Am J. Ophthalmol.* 1973; 75(3): 395–404.
3. Williams K.M., Dogramaci M., Williamson T.H. Retrospective study of rhegmatogenous retinal detachments secondary to round retinal holes. *Eur J. Ophthalmol.* 2012; 22 (4): 635–40.
4. Saksonova E.O., Petropavlovskaya G.A., Nesterov S.A. et al. Retinoschisis and retinal cysts. *Oftal'mologicheskii zhurnal.* 1975; 30(3): 173–6 (in Russian).
5. Bezdetko P. A., Pereuznik Yu.F., Soboleva I.A., Shkil' E.A. Cases of retinoschisis family in two generations. *Oftal'mologicheskii zhurnal.* 1991; 4: 250–1 (in Russian).
6. Shea M., Shepens C. L., Von Pirquet S.R. Retinoschisis senile type: a clinical report of one hundred-seven cases. *Arch. Ophthalmol.* 1960; 63(8): 1–9.
7. Zakharova G.Yu. Clinical and genetic studies of peripheral vitreochorioretinal dystrophies and retinal detachment: Synopsis of the Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science. Moscow. 1983 (in Russian).
8. Shukla M., Ahuja O.P. A possible relationship between lattice and snail track degeneration of the retina. *Amer. J. Ophthalmol.* 1981; 92(4): 482–5.
9. Delaney Oates RP. Retinal detachment in the second eye. *Ophthalmol.* 1978; 96(4): 629–34.
10. Byer N.E. The natural histology of asymptomatic retinal breaks. *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. Otolaryng.* 1982; 89(9): 1033–9.

11. *Davis M.D., Segal P.P.* The natural course followed by the fellow eye in patients with rhegmatogenous retinal detachment. *Retina Cong.* New York. 1974: 643–59.
12. *Everett W.G.* The fellow — eye syndrome in retinal detachment. *J. Ophthal.* 1963; 56: 739–48.
13. *Chignell A.H.* Retinal detachment surgery. Berlin: Springer. 1980: 118–9.
14. *Gonzales C.R., Gupta A., Schwartz S.D., Kreiger A.E.* The fellow eye of patients with phakic rhegmatogenous retinal detachment from atrophic holes of lattice degeneration without posterior vitreous detachment. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(11): 1400–2.
15. *Williams K.M., Dogramaci M., Williamson T.H.* Retrospective study of rhegmatogenous retinal detachments secondary to round retinal holes. *Eur J. Ophthalmol.* 2012 Jul-Aug; 22(4): 635–40.
16. *Folk J.C., Arrindell E.L., Klugman N.R.* The fellow eye of patients with phakic lattice retinal detachment. *Ophthalmology.* 1989; 96: 72–9.
17. *Shelkovnikova T.V., Savin D.A.* Preventive laser coagulation in patients with unilateral degenerative retinal detachment. In: Proc. of ophthalmological conference “Vostok-Zapad”; Ufa. 2011: 279–80 (in Russian).
18. *Laatikainen L.* The fellow eye in patients with unilateral retinal detachment: findings and prophylactic treatment. *Acta Ophthalmol.* 1985; 63(5): 546–51.
19. *Mitry D., Singh J., Yorston D. et al.* The fellow eye in retinal detachment: findings from the Scottish Retinal Detachment Study. 2012, Jan; 96(1): 110–3.
20. *Francois J., Gamble E.* The Laser Argon laserslit lamp photocoagulation: indications and results. *Ophthalmologica.* 1974; 169: 362–70.
21. *Bonnet M.P., Camean F.* Rhegmatogenous retinal detachment after prophylactic argon laser photocoagulation. *Graefe's Arch. Clin. Ophthalmol.* 1987; 225: 5–8.
22. *Wilkinson C.P.* Evidence-based analysis of prophylactic treatment of asymptomatic retinal breaks and lattice degeneration. *Ophthalmology.* 2000, Jan; 107(1): 12–5.
23. *Kolesnikova M.A., Viktorova O.V., Garev A.A.* Long-term results of retinal breaks laser coagulation in peripheral vitreochoreoretinal dystrophies. In: Proc. of ophthalmological conference of ophthalmological conference “Modern technologies for cataract surgery”. Moscow; 2010 (in Russian).
24. *Goezinne F., La Heij E.C., Berendschot T. T. J. M. et al.* Patient ignorance is the main reason for treatment delay in primary rhegmatogenous retinal detachment in The Netherlands. *Eye.* 2009, June; 23(6): 1393–9.

Лазерное лечение осложнений экстракции катаракты у детей

А.В. Кариев, Л.С. Хамраева, Г.А. Алимова

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан

Под наблюдением в течение 7 лет находилось 414 больных после экстракции катаракты различной этиологии без или с имплантацией интраокулярной линзы, а также после реконструктивных операций. Из них 109 больным были произведены экстракции травматических катаракт, 281 ребенку — экстракции врожденных, 24 детям — экстракции осложненных катаракт. Всем больным для устранения осложнений выполнена лазерная хирургия в сроки от 2 месяцев до 8 лет после проведенных ранее операций. В результате удаления зрачковых мембран во всех случаях удалось добиться восстановления анатомической формы зрачка, при этом острота зрения повысилась от 0,02 до 0,6. В остальных случаях показатели остроты зрения повысились от 0,01 до 0,8. После устранения помутнений сред появилась возможность рефрактометрии и офтальмоскопии, 39 больным назначена дополнительная очковая коррекция, у 12 % детей острота зрения не улучшилась из-за наличия изменений на глазном дне, у 11 % больных — из-за тяжелой амблиопии.

Ключевые слова: вторичная катаракта, фиброз задней капсулы, ИАГ-лазерная капсулотомия.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:11–14

Пролиферативные реакции, развивающиеся после экстракции катаракты у детей, приводят к развитию вторичных осложнений, таких как зрачковые мембраны, секлюзия и окклюзия зрачка, передние и плоскостные задние синехии с последующим смещением интраокулярной линзы (ИОЛ), помутнение задней капсулы хрусталика. При этом большое значение имеет развитие инфекции или пластического процесса, наличие кровоизлияния в переднюю камеру, выпадение хрусталиковых масс и остатков капсулы хрусталика [1]. Различные травмы органа зрения также могут приводить к постраневым изменениям переднего отдела глазного яблока, требующим проведения реконструктивных вмешательств. Так, развитие захвата зрачка связывают с рецидивом задних плоскостных синехий, рассеченных в процессе первой операции, наличием дефектов капсульного мешка, обуславливающих неправильную посадку в нем ИОЛ и последующее ее выталкивание с уходом какого-либо края оптики в переднюю камеру. Такой генез захвата типичен после имплантации ИОЛ при травматических катарактах. Исход реконструктивных вмешательств на переднем отрезке глазного яблока с восстановлением анатомических структур не всегда соответствует запланированному [2–4]. Повторное хирургическое вмешательство в ряде слу-

чаев не только не способствует улучшению процесса, но и отягощает его в силу операционной травмы и дополнительного раздражающего и травматического эффекта [5]. Поэтому выбор лазерной хирургии, представляющей собой щадящий, неинвазивный метод лечения, является наиболее адекватным, так как лазерно-инструментальные операции при различной патологии переднего отдела глаз у детей показали высокую эффективность и малую травматичность даже на фоне грубых врожденных, посттравматических, послеоперационных и поствоспалительных изменений детских глаз [6–8].

ЦЕЛЬ исследования — оценка эффективности лазерных манипуляций в лечении осложнений экстракции катаракты у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в отделении офтальмологии клиники ТашПМИ в течение последних 7 лет находилось 414 больных (512 глаз), из них 226 (54,6 %) мальчиков и 188 (45,4 %) девочек. Возраст детей варьировал от 1,5 до 18 лет. Всем пациентам ранее в клинике глазных болезней ТашПМИ и в других офтальмологических клиниках республики произведены экстракции катаракт различной этиологии без или с имплантацией ИОЛ, а также

реконструктивные операции. В комплекс методов обследования, наряду с клинико-лабораторными, входили офтальмологические методы: визометрия, тонометрия по Маклакову и Гольдману, биомикроскопия, офтальмоскопия, А/В-сканирование, по показаниям — ультразвуковая биомикроскопия (УБМ). Всем больным для устранения осложнений выполнена лазерная хирургия в сроки от 2 мес. до 8 лет после проведенных ранее операций. Использовали лазерную установку Visulas-YAG-III (CarlZeiss, Германия). Операции проводились под местной эпibuльбарной анестезией. 81 ребенку в возрасте до 5 лет и неконтактным детям старше 5 лет манипуляции проводили под внутривенным наркозом. Для точности фокусировки и дополнительной иммобилизации глаза применяли контактные линзы Абрахама для капсулотомии и для иридотомии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы данные обследования ранее прооперированных детей: 109 больным (109 глаз) была произведена экстракция травматической катаракты, 281 ребенку (378 глаз) — экстракция врожденной и 24 детям (25 глаз) — экстракция осложненных (постувеальных, диабетических) катаракт. В 305 случаях имплантированы жесткие ИОЛ из полиметилметакрилата, в 77 случаях — мягкие ИОЛ из гидрофильного акрила.

В сроки от 1 мес. до 8 лет после проведенных операций были выявлены такие осложнения, как: зрачковая мембрана — на 18 (3,5 %) глазах, полный или частичный «захват зрачка» — на 38 (7,4 %) глазах, вторичная катаракта — на 447 (87,3 %) глазах, фимоз передней капсулы хрусталика — на 21 (4,1 %) глазу, секлюзия зрачка, сращения в передней камере с гипертензией и бомбажем радужки — на 20 (3,9 %) глазах, преципитаты на поверхности ИОЛ — на 36 (7,0 %) глазах.

Указанные осложнения явились показанием для проведения следующих видов лазерных операций.

1. При наличии зрачковых мембран в артифактичных глазах без бомбажа радужки и повышения внутриглазного давления (ВГД) произведена синехиотомия и мембранэктомия, круговые перфорации мембран по спирали от центра до края зрачка. Суммарная энергия импульсов по 1,3–1,5 мДж составляла от 90 до 120 мДж. Результат достигнут после 1–3 сеансов манипуляций (рис. 1, 2).



Рис. 1. Правый глаз больного М. до операции со зрачковой мембраной. Острота зрения 0,01.



Рис. 2. Тот же глаз после мембранэктомии и капсулотомии. Острота зрения 0,2.



Рис. 3. Правый глаз больного О., вторичная катаракта. Острота зрения 0,1.



Рис. 4. Тот же глаз после капсулотомии. Острота зрения 0,6.

2. Оптическая лазерная иридотомия произведена в одном случае с полным захватом ИОЛ. Результат достигнут после 5 сеансов манипуляций. Суммарная энергия лазерных импульсов одной манипуляции (импульсы по 1,9 мДж) составила 0,23 Дж. Острота зрения больного до манипуляции была равна правильному светоощущению, после нее составила 0,1.

3. Лазерная дисцизия задней капсулы выполнена на глазах с различными видами вторичной катаракты. Наносилось от 35 до 100 перфораций с образованием отверстия в капсуле диаметром 2,5–3,5 мм. Для этого использовалась энергия импульса в среднем 0,8–1,5 мДж. Трудности представляли случаи со значительными или неоднородными помутнениями и фиброзом капсулы. Для этого потребовалась энергия импульса от 1,5 до 2,5 мДж. Результат достигнут после 1–2 сеансов манипуляции (рис. 3–6).

4. При наличии бомбажа радужки и повышенного ВГД произведены 1–2 периферические иридотомии у корня радужки в меридианах 2:00 и/или 10:00 ч. Суммарная энергия импульса по 2,0–3,5 мДж составила до 100 мДж. Результат достигнут после 1-го сеанса (рис. 7, 8).

5. При наличии пигментных преципитатов на передней поверхности ИОЛ произведено их «встряхивание». Энергия лазера зависела от количества преципитатов, составляя в среднем 7,2–16 мДж.

6. Перед капсулотомией в случаях с афакией и отсутствием базальной колобомы сначала произ-



Рис. 5. Левый глаз больного С., вторичная катаракта и синехии. Острота зрения 0,05.



Рис. 6. Тот же глаз после капсуло- и синехиотомии. Острота зрения 0,6.



Рис. 7. Левый глаз больного И. с окклюзией и секкюзией зрачка, бомбажем радужки, вторичной глаукомой и катарактой. Острота зрения — правильное светоощущение.



Рис. 8. Тот же глаз после базальной иридотомии и капсулотомии. Острота зрения 0,1.

водили базальную иридэктомию, учитывая возможность грыжи стекловидного тела.

В послеоперационном периоде всем больным, не имевшим осложнений, была назначена местная противовоспалительная терапия (диклофенак натрия, дексаметазон в инстилляциях с кратностью 4–6 раз). Учитывая данные литературы о возможном резком подъеме ВГД при ИАГ-лазерных вмешательствах, нами после манипуляции для профилактики реактивной гипертензии однократно применялся 0,25 % раствор тимолола.

В 50 % случаев лазерных операций при рассечении синехий и иридотомии отмечалось кровотечение. При незначительном кровотечении манипуляцию продолжали, в остальных случаях прекращали. В 21 случае при афакии отмечали выпадение стекловидного тела. В 32 случаях после капсулотомии отмечали выход осумкованных катарактальных масс, что повышало риск факогенного увеита. В таких случаях проводилась активная противовоспалительная и рассасывающая терапия.

В результате удаления зрачковых мембран во всех случаях удалось добиться восстановления анатомической формы зрачка, при этом острота зрения повысилась от 0,02 до 0,6. В случаях полного закрытия зрачка, бомбажа радужки и гипертензии глаза после иридотомии отмечалось снижение ВГД после однократной манипуляции. Рецидивы вторичных катаракт зарегистрированы при наличии остаточных катарактальных масс в капсульной сумке или в

передних отделах стекловидного тела. В одном случае после двух безуспешных попыток капсулотомии и в одном случае после рецидива вторичной катаракты больных лечили оперативным путем. Одному пациенту при полном прикрытии передней поверхности ИОЛ радужкой со смещением зрачка кверху произведена оптическая иридотомия. При этом после трех сеансов иридотомии и одного сеанса капсулотомии острота зрения повысилась от светоощущения до 0,01. В остальных случаях показатели остроты зрения повысились от 0,01 до 0,8. После устранения помутнений сред появилась возможность рефрактометрии и офтальмоскопии, и 39 больным была назначена дополнительная очковая коррекция. У 12 % детей острота зрения не улучшилась из-за наличия изменений на глазном дне, у 11 % больных — из-за тяжелой амблиопии (таблица).

Таблица. Показатели остроты зрения до и после лечения

Острота зрения	До операции, кол-во глаз		После операции, кол-во глаз	
	абс.	%	абс.	%
До 0,01	50	9,8	11	2,1
0,01–0,09	262	51,2	172	33,6
0,1–0,3	164	32,0	154	30,0
0,4–0,6	33	6,4	112	22,0
0,7–0,9	3	0,6	46	9,0
1,0	0	0	17	3,3
Всего	512	100	512	100

ВЫВОДЫ

1. Лазерная коррекция является неинвазивной методикой лечения ранних и поздних пролиферативных осложнений экстракций катаракт с минимумом осложнений и удовлетворительным визуальным исходом, регистрируемым сразу после манипуляций.

2. Выбор способа и последовательность лазерной коррекции зависят от симптомокомплекса осложнений: оценивается состояние офтальмотонуса, колобомы радужки, зрачка, задней капсулы хрусталика, положение ИОЛ. Функциональные результаты зависят не только от техники манипуляции и анатомического результата, но и от наличия амблиопии и изменений глазного дна.

Литература

1. Хватова А.В., Арестова Н.Н., Круглова Т.Б. Лазерное лечение пролиферативных осложнений после экстракции катаракт

- у детей. В кн.: Тезисы конференции «Пролиферативный синдром в офтальмологии». М.; 2002: 83–4.
2. Боброва Н.Ф. Травмы глаза у детей. М.: Медицина; 2003.
 3. Боброва Н.Ф., Гавронская Н.М. Осложнения при имплантации ИОЛ у детей с травматическими катарактами. Офтальмологический журнал. 1997; 2: 7–15.
 4. Федоров С.Н., Егорова Э.В. Ошибки и осложнения при имплантации искусственного хрусталика. М.: МНТК «Микрохирургия глаза»; 1992.

5. Гундорова Р.А. Отдаленные результаты оптического эктопротезирования. Офтальмологический журнал. 1979; 7: 396–9.
6. Арестова Н.Н. Разработка системы ИАГ-лазерной оптико-реконструктивной хирургии переднего отдела глаза у детей: Автореф. дис... докт. мед. наук. М.; 2009.
7. Siddiqui N. How to perform Nd:YAG capsulotomy. Eyenet. 2001; 35–37. <http://www.aao.org/publications/eyenet/archive.cfm>
8. Lavin M., Jagger J. Pathogenesis of pupillary capture after posterior chamber intraocular lens implantation. Br. J. Ophthalmol. 1986; 70: 886–9.

Laser Treatment of Complications of Cataract Extraction in Children

A.V. Kariev, L.S. Khamraeva, G.A. Alimova

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan
 doctor_farruh_k@mail.ru

We followed up 414 patients after extractions of cataracts of various aetiology with or without IOL implantation for 7 years. Of these, 109 patients had traumatic cataracts, 281 children had congenital cataracts and 24 children had complicated cataracts. To eliminate the complications, all patients received laser surgery 2 months to 8 years after the initial operations. As a result of pupillary membrane removal, we successfully restored the anatomic form of the pupil in all cases, whereby visual acuity grew from 0.02 to 0.6. In the remaining cases visual acuity grew from 0.01 to 0.8. After opacifications of the media had been removed, we were able to measure the refraction and use ophthalmoscopy, whereupon 39 patients were prescribed additional spectacle corrections. 12% of children showed no improvement of visual acuity due to changes in the eye fundus, and 11% of children could not have their vision improved due to severe amblyopia.

Keywords: secondary cataract, fibrosis of the posterior capsule, YAG laser capsulotomy.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:11–4

References

1. Khvatova A.V., Arestova N.N., Kruglova T.B. Laser treatment of cataract extractions proliferative complications in children. In: Proc. of the conference «Proliferative syndrome in ophthalmology». Moscow; 2002: 83–4 (in Russian).
2. Bobrova N.F. Ocular Trauma in children. Moscow: Meditsina; 2003. 192 p. (in Russian).
3. Bobrova N.F., Gavronsky N.M. Complication of IOL implantation in children with traumatic cataracts. Oftalmologicheskij zhurnal 1997; 2: 7–15 (in Russian).
4. Fedorov S.N., Egorova E.V. Failures and complications of artificial lens implantation. Moscow: MNTK «Eye Microsurgery»; 1992; 244 p. (in Russian).
5. Gundorova R.A. Late results of optical prosthetics. Oftalmologicheskij zhurnal 1979; 7: 396–9. (in Russian).
6. Arestova N.N. Development of the system of YAG-laser optic-reconstructive surgery of anterior segment of the eye in children. Synopsis of the dissertation for the degree of doctor of medical science. Moscow; 2009 (in Russian).
7. Siddiqui N. How to perform Nd:YAG capsulotomy. Eyenet. 2001; 35–37. <http://www.aao.org/publications/eyenet/archive.cfm>
8. Lavin M., Jagger J. Pathogenesis of pupillary capture after posterior chamber intraocular lens implantation. Br. J. Ophthalmol. 1986; 70: 886–9.

Интраоперационный мидриаз — поиск новых возможностей

Е.С. Князева, Д.В. Кашперская

ГБУЗ «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн»,
Екатеринбург, Россия

Необходимым условием для успешного проведения факэмульсификации (ФЭК) катаракты является достаточный мидриаз в течение операции. Исследовались две группы пациентов. В 1-й группе для предоперационной подготовки к экстракции катаракты проводилась инстилляция фенилэфрина 10 % (неосинефрин-ПОС 10%, Ursapharm), во 2-й — мидримакса (Promed Exports, Индия). По результатам исследования установлено, что оба препарата вызывают расширение зрачка за короткий промежуток времени, но длительность мидриаза при использовании фенилэфрина составила $3,1 \pm 1,2$ часа, что в 2 раза меньше, чем при применении мидримакса. Оба препарата не вызывают достоверных проявлений системных реакций в виде повышения артериального давления и увеличения частоты сердечных сокращений у пациентов, находящихся на постоянной гипотензивной терапии, и не влияют на уровень внутриглазного давления. Таким образом, за счет кратковременности мидриатического эффекта фенилэфрин 10 % не является препаратом выбора в предоперационной подготовке к экстракции катаракты. Мидримакс является эффективным и безопасным препаратом и может быть рекомендован для подготовки пациентов к ФЭК.

Ключевые слова: предоперационная подготовка, экстракция катаракты, мидриаз, фенилэфрин 10 %.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:15–18

Предоперационная подготовка — система выработанных мероприятий, направленных на профилактику осложнений во время и после операции [1].

Катаракта является одной из основных причин слабости зрения и слепоты. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире число слепых (с остротой зрения менее 0,05) по причине катаракты достигает 28,1 млн человек [2]. По данным отдела народонаселения Организации Объединенных Наций, число слепых только вследствие катаракты к 2025 г. может увеличиться до 40 млн человек [2]. Таким образом, возрастная катаракта остается одним из наиболее распространенных заболеваний, требующих хирургического лечения [3–6].

В связи с тем, что в ходе экстракции катаракты производится удаление непрозрачного хрусталика через зрачковое отверстие, состояние зрачка и его функциональный резерв имеют большое значение для качественного проведения операции [3]. Известно, что широкий зрачок значительно облегчает проведение факэмульсификации катаракты (ФЭК). Недостаточный мидриаз затрудняет удаление мутного хрусталика как методом экстракапсулярной

экстракции [7–10], так и ФЭК [1, 11, 12]. При выполнении операции экстракции катаракты с узким и ригидным зрачком возрастает риск возникновения таких серьезных осложнений, как разрывы капсулы хрусталика и выпадение стекловидного тела, гиофакия, гемофтальм, а в послеоперационном периоде — увеит, образование синехий. Однако не всегда удается во время предоперационной подготовки добиться стойкого достаточного мидриаза для безопасного проведения операции. В связи с этим продолжается поиск новых препаратов, комбинаций, форм и схем, способных вызвать необходимое расширение зрачка [12–16].

Одним из популярных мидриатиков является фенилэфрин. Фенилэфрин — неселективный альфа-адреномиметик. При местном применении в офтальмологии вызывает расширение зрачка, улучшает отток внутриглазной жидкости и сужает сосуды конъюнктивы. Фенилэфрин сокращает мышцу, расширяющую зрачок, и гладкие мышцы артериол конъюнктивы, тем самым вызывая мидриаз.

Мидримакс — комбинированный препарат для расширения зрачка, содержит фенилэфрин 5 % и

тропикамид 0,8 %. Тропикамид блокирует М-холинорецепторы сфинктера радужки и цилиарной мышцы, вызывая кратковременный мидриаз и паралич аккомодации. Тропикамид незначительно повышает внутриглазное давление (ВГД). Данная комбинация позволяет усилить мидриатический эффект за счет действия на обе мышцы радужки и уменьшить повышение ВГД, вызванного тропикамидом.

ЦЕЛЬ исследования — сравнить эффективность препаратов Фенилэфрин 10 % (неосинефрин-ПОС 10 %, Ursapharm) и Мидримакс (Promed Exports, Индия) в предоперационной подготовке к ФЭК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование проведено на 67 пациентах с катарактой (67 глаз), проходивших лечение в Свердловском областном клиническом ГВВ в 2012–2013 гг. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 31 пациент (31 глаз), 2-я — 36 пациентов (36 глаз). Возраст оперированных больных в обеих группах составил в среднем $75,4 \pm 2,1$ года.

Наиболее часто встречающимися общими заболеваниями были: 1) гипертоническая болезнь с риском сердечно-сосудистых осложнений III–IV степени — 100 %; 2) ишемическая болезнь сердца: стенокардия II–III степени — 94 %; 3) ишемическая болезнь сердца: мерцательная аритмия — 13 %; 4) сахарный диабет 2-го типа — 12 %; 5) хроническая обструктивная болезнь легких — 6 %; 6) бронхиальная астма — 2 %.

Катаракта у исследуемых пациентов сочеталась с другими заболеваниями глаз: 1) псевдоэкзофтальмическим синдромом — 74 %; 2) возрастной макулярной дегенерацией (сухая, влажная форма) — 57 %; 3) открытоугольной глаукомой — 35 %; 4) миопией I–III степени — 23 %; 5) помутнением роговицы, arcus senilis — 6 %.

Всем больным была выполнена предоперационная подготовка в виде инстилляций противовоспалительных, антибактериальных и мидриатических средств. В 1-й группе проводилась 2-кратная

инстилляцией фенилэфрина 10 %, во 2-й — 2-кратная инстилляцией мидримакса. Для дополнительного расширения зрачка всем пациентам интраоперационно внутрикамерно вводился 0,1 мл мезатона 1 %.

Эффективность оценивалась по скорости наступления максимального мидриаза, его длительности и величине. Безопасность оценивалась по частоте проявления местных (жжение, гиперемия, повышение ВГД) и системных (повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений) реакций. Пупиллометрия проводилась с помощью авторефрактометра HRK-7000 Huvitz, тонометрия — с помощью пневмотонометра Reichert AT-550, измерение артериального давления и пульса осуществлялось полуавтоматическим тонометром AND UA-705.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов, у которых в предоперационной подготовке использовался фенилэфрин 10 %, максимальный мидриаз $6,0 \pm 1,4$ мм наступал за $16,4 \pm 1,6$ мин. Во 2-й группе, где применялся мидримакс, максимальный мидриаз достигал $7,0 \pm 0,7$ мм за $12,1 \pm 1,9$ мин. Длительность мидриаза в 1-й группе была в 2 раза меньше, чем во 2-й ($3,1 \pm 1,2$ ч и $6,3 \pm 0,6$ ч соответственно).

Повышения ВГД выше нормы ни в одной группе не было зарегистрировано. В 1-й группе через 20 мин. после инстилляций фенилэфрина 10 % произошло снижение P_0 на 0,6 %, а во 2-й группе, после использования мидримакса, P_0 через 20 мин. повысилось на 0,8 %, но не превышало нормы (табл. 1).

Местные реакции в виде жжения и гиперемии слизистой наблюдались в обеих группах: в 1-й группе (неосинефрин) — в 52 %, во 2-й группе (мидримакс) — в 81 %.

Исследования показали, что достоверных проявлений системных реакций в виде повышения артериального давления и увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) в обеих группах не отмечалось (табл. 2).

В 1-й группе в одном случае произошло повышение артериального давления до 160/80 мм рт. ст.

Таблица 1. Местное действие мидриатических препаратов Неосинефрин-ПОС 10 % и Мидримакс

Группы	Время наступления мидриаза, мин.	Максимальный мидриаз, мм	Длительность мидриаза, ч	Среднее P_0 до инстилляций, мм рт. ст.	Среднее P_0 после инстилляций, мм рт. ст.
Неосинефрин 10 %	$16,4 \pm 1,6$	$6,0 \pm 1,4$	$3,1 \pm 1,2$	$16,1 \pm 1,6$	$16,0 \pm 1,4$
Мидримакс	$12,1 \pm 1,9$	$7,0 \pm 0,7$	$6,3 \pm 0,6$	$12,2 \pm 1,8$	$12,3 \pm 1,9$

Таблица 2. Системное действие мидриатических препаратов Неосинефрин-ПОС 10 % и Мидримакс

Группы	До инстилляций ССД, мм рт. ст.	До инстилляций СДД, мм рт. ст.	После инстилляций ССД, мм рт. ст.	После инстилляций СДД, мм рт. ст.	До инстилляций средняя ЧСС, ударов в мин.	После инстилляций средняя ЧСС, ударов в мин.
Неосинефрин 10 %	133 ± 17	76 ± 7	133 ± 13	74 ± 8	75 ± 5	76 ± 6
Мидримакс	143 ± 16	77 ± 8	132 ± 16	78 ± 7	71 ± 6	68 ± 6

Примечание. ССД — среднее систолическое давление, СДД — среднее диастолическое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

(исходно 120/70), но это не повлекло за собой коррекции в системной гипотензивной терапии. В группе пациентов, получавших для предоперационной подготовки мидримакс, повышения артериального давления больше чем на 20 мм рт. ст. не было отмечено. После инстилляций фенилэфрина 10 % практически у половины пациентов произошло урежение пульса (48 %), а у другой половины — учащение (51 %). Мидримакс вызвал снижение ЧСС у 78 % пациентов, а повышение — у 11 %. Колебания не превышали 8 ударов в минуту, что, вероятнее всего, являлось реакцией на манипуляции.

ВЫВОДЫ

1. Препарат Мидримакс позволяет достичь стойкого длительного мидриаза за короткий промежуток времени, что дает возможность эффективно провести ФЭК.

2. Препарат Фенилэфрин 10 % вызывает достаточный мидриаз за короткий промежуток времени, но из-за его кратковременного эффекта не является препаратом выбора для предоперационной подготовки пациентов к ФЭК.

3. Препараты Фенилэфрин 10 % и Мидримакс не вызывают повышения ВГД выше нормальных показателей, что позволяет применять их у пациентов с компенсированной глаукомой.

4. У пациентов, находящихся на постоянной гипотензивной терапии, достоверных проявлений системных реакций в виде повышения артериального давления и увеличения ЧСС в обеих группах не отмечалось.

5. Мидримакс — эффективный и безопасный препарат, является препаратом выбора при подготовке пациентов к проведению операции экстракции катаракты.

Литература

1. Fine I.H. Pupilloplasty for small pupil phacoemulsification. J. Cataract Refract. Surg. 1994; 20(2): 192–6.
2. Корбаева Г.Т., Игисинов Н.С., Асанова С.А., Мауенова Д.К. Эпидемиологические особенности заболеваемости катарактой в Казахстане. Молодой ученый. 2011; 5(2): 191–4.
3. Аветисов С.Э., Липатов Д.В. Результаты интраокулярной коррекции афакии при несостоятельности связочно-капсулярного аппарата хрусталика. В кн.: Современные технологии хирургии катаракты. М.; 2000: 13–4.
4. Зиновьев С.А., Алексеева Н.Ф., Максимов И.Б. Частота выявления и распределения узкого зрачка у больных с катарактой. Военно-медицинский журнал. 2003; 4: 29–33.
5. Мальцев Э. В. Хрусталик. М.: Медицина; 1988: 190 с.
6. Шульпина Н.Б., Алиева З.А., Мошетьева Л.А. Актуальные проблемы офтальмологии. Баку; 1983: 50–5.
7. Горбань А.И., Джалилашвили О.А. Микрохирургия глаза. Ошибки и осложнения. СПб; 1993.
8. Кожухов А.А. Способ экстракции ядра хрусталика при узком зрачке. В кн.: Современные технологии хирургии катаракты — 2002. М.; 2002: 162–4.
9. Краснов М.Л. Руководство по глазной хирургии. М.; 1988: 266–324.
10. Федоров С.Н., Егорова Э.В., Коростелева Н.Ф. Факоэмульсификация с одномоментной имплантацией зрачковой интраокулярной линзы. Офтальмол. журнал. 1977; 4: 250–3.
11. Астахов С.Ю. Современные методы хирургической реабилитации больных катарактой и глаукомой: Автореф. дис... докт. мед. наук. JL; 1999. 37 с.
12. Lundberg B., Behndig A. Intracameral mydriatics in phacoemulsification cataract surgery — a 6-year follow-up. Acta Ophthalmologica. 2013 May; 91(3): 243–6.
13. Азнабаев М.Т., Кувандыкова Д.Г. Сравнительная клиническая оценка применения фармакологических средств расширения зрачка при факоэмульсификации. В кн.: Современные технологии хирургии катаракты. М.; 2002: 15–8.
14. Битюков Ю.В., Малафеев А.В. Применение дофамина для достижения мидриаза в офтальмохирургии. В кн.: Современные технологии хирургии катаракты. М.; 2002: 50–5.
15. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция: итоги и перспективы. В кн.: IX съезд офтальмологов России: тез. докл. М.; 2010: 192–5.
16. Dinsmore S.C. Modified stretch technique for small pupil phacoemulsification with topical anesthesia. J. Cataract Refract Surg. 1996; 22(1): 27–30.

Intraoperation mydriasis: a search for new possibilities

E.S. Knyazeva, D.V. Kashperskaya

Sverdlovsk Regional Clinical Psychoneurology Hospital for War Veterans, Ekaterinburg, Russia
knyazeva19@list.ru

A necessary condition for phacoemulsification of cataracts to be successful is sufficient mydriasis throughout the operation. Two groups of patients have been followed up. In the preparatory phase of cataract extraction, group 1 received an instillation of Phenylephrine 10% (Neosynephrine POS 10%, Ursapharm), whereas group 2 received a Midrimax instillation (Promed Exports, India). The examination showed that both drugs cause mydriasis quickly enough, but its duration after Phenylephrine was 3.1 ± 1.2 hours, which is twice as short as after Midrimax. Neither drug shows a significant manifestation of systemic reactions like blood pressure or heart rate increase in patients receiving continuous antihypertensive therapy, or affects intraocular pressure. Yet Phenylephrine 10% should not be considered a first-choice drug in preparation for cataract extraction because of the short term effect, while Midrimax can be recommended for this purpose as an effective and safe medication.

Keywords: preoperative preparation, extraction of cataracts, mydriasis, Midrimax, Phenylephrine 10%.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:15–8

References

1. *Fine I.H.* Pupilloplasty for small pupil phacoemulsification. *J. Cataract Refract. Surg.* 1994; 20(2): 192–6.
2. *Korabaeva G.T., Isiginov N.S., Asanova S.QA., Mauenova D.K.* Epidemiological peculiarities of the cataract incidence in Kazakhstan. *Young Scientist* 2011; 5(2): 191–4 (in Russian).
3. *Avetisov S.E., Lipatov D.V.* Results of aphakia intraocular correction in cases of inadequate lens capsular support. In: Proc. "Modern technologies of cataract surgery". Moscow; 2000: 13–4 (in Russian).
4. *Zinoviev S.A., Alexeeva N.F., Maximov I.B.* Finding frequency and distribution of narrow pupil in patients with cataract. *Voenno-meditsinskij zhurnal* 2003; 4: 29–33 (in Russian).
5. *Maltsev E.V.* The Lens. Moscow: Meditsina; 1988; 190 p. (in Russian).
6. *Shulpina N.B., Alieva Z.A., Moshetova L.A.* Actual problems of ophthalmology. Baku; 1983: 50–5 (in Russian).
7. *Gorban A.I., Dzhalishvili O.A.* Microsurgery of the eye. Failings and complications. Saint Petersburg; 1993. (in Russian).
8. *Kozhukhov A.A.* Lens nucleus extraction technique at narrow pupil. In: Proceedings of ophthalmological conference "Modern technologies for cataract surgery". 2002; Moscow; 2002: 162–4 (in Russian).
9. *Krasnov M.L.* Manual for ocular surgery. Moscow; 1988: 266–324 (in Russian).
10. *Fedorov S.N., Egorova E.V., Korosteleva N.F.* Facoemulsification with instantaneous implantation of pupil intraocular lens. *Oftalmologicheskij zhurnal* 1977; 4: 250–3 (in Russian).
11. *Astakhov S.Yu.* Modern methods of surgical rehabilitation of the patients with cataract and glaucoma: Synopsis of the Dissertation for the degree of Doctor of Medical Science. Leningrad; 1999. (in Russian).
12. *Lundberg B., Behndig A.* Intracameral mydriatics in phacoemulsification cataract surgery — a 6-year follow-up. *Acta Ophthalmologica*. 2013 May; 91(3): 243–6.
13. *Aznabaev M.T., Kuvandykova D.G.* Comparative clinical study of pharmacological agents application for pupil dilatation in phacoemulsification. In: Proceedings of ophthalmological conference "Modern technologies for cataract surgery". Moscow; 2002: 15–8 (in Russian).
14. *Bitjukov Yu.V., Malafeev A.V.* Dopamin using for midriasis in ocular surgery. In: Proceedings of ophthalmological conference "Modern technologies for cataract surgery". Moscow; 2002: 50–5 (in Russian).
15. *Maljugin B.E.* Cataract surgery and intraocular correction: results and perspectives. In: Proceedings of IX Russian ophthalmology congress. Moscow; 2010: 192–5 (in Russian).
16. *Dinsmore S.C.* Modified stretch technique for small pupil phacoemulsification with topical anesthesia. *J Cataract Refract Surg.* 1996; 22(1): 27–30.

МИДРИМАКС®

фенилэфрин 5,0%
тропикамид 0,8%

Уверенность врача в успехе

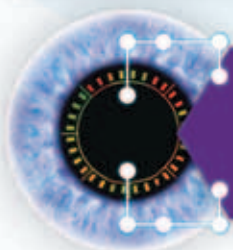
Эффективный и длительный
мидриаз

Быстрое достижение
максимального эффекта

Возможность воздействия
на два механизма мидриаза

Контроль непредвиденных
ситуаций во время операции,
контроль ригидности зрачка

Экономия времени и медикаментов
на предоперационную подготовку



Уникальная комбинация для диагностики
и предоперационной подготовки
в офтальмохирургии



000 «Сентисс Рус»

111033, Москва, Золоторожский вал, д. 11, стр. 21
Тел.: +7 [495] 229-76-63, факс: +7 [495] 229-76-64
sentiss@sentisspharma.com
www.sentiss.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ


SENTISS

Изменение функциональной активности сетчатки и гемодинамики глаза у пациентов с тяжелыми стадиями диабетической ретинопатии

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

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

У 20 больных сахарным диабетом 2-го типа с диабетической ретинопатией (ДР) препролиферативной и пролиферативной стадии (ППДР и ПДР) до и после панретинальной лазерной коагуляции (ПЛК) установлены выраженные изменения ретинального и хориоидального кровообращения и увеличение вазорезистентности. ППДР и ПДР характеризовались значительным угнетением ритмической электроретинограммы (ЭРГ) в спектре частот от 8,3 до 40 Гц, связанным с распространенной дисфункцией фоторецепторов, биполярных клеток, фотопической и скотопической систем сетчатки. Дисфункция внутренней сетчатки, по данным паттерн-ЭРГ и фотопического негативного ответа, доминировала по отношению к дистальной сетчатке. По результатам всех электрофизиологических исследований ПЛК повреждает селективно элементы палочковой системы сетчатки, в меньшей степени воздействуя на нейроны колбочковой системы. По результатам мультифокальной ЭРГ, избирательно больший негативный эффект выявлен в зоне средней периферии сетчатки. В фотопической системе после ПЛК происходит нормализация глионейрональных взаимоотношений между клетками Мюллера и колбочковыми фоторецепторами и биполярными клетками. После проведения ПЛК показатели скорости кровотока незначительно возросли, увеличение амплитуды осцилляторных потенциалов свидетельствовало об уменьшении ишемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, препролиферативная и пролиферативная диабетическая ретинопатия, панретинальная лазерная коагуляция, гемодинамика глаза, стандартная и мультифокальная электроретинография, паттерн-ЭРГ, ритмическая ЭРГ, фотопический негативный ответ.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:19–26

Сахарный диабет (СД) по распространенности и социальной значимости занимает 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1]. По данным International Diabetes Federation за 2012 г., более 371 млн человек в мире страдают СД, в России их количество превышает 47 млн. Прирост народонаселения Земли частично объясняет ежегодное увеличение пациентов с СД. Однако необходимо отметить, что немаловажную роль в этом процессе играет расширение диагностических возможностей. С другой стороны, современный терапевтический арсенал направлен на симптоматическое лечение диабетической ретинопатии (ДР).

Молекулярная патофизиология пациентов с СД на стадиях препролиферативной и пролифера-

тивной ДР (ППДР и ПДР) заключается в наличии обширных зон неперфузируемых капилляров (ишемии), компенсаторным ответом на которые является развитие неоваскуляризации сетчатки и/или диска зрительного нерва (ДЗН). Общепризнанный метод лечения данного состояния состоит в проведении панретинальной лазерной коагуляции (ПЛК). В связи с разрушением фоторецепторов на периферии снижается их высокая потребность в кислороде, кровоснабжении. Это приводит к регрессу неоваскуляризации и исчезновению зон неперфузируемых капилляров (прежде всего по данным флюоресцентной ангиографии, ФАГ). Остается неясным, как изменяется функциональная активность сетчатки на периферии и в центральной области после проведения

ПЛК. Усовершенствование методов оценки глазной гемодинамики и использование их в корреляции с данными электроретинографических исследований позволяют определить новые функциональные критерии, способствующие повышению эффективности диагностики и точности прогнозирования тяжелых стадий ДР.

Учитывая тесное взаимодействие нейральной и сосудистой систем сетчатки [2], следует указать, что изменение ретинальной гемодинамики неизбежно будет вызывать изменение ее функциональной активности. Поэтому сравнительные гемодинамические и электроретинографические исследования необходимы для выявления и интерпретации изменений в интерфейсе нейральной/сосудистой сети сетчатки у больных ДР.

ЦЕЛЬЮ данной работы являлась оценка параллельных изменений функциональной активности сетчатки и гемодинамики в сосудах глаза у больных СД 2-го типа с ППДР и ПДР до и после ПЛК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящей работе мы опирались на классификацию, разработанную в 2004 г. сотрудниками МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца [3], которая является модификацией классификации ETDRS, отличаясь от последней простотой, и содержит больше необходимой информации, чем классификация ВОЗ.

Критерии включения в исследование были следующими: ДР на стадиях ППДР и ПДР до и через 6 мес. после ПЛК, а также 6 мес. и более после фактоэмульсификации катаракты. Критерии исключения: помутнения преломляющих сред, препятствующие осмотру и фотографированию глазного дна, фактоэмульсификация катаракты и ПЛК, проведенные менее 6 мес. назад, витрэктомия в анамнезе, глаукома и глазная гипертензия, аметропия средней и высокой степени, другие глазные заболевания, являющиеся причиной снижения остроты зрения, декомпенсация СД (уровень гликированного гемоглобина $> 10\%$), тяжелая сердечно-сосудистая патология (инфаркт миокарда в анамнезе, артериальная гипертензия III–IV степени).

Обследовано 20 больных (38 глаз) с СД 2-го типа с ППДР и ПДР, которых мы объединили в связи со схожими изменениями функциональной активности сетчатки и глазного кровотока, свидетельствующими о глубоких, распространенных ишемических поражениях, а также в связи с единой тактикой лечения данных пациентов — проведением ПЛК. Таким образом, данные пациенты составили 2 группы: до и через 6 мес. после ПЛК. Группу контроля составили 35 лиц (35 глаз) в возрасте $57,0 \pm 6,2$ года без СД и тяжелых соматических заболеваний. В 1-ю группу были включены 10 пациентов (18 глаз) с ППДР и ПДР до применения ПЛК, из них 2 мужчин и 8 женщин. Средняя максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) составляла $0,61 \pm 0,27$. Сред-

ний возраст — $68,70 \pm 5,04$ года. Длительность СД в среднем составила $18,10 \pm 1,92$ года. Для нормализации гликемии 2 пациента принимали пероральные сахароснижающие препараты, 8 пациентов — инсулинотерапию. Во 2-ю группу вошли 10 пациентов (20 глаз) с ППДР и ПДР через 6 мес. после ПЛК, из них 7 мужчин и 3 женщины. Средняя МКОЗ в этой группе составила $0,57 \pm 0,24$, средний возраст — $63,1 \pm 7,3$ года. Длительность СД в среднем составила $16,3 \pm 11,2$ года. Для нормализации гликемии 7 пациентов принимали пероральные сахароснижающие препараты, 3 пациента — инсулинотерапию.

Всем пациентам выполняли стандартное офтальмологическое обследование, включая визометрию, рефрактометрию, офтальмоскопию и биомикроскопию. Оптическую когерентную томографию (ОКТ, Stratus OCT-3, Carl Zeiss) и ФАГ выполняли для уточнения стадии заболевания и характера изменений сетчатки. Состояние регионарной гемодинамики глаза исследовали методом цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии с помощью прибора VOLUSON 730 Pro. Оценивали кровоток в глазной артерии (ГА), центральной артерии (ЦАС) и центральной вене сетчатки (ЦВС), в задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) — медиальных и латеральных. В этих сосудах регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) и определяли количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}) и индекс резистентности, или периферического сопротивления (RI).

Электроретинографию выполняли с помощью диагностических систем TOMEY EP1000 и RETiport/scan-21 Roland Consult (Германия). Регистрировали ЭРГ по стандартному протоколу ISCEV [4], включая палочковый ответ, максимальную ЭРГ в скотопических условиях, колбочковую ЭРГ и осцилляторные потенциалы (ОП) с расчетом индекса ОП как среднюю амплитуду первых 4 осцилляций. Транзистентную паттерн ЭРГ (ПЭРГ) на паттерны с угловым размером ячеек $0,8$ и 16° [5, 6] и фотопический негативный ответ (ФНО) в колбочковой ЭРГ [7, 8] использовали для оценки функционального состояния ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов. Регистрацию ритмической ЭРГ (РЭРГ) в условиях световой и темновой адаптации выполняли по методу М.В. Зуевой и соавт. [9]. Рассчитывали глиальные индексы (Кг) как отношение амплитуды b-волны фотопической и скотопической ЭРГ к амплитуде РЭРГ в аналогичных условиях регистрации для каждой частоты мельканий стимула [10]. Для регистрации ФНО после предварительной 5-минутной адаптации к синему фону ($3,7 \log$ скот. трол) в ганцфельд-сфере записывали ЭРГ на вспышки красного цвета четырех интенсивностей ($0,375$; $0,75$; $1,5$ и $3,0 \text{ кд} \cdot \text{с} \cdot \text{м}^{-2}$). Амплитуду ФНО рассчитывали от b-волны на фиксированном интервале от вспышки, равном 65 мс [7, 8, 11]. Индекс ФНО

рассчитывали по отношению амплитуд ответа в ЭРГ на максимальную и минимальную интенсивность стимула. Индекс ПЭРГ рассчитывали по отношению амплитуд N95 в ответах на паттерны 0,8 и 16°. При регистрации мультифокальной ЭРГ (мф-ЭРГ) использовали стандартный протокол с 61 гексагональным сегментом области стимуляции. Исследования проводили в соответствии с рекомендациями ISCEV [12, 13]. Мф-ЭРГ регистрировали в условиях световой адаптации (после 15-минутной преадаптации) и интенсивности фона в 94–96 люкс. При хорошей фиксации взора проводили монокулярную регистрацию, однако при затруднении фиксации взора худшим глазом мф-ЭРГ записывали бинокулярно для обеспечения хорошей фиксации двумя глазами за счет парного глаза с лучшей остротой зрения. По стандартному протоколу с предъявлением 61 гексагона в поле зрения анализ мф-ЭРГ проводили по 5 кольцам по направлению от центральной зоны (в точке фиксации взора) к периферии. Кольцо 1 с радиусом 1,86° соответствует центральному гексагону с общим угловым размером 3,72°. Последующие кольца 2–5 имеют усредненные внутренние и наружные радиусы, соответственно 1,86–6,3, 6,3–11,56, 11,56–17,82 и 17,82–25,04° эксцентричнее точки фиксации.

При анализе полученных результатов количественные переменные описывались числом глаз пациентов (n), средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (σ) минимальным и максимальным значением. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процента-

ми). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использовался t-критерий Стьюдента и критерий Шеффе множественных сравнений в зависимости от типа распределения. Расчет выполнялся на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 5.1 for Windows (StatSoft Inc., USA), а также с помощью компьютерной программы «Биостатистика» с использованием попарного критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей гемодинамики в сосудах глаза не выявил достоверных изменений Vsyst и Vdiast в ГА пациентов до и после ПЛК по сравнению с таковыми в группе контроля (табл. 1). В 1-й группе у пациентов с ППДР и ПДР установлены выраженные изменения ретинального и хориоидального кровообращения. По сравнению с нормой выявлено сни-

Таблица 1. Средние показатели глазного кровотока у пациентов с ППДР и ПДР

Показатели кровотока	1-я группа n = 18	2-я группа n = 20	Контроль n = 35
Глазная артерия			
Vsyst, см/с	34,52 ± 4,62	35,70 ± 8,06	37,86 ± 2,60
Vdiast, см/с	7,60 ± 1,53	7,90 ± 2,00	8,60 ± 0,53
RI	0,78 ± 0,09	0,78 ± 0,05	0,77 ± 0,04
Центральная артерия сетчатки			
Vsyst, см/с	7,61 ± 1,11*	8,82 ± 0,55*	14,19 ± 0,58
Vdiast, см/с	2,27 ± 0,45*	1,87 ± 0,72*	3,95 ± 0,19
RI	0,70 ± 0,08	0,79 ± 0,04*	0,69 ± 0,03
Задние короткие цилиарные артерии			
Vsyst, см/с	10,44 ± 0,93*	11,81 ± 0,89*	13,45 ± 0,43
Vdiast, см/с	4,13 ± 0,48	2,36 ± 1,11*	4,58 ± 0,28
RI	0,65 ± 0,07	0,80 ± 0,05*	0,60 ± 0,04
Центральная вена сетчатки			
Vsyst, см/с	8,93 ± 1,99	8,77 ± 2,04	6,56 ± 0,41

Примечание. n — число глаз; * p < 0,05 — достоверно относительно показателей в группе контроля.

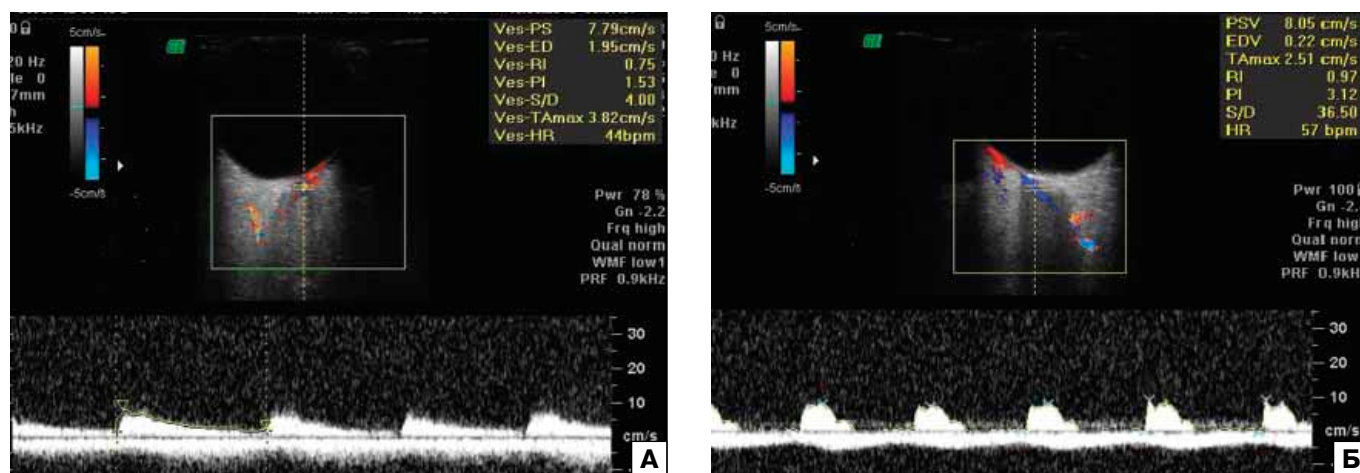


Рис. 1. Спектр доплеровского сдвига частот кровотока в ЦАС (выше изолинии) и ЦВС (ниже изолинии). А — у пациента с ППДР до ЛК (Vsyst = 7,8 см/с; Vdiast = 1,95 см/с; RI = 0,75); Б — у пациента с ППДР после ЛК (Vsyst = 8,05 см/с; Vdiast = 0,22 см/с; RI = 0,97).

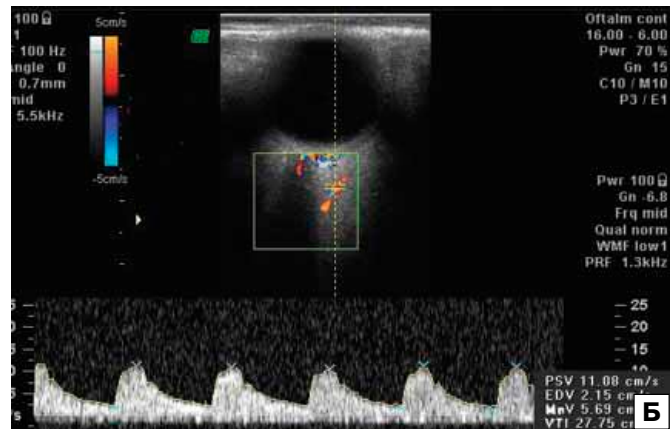
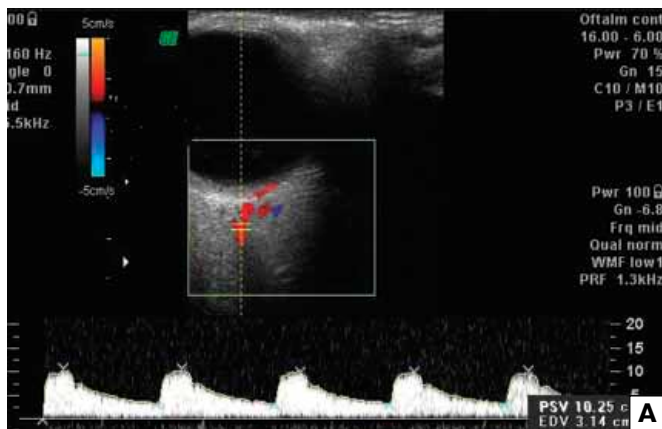


Рис. 2. Спектр доплеровского сдвига частот кровотока в ЗКЦА. А – у пациента с ППДР до ПЛК ($V_{syst} = 10,25$ см/с; $V_{diast} = 3,14$ см/с; $RI = 0,70$); Б – у пациента с ППДР после ПЛК ($V_{syst} = 11,08$ см/с; $V_{diast} = 2,15$ см/с; $RI = 0,8$).

жение V_{syst} в ЦАС в среднем на 47 %, в ЗКЦА — на 22 % (табл. 1; рис. 1, А и 2, А). Выраженное снижение V_{syst} в ЦАС и ЗКЦА может свидетельствовать о нарушении кровообращения в системе ретинальных и хориоидальных сосудов и о дефиците кровотока в оболочках глаза при тяжелых формах ДР. После проведения ПЛК в ЦАС и ЗКЦА отмечено статистически достоверное увеличение индекса резистентности по сравнению с группой контроля (табл. 1; рис. 1, Б; рис. 2, Б).

В развитых стадиях ДР наблюдалась резкая редукция палочкового ответа (до 57 %) с удлинением латентности b-волны на 62 % от контрольных значений ($p < 0,05$). Скотопическая максимальная ЭРГ изменялась еще более значительно. Амплитуда а- и b-волн в среднем по группе достигала только 49 и 74,5 % от значений нормы с удлинением пиковой латентности на 9 и 18 мс соответственно. Поскольку угнетение а-волны было гораздо большим, чем b-волны, резко возрастал индекс b/a максимальной ЭРГ (до 155 % от нормы). Стандартная фотопическая РЭРГ на 30 Гц, а- и b-волны колбочковой ЭРГ имели

амплитуду почти вдвое ниже нормы и резко удлиненную латентность. Наиболее резкие изменения ОП у больных 1-й группы выявлены для осцилляции О2 (10,9 мкВ), которая в здоровых глазах обычно доминирует в волновом комплексе ОП и имеет амплитуду в среднем 66,7 мкВ (табл. 2).

Таким образом, при ППДР и ПДР наблюдается генерализованное снижение электрической активности нейронов сетчатки, причем функциональные нарушения наиболее выражены на уровне внутреннего ядерного и плексиформного слоев, что коррелирует с нарушением ретинальной гемодинамики и отражает ишемию внутренней сетчатки.

Регистрация РЭРГ в широком спектре частот (табл. 3) позволила показать, что фотопическая РЭРГ угнетается на всех частотах при относительно более значительных изменениях (более чем в 2 раза по сравнению с нормой) для мельканий низких частот, на которые отвечают преимущественно колбочковые фоторецепторы [14, 15].

Изменения скотопической РЭРГ неоднозначно изменялись в ответах сетчатки на мелькания разной

Таблица 2. Амплитуда ОП и индекс ОП*

Группы	O1	O2	O3	O4	Индекс ОП
Контроль	$27,8 \pm 2,9$	$66,7 \pm 4,6$	$48,7 \pm 4,3$	$24,0 \pm 2,1$	$41,8 \pm 2,3$
1-я	$6,14 \pm 4,35$	$10,88 \pm 6,06$	$10,71 \pm 5,00$	$6,79 \pm 5,14$	$8,63 \pm 4,48$
2-я	$7,21 \pm 1,81$	$13,36 \pm 7,99$	$14,55 \pm 10,32$	$10,19 \pm 5,53$	$11,33 \pm 5,86$

Примечание. * – индекс ОП = средняя амплитуда четырех осцилляций. Здесь и далее амплитуда волн различных видов ЭРГ дана в мкВ ($M \pm \sigma$).

Таблица 3. Амплитуда фотопической и скотопической РЭРГ в спектре частот

РЭРГ	Группы	8,3 Гц	10 Гц	12 Гц	24 Гц	30 Гц	40 Гц
Фотоп.	Контроль	$100,2 \pm 4,0$	$97,9 \pm 3,2$	$111,0 \pm 5,5$	$70,2 \pm 4,2$	$60,1 \pm 3,1$	$80,0 \pm 2,3$
	1-я	$45,02 \pm 7,91$	$42,97 \pm 7,37$	$40,43 \pm 7,29$	$33,95 \pm 7,17$	$30,64 \pm 6,03$	$24,78 \pm 3,01$
	2-я	$51,66 \pm 11,59$	$51,54 \pm 12,77$	$52,79 \pm 16,81$	$46,03 \pm 11,10$	$42,48 \pm 10,81$	$37,25 \pm 8,76$
Скотоп.	Контроль	$39,0 \pm 2,1$	$30,1 \pm 2,5$	$22,5 \pm 3,6$	$5,7 \pm 1,5$	$7,8 \pm 2,0$	$5,7 \pm 3,1$
	1-я	$18,06 \pm 4,41$	$18,92 \pm 7,02$	$10,84 \pm 3,74$	$7,11 \pm 1,95$	$7,18 \pm 1,99$	$7,69 \pm 2,63$
	2-я	$19,68 \pm 2,59$	$9,97 \pm 2,28$	$8,06 \pm 2,26$	$4,99 \pm 1,66$	$7,77 \pm 2,68$	$6,05 \pm 2,84$

Таблица 4. Фотопические и скотопические глиальные индексы (Кг) для РЭРГ различной частоты

Кг	Группы	8,3 Гц	10 Гц	12 Гц	24 Гц	30 Гц
Фотоп.	Контроль	1,00 ± 0,09	1,00 ± 0,11	0,90 ± 0,15	1,40 ± 0,18	1,7 ± 0,2
	1-я	1,29 ± 0,51	1,35 ± 0,53	1,44 ± 0,58	1,74 ± 0,74	1,90 ± 0,77
	2-я	1,12 ± 0,15	1,13 ± 0,15	1,13 ± 0,21	1,27 ± 0,14	1,38 ± 0,17
Скотоп.	Контроль	6,5 ± 0,8	8,5 ± 1,0	11,6 ± 1,3	44,0 ± 3,2	72,0 ± 5,6
	1-я	10,45 ± 1,19	10,58 ± 2,28	19,38 ± 6,93	29,51 ± 9,74	28,34 ± 10,36
	2-я	4,81 ± 0,43	9,78 ± 1,44	12,31 ± 1,97	20,58 ± 3,92	13,97 ± 3,70

частоты. Если низкочастотные РЭРГ на 8,3–12 Гц, имеющие фоторецепторную природу, редуцировались на 47–54 %, то РЭРГ на 24 и 30 Гц, генерируемая главным образом биполярными клетками, имела амплитуду достоверно выше нормы соответственно на 25 % ($p < 0,05$) и на 105 % ($p < 0,01$). Фотопические глиальные индексы в спектре частот от 8,3 до 30 Гц превышали нормальные значения, то есть наблюдалась активация функциональных взаимоотношений клеток Мюллера и с колбочками, и с колбочковыми биполярными клетками. Однако скотопические глиальные индексы возрастали только для РЭРГ на низкие частоты (8,3–12 Гц), а для частоты 24 Гц глиальный индекс резко снижался, т.е. при ППДР и ПДР гиперплазия или дедифференциация мюллеровской глии приводила к угнетению взаимодействий между нейроглией и палочковыми биполярными клетками (табл. 4).

В стадиях ППДР и ПДР, несмотря на нарастающее угнетение компонента N95 транзистентной ПЭРГ, отражающего активность ганглиозных клеток оп-оф-путей сетчатки [16], снижение амплитуды компонента P50, генерируемого более дистально расположенными клетками, также было значительно (табл. 5).

Таблица 5. Амплитуда компонентов транзистентной ПЭРГ

Группы	A P50	A N95	N95/P50
Контроль	7,9 ± 0,4	10,0 ± 0,5	1,4 ± 0,4
1-я	2,10 ± 0,68	3,60 ± 1,43	1,74 ± 0,51
2-я	6,16 ± 2,90	1,89 ± 0,94	0,47 ± 0,35

Это говорит о том, что в тяжелых стадиях ДР нейродегенерация сетчатки вовлекает биполярные клетки и другие элементы наружного и внутреннего ядерных слоев сетчатки. Свидетельством этому является возрастание индекса N95/P50 — маркера интерфейса проксимальной и дистальной сетчатки. Исследование ФНО также показало резкое угнетение функции спайковых нейронов сетчатки — ганглиозных и амакриновых клеток. Снижение ам-

плитуды ФНО выявлялось в ЭРГ на стимулы всех интенсивностей, несколько в большей степени — на максимально яркую стандартную вспышку (табл. 6).

У пациентов 2-й группы с ППДР и ПДР после ПЛК отмечалось незначительное увеличение V_{syst} и выраженное увеличение RI по сравнению с данными показателями в 1-й группе. Анализ показателей венозного кровотока выявил увеличение скорости V_{max} в ЦВС у пациентов в обеих группах (см. табл. 1).

В стандартной палочковой ЭРГ после ПЛК амплитуда b-волны резко редуцировалась, составляя только 13,6 % от значений контроля. Однако при этом отмечалось не удлинение, а сокращение латентности ЭРГ, что, наиболее вероятно, связано с потерей значительного количества палочек. Сокращение латентности было обнаружено также для a- и b-волн максимальной ЭРГ, имеющей смешанную палочко-колбочковую природу. Амплитуда a-волны максимальной ЭРГ после ПЛК составляла лишь 8 % от нормы, и амплитуда b-волны — 37,16 %. Эти результаты резко отличаются от данных, полученных у пациентов тех же стадий ДР без ПЛК, что следует учитывать в диагностике и мониторинге течения нейродегенеративного и пролиферативного процесса у больных СД. В колбочковой ЭРГ латентность a- и b-волн резко превышала норму. Амплитуда a- и b-волн колбочковой ЭРГ и стандартной РЭРГ на 30 Гц составляла 56 и 30 % от нормы соответственно. Это значит, что амплитуда a-волны в среднем по группе даже восстанавливалась после ПЛК (по сравнению с группой ПДР без ПЛК), а на амплитуду b-волны колбочковой ЭРГ, в отличие от скотопических ЭРГ, лазерная коагуляция не оказывала статистически значимого влияния. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что ПЛК повреждает селективно элементы палочковой системы сетчатки, относительно сохраняя колбочковые. Частичная потеря палочек и биполярных клеток снижает потребность сетчатки в кислороде.

Таблица 6. Амплитуда фотопического негативного ответа в ЭРГ на стимулы различной яркости, кд·с·м⁻²

Группы	0,375	0,75	1,5	3	Индекс ФНО
Контроль	21,0 ± 2,1	59,0 ± 3,7	64,0 ± 5,3	91,0 ± 11,3	4,33 ± 0,6
1-я	17,69 ± 6,54	31,24 ± 9,86	50,81 ± 14,71	53,19 ± 15,87	3,24 ± 0,84
2-я	5,16 ± 2,35	7,42 ± 4,25	10,70 ± 6,87	15,04 ± 7,05	2,94 ± 0,34

На снижение ишемии внутренней сетчатки косвенно указывает динамика ОП, амплитуда которых была более высокой в группе с ПЛК по сравнению с группой без ПЛК для всех осцилляций (см. табл. 2). Индекс ОП составлял в среднем 11,33 мкВ по сравнению с 8,63 мкВ в группе без ПЛК. Однако он по-прежнему резко отличался от нормальных значений (41,8 мкВ). Амплитуда фотопической РЭРГ во всем спектре частот после ПЛК (см. табл. 3) была значительно ниже нормы, но не ухудшалась по сравнению с группой ППДР и ПДР без ПЛК. Снижение скотопической РЭРГ было почти аналогичным в группах до и после применения ПЛК. Отмечалась слабая тенденция к большему угнетению РЭРГ на 10 Гц, а также практически отсутствовала супернормальность РЭРГ на 24 Гц. По сравнению с группой ППДР и ПДР до ПЛК после ПЛК была менее выражена гиперреакция фотопических глиальных индексов на всех частотах (см. табл. 4). Для скотопических глиальных индексов характерным было резкое снижение (ниже нормы) для фоторецепторной РЭРГ на 8,3 Гц, причем Кг был супернормален в группе до ПЛК. С другой стороны, отмечалось снижение Кг для частот 12 и 24 Гц, при которых оценивается взаимодействие клеток Мюллера и биполярных клеток палочковой системы.

Были обнаружены характерные изменения функциональной активности ганглиозных клеток сетчатки. В группе ППДР и ПДР после применения ПЛК амплитуда компонента Р50 была гораздо больше, чем в группе без ПЛК. Он почти не отличался от нормальных значений (78 %), в то время как амплитуда компонента N95 резко редуцировалась и составляла 18,9 % от данных контрольной группы. Поэтому индекс N95/P50 равнялся только 33,6 % от нормы по сравнению с 124,3 % для индекса подгруппы без ПЛК (см. табл. 5). Амплитуда ФНО была также значительно редуцирована у больных ППДР и ПДР после применения ПЛК (см. табл. 6). Стало быть, результаты наших исследований указывают на то, что, несмотря на относительную сохранность функции колбочковой системы и снижение ишемии (что уменьшает риск неоваскуляризации и глиальной пролиферации), ПЛК оказывает выраженный негативный эффект на ганглиозные клетки.

В группе ППДР и ПДР до проведения ПЛК резко угнетался компонент Р1 мф-ЭРГ во всех гексагонах; после ПЛК отмечалось еще более резкое снижение плотности ответов, расположенных эксцентричнее фовеа, в то время как ответ от фовеа в

центральном гексагоне практически не изменялся (табл. 7). Таким образом, результаты мф-ЭРГ говорят о том, что ПЛК оказывает избирательно больший негативный эффект в зоне средней периферии, но оставляет сохранной зону фовеа.

Учитывая результаты нашей работы, а также морфологические исследования других авторов [17, 18], можно предположить, что на стадии ППДР возникает срыв ауторегуляции сетчатки и повреждение микрососудов, выражающееся в их окклюзии. Это обуславливает увеличение фовеолярной аваскулярной зоны, появление неперфузируемых областей. Возникает общая ишемия сетчатки, что подтверждает распространенное угнетение ее функциональной активности (снижение амплитуд стандартных видов ЭРГ, РЭРГ, ФНО, ПЭРГ, увеличение Кг). Показатели скорости хориоидального и ретинального кровотока продолжают снижаться. Компенсаторным ответом эндотелия ретинальных сосудов на ишемию сетчатки является увеличение пролиферации ангиогенных факторов, что приводит к возникновению неоваскуляризации.

ВЫВОДЫ

1. У больных СД с ДР препролиферативной и пролиферативной стадий имеются выраженные изменения ретинального и хориоидального кровообращения и увеличение вазорезистентности.

2. ППДР и ПДР характеризуются значительным угнетением РЭРГ на всех частотах от 8,3 до 40 Гц, связанным с распространенной дисфункцией фоторецепторов и биполярных клеток и фотопической и скотопической систем сетчатки.

3. Дисфункция внутренней сетчатки, по данным ПЭРГ и ФНО, доминирует по отношению к дистальной сетчатке на развитых стадиях ДР.

4. По результатам всех электрофизиологических исследований ПЛК повреждает селективно элементы палочковой системы сетчатки, в меньшей степени воздействуя на нейроны колбочковой системы.

5. Лазерное воздействие оказывает избирательно больший негативный эффект в зоне средней периферии сетчатки, оставляя сохранной функцию фовеа.

6. В фотопической системе после ПЛК происходит нормализация глионейрональных взаимоотношений между клетками Мюллера и колбочковыми фоторецепторами и биполярными клетками.

7. После проведения ПЛК показатели скорости кровотока незначительно возрастают, по данным

Таблица 7. Плотность* компонента Р1 мультифокальной ЭРГ: анализ по кольцам R

Группы	R1	R2	R3	R4	R5
Контроль	2,03 ± 0,33	1,43 ± 0,15	1,55 ± 0,11	1,40 ± 0,09	1,30 ± 0,1
1-я	0,67 ± 0,13	0,41 ± 0,1	0,46 ± 0,06	0,44 ± 0,15	0,51 ± 0,19
2-я	0,68 ± 0,13	0,36 ± 0,16	0,39 ± 0,07	0,28 ± 0,08	0,27 ± 0,06

Примечание. * — плотность в нВ/град².

электрофизиологических исследований, отмечается увеличение амплитуд ОП и глиальных индексов, что свидетельствует об уменьшении ишемии.

Литература

1. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Davis M.D. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less 30 years. Arch. Ophthalmol 1984; 102: 520–6.
2. Barber A.J., Gardner T.W., Abcouwer S.F. The Significance of Vascular and Neural Apoptosis to the Pathology of Diabetic Retinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2011; 52: 1156–63.
3. Нероев В.В., Рябина М.В., Охотимская Т.Д. Современные аспекты лечения диабетической ретинопатии. Пособие для врачей. Москва; 2004.
4. Marmor M.F., Fulton A.B., Holder G.E. et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). Doc. Ophthalmol. 2009; 118(1): P. 69–77.
5. Bach M., Brigell M.G., Hawlina M. et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG) – 2012 update. Doc. Ophthalmol. 2013; 124: 1–13.
6. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. European J. Ophthalmol. (Suppl. 2) 2001; 11: 41–9.
7. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Harwerth R.S., Smith E.L. 3rd. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 1999; 40(6): 1124–36.
8. 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; 42(2): 514–22.
9. Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В. и др. Топографическая диагностика нарушений ретиальной функции при регматогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. Российский офтальмологический журнал 2008; 1(2): 18–22.
10. Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональная организация клеток Мюллера: роль в развитии и патологии сетчатки. В кн.: Клиническая физиология зрения. Очерки, Шамшинова А.М. ред. М.: МБН; 2006: 128–91.
11. 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; 48(10): 4818–28.
12. Hood D.C., Bach M., Brigell M. et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). Doc. Ophthalmol 2012; 124: 1–13.
13. Hood D.C., Frishman L.J., Saszik S., Viswanathan S. Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2002; 43(5): 1673–85.
14. Kondo M., Sieving P. Primate photopic sine-wave flicker ERG: vector modelling analysis of component origins using glutamate analogues. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2001; 42: 305–12.
15. Zueva M., Tsapenko I., Pak N., Vaskov S. What does the flicker ERG reflect in rabbit retina? Proceedings of the 42nd ISCEV Symposium, Puerto-Rico, 2004: 54.
16. Luo X., Frishman L.J. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 2011; 52(12): 8571–84.
17. Колчин А.А., Киселева Т.Н., Зуева М.В., Рябина М.В. Глазной кровоток и его изменения у больных сахарным диабетом. Вестник офтальмологии 2012; 128(2): 60–5.
18. Hammes H.-P., Porta M. Experimental approaches to diabetic retinopathy. Karger. 2010: 232 p.

Changes in eye hemodynamics and functional activity of the retina in patients with severe stages of diabetic retinopathy

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

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
visionlab@yandex.ru

20 type 2 diabetes patients with diabetic retinopathy (DR) of preproliferative and proliferative stage (PPDR and PDR) who underwent panretinal laser coagulation (PLC) showed pronounced decrease of retinal and choroidal blood flow and increase in vascular resistance before and after the intervention. PPDR and PDR were characterized by significant reduction in flicker ERGs in the spectrum of frequencies from 8.3 to 40 Hz associated with extensive dysfunction of cone and rod photoreceptors, bipolar cells, photopic and scotopic systems of the retina. The dysfunction of neurons in the inner retina, according to pattern-ERG and photopic negative response, dominated with respect to the neurons in the distal retina. As shown by all electrophysiological examinations, PLC selectively damaged the elements of the retinal rod system, while affecting cone system neurons to a lesser extent. According to the results of multifocal ERG, a greater negative effect was identified in the medium periphery retinal area. In the photopic system, glio-neuronal relationship between Müller cells and cone photoreceptors and bipolar cells is normalized after PLC. Also, blood flow indices showed some growth, whilst an increase in the amplitudes of oscillatory potentials was an evidence of retinal ischemia decrease.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, pre-proliferative and proliferative diabetic retinopathy, panretinal laser coagulation, eye hemodynamics, standard and multifocal electroretinography, pattern ERG, flicker ERG, photopic negative response.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:19–26

References

1. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Davis M.D. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less 30 years. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102: 520–6.
2. Barber A.J., Gardner T.W., Abcouwer S.F. The Significance of Vascular and Neural Apoptosis to the Pathology of Diabetic Retinopathy. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:1156–63.
3. Neroev V.V., Ryabina N.V., Okhotsymyskaya T.D. Modern aspects in the treatment of diabetic retinopathy. Manual for practitioners. Moscow; 2004. (In Russian).
4. Marmor M.F., Fulton A.B., Holder G.E. et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update). *Doc. Ophthalmol* 2009; 118(1): 69–77.
5. Bach M., Brigell M.G., Hawlina M., et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG) – 2012 update. *Doc. Ophthalmol* 2013; 124: 1–13.
6. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *European J. Ophthalmol (Suppl. 2)*. 2001; 11:41–9.
7. Viswanathan S., Frishman L.J., Robson J.G., Harwerth R.S., Smith E.L. 3rd. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40(6): 1124–36.
8. 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; 42(2): 514–22.
9. Zueva M.V., Neroev V.V., Tsapenko I.V., et al. The topographic diagnosis of retinal function in rhegmatogenous retinal detachment by the method of ERG in wide range of frequencies. *Russian Ophthalmologic Journal* 2008; 2:18–22. (In Russian).
10. Zueva M.V., Tsapenko I.V. Structural-functional organization of the Muller cells's role in the retinal development and pathology. In: *Clinical physiology of vision*. Shamshinova A.M., ed. Moscow: MBN; 2006: 128–91. (In Russian).
11. 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; 48(10): 4818–28.
12. Hood D.C., Bach M., Brigell M. et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol* 2012; 124: 1–13.
13. Hood D.C., Frishman L.J., Saszik S., Viswanathan S. Retinal origins of the primate multifocal ERG: implications for the human response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43(5): 1673–85.
14. Kondo M., Sieving P. Primate photopic sine-wave flicker ERG: vector modelling analysis of component origins using glutamate analogues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 305–12.
15. Zueva M., Tsapenko I., Pak N., Vaskov S. What does the flicker ERG reflect in rabbit retina? *Proc. of the 42nd ISCEV Symposium, Puerto-Rico*; 2004: 54.
16. Luo X., Frishman L.J. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(12): 8571–84.
17. Kolchin A.A., Kiseleva T.N., Zueva M.V., Ryabina M.V. The ocular blood flow and its changes in patients with diabetes mellitus. *Vestnik oftal'mologii*. 2012; 128(2): 60–5. (In Russian).
18. Hammes H.-P., Porta M. Experimental approaches to diabetic retinopathy. *Karger*. 2010: 232 p.

Изменение содержания компонентов фибринолитической системы в сыворотке крови и слезной жидкости больных в ходе лечения воспалительных окклюзий вен сетчатки

В.В. Нероев, Н.Б. Чеснокова, В.Э. Танковский, Т.А. Павленко, А.В. Григорьев, Н.А. Уракова
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Нарушение в плазменно-коагуляционном звене системы гемостаза является одним из ведущих механизмов тромбообразования и оказывает влияние на динамику клинических проявлений при сосудистых окклюзиях, в том числе и ретинальных. Обследовано 22 больных (22 глаза) в возрасте от 25 до 74 лет (в среднем — $52,70 \pm 1,98$ года) с воспалительными окклюзиями ретинальных вен. Определяли концентрацию плазминогена и активатора плазминогена урокиназного типа (и-РА) в сыворотке крови и в слезной жидкости до начала курса лечения, сразу после его прохождения и через 1–6 мес. после его окончания. В комплексное лечение воспалительных окклюзий вен сетчатки входила антибактериальная, противовирусная, стероидная противовоспалительная и антиVEGF-терапия, а также при необходимости транспупиллярная лазеркоагуляция сетчатки. Обнаружено, что воспалительные окклюзии ретинальных вен у большинства больных развиваются при сниженном содержании компонентов системного и локального фибринолиза. После проведенного комплексного лечения происходит увеличение активности фибринолитической системы. Активация локального фибринолиза (слеза) наступает раньше системного (общий кровоток). Дополнительного введения фибринолитиков при этом не требуется. В парном глазу отмечаются изменения, аналогичные больному глазу.

Ключевые слова: окклюзии вен сетчатки, воспаление, фибринолитическая система, активатор плазминогена урокиназного типа (и-РА), плазминоген.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:27–30

Активация фибринолиза может как предотвращать образование тромба, так и вызывать частичный или полный его лизис. Плазмин катализирует лизис фибрина в тромбе с образованием растворимых продуктов, что приводит к восстановлению кровотока. Он образуется в результате активации его предшественника плазминогена под действием активаторов. Существует 2 пути активации плазминогена: внутренний и внешний. Ведущий внутренний механизм запускается фактором XIIa [1]. Активация по внешнему пути осуществляется за счет тканевого активатора плазминогена (t-РА) или активатора плазминогена урокиназного типа (и-РА) [2, 3]. В норме уровень и-РА в плазме крови в несколько раз выше уровня t-РА.

Одним из механизмов ограничения фибринолиза является угнетение активаторов t-РА и и-РА ингибитором активатора плазминогена эндотелиального типа (РАI-I) [4].

С помощью иммуносорбентного метода t-РА и РАI-I были обнаружены в различных структурах глаза: в эпителии и эндотелии роговицы, трабекулярном аппарате, хрусталике, периферическом стекловидном теле, увеальном тракте, внутренних слоях сетчатки и в эндотелии всех сосудов [5–7].

При различных офтальмопатологиях происходят изменения деятельности фибринолитической системы глаза [8–10]. При острых нарушениях кровообращения в ретинальных сосудах установлено снижение фибринолитической активности

слезной жидкости на стороне поражения [11–16]. При окклюзиях ретинальных вен были отмечены нарушения фибринолитической активности крови [17, 18]. Однако большинство исследований изменений фибринолитической системы при офтальмопатологии, в том числе при воспалительных окклюзиях вен сетчатки, затрагивали преимущественно t-РА и PAI-I и мало касались плазминогена и u-РА.

ЦЕЛЬ работы — оценить изменение содержания u-РА и плазминогена в сыворотке крови и слезной жидкости в ходе лечения воспалительных окклюзий вен сетчатки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 22 больных (22 глаза) с воспалительными окклюзиями вен сетчатки, из них 14 мужчин и 8 женщин в возрасте 25–74 лет (в среднем $52,70 \pm 1,98$ лет). До обращения в институт пациенты получали различное консервативное лечение и поступали в разные сроки после возникновения ретинальной венозной окклюзии. Окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) диагностирована у 11 больных, окклюзия ветви ЦВС — у 11; ишемический тип поражения — у 14 пациентов, неишемический — у 8. Острота зрения — от правильной светопроекции до 1,0.

Проведено стандартное офтальмологическое обследование, а также ретинофотография, оптическая когерентная томография сетчатки, флюоресцентная ангиография глазного дна, клинический и биохимический анализ крови. В сыворотке крови и в слезной жидкости определяли концентрацию плазминогена и u-РА до начала курса лечения, непосредственно после него и через 1–6 мес. после его окончания. Для анализа брали венозную кровь. Забор слезы производили с помощью капилляра. В комплексное лечение воспалительных окклюзий вен сетчатки входила антибактериальная, противовирусная, стероидная противовоспалительная и антиVEGF-терапия,

а также при необходимости транспупиллярная лазеркоагуляция сетчатки.

Определение содержания u-РА в сыворотке крови и слезной жидкости проводили иммуноферментным методом (набор Biomedica, Австрия). Измерения выполняли на фотометре для микропланшетов (LM 01A Immunotech, Чехия). Содержание плазминогена определяли путем добавления стрептокиназы к исследуемым образцам, что приводило к образованию плазминоген-стрептокиназного комплекса, расщепляющего хромогенный субстрат For-Ala-Phe-Lys-pNa·Hbr (диагностический набор «ХромоТех™-Плазминоген», Россия). Изменения уровня этих показателей оценивали относительно принятых значений нормы. Диапазон нормальных значений в сыворотке крови для u-РА: $1,8 \pm 0,6$ нг/мл; для плазминогена: $103,3 \pm 3,8$ нМ/мл. Нормальные значения для u-РА в слезной жидкости — $1,96 \pm 0,60$ нг/мл, для плазминогена — $43,6 \pm 5,8$ нМ/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ XL и Statistica for Windows. Результаты представлены в виде средних величин M со стандартным отклонением SD . Достоверность различий с уровнем значимости не менее 95 % оценивали с использованием параметрического t-критерия Стьюдента на основании параметров данной совокупности, распределенных по нормальному закону.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Более чем у половины больных (60 %) до лечения содержание u-РА в сыворотке крови было снижено, а уровень плазминогена — повышен (у 64 % больных). Это говорит о снижении активности фибринолитической системы в общем кровотоке, что может способствовать развитию заболевания (рис. 1, А).

Сразу после лечения снижение активности фибринолитической системы в общем кровотоке

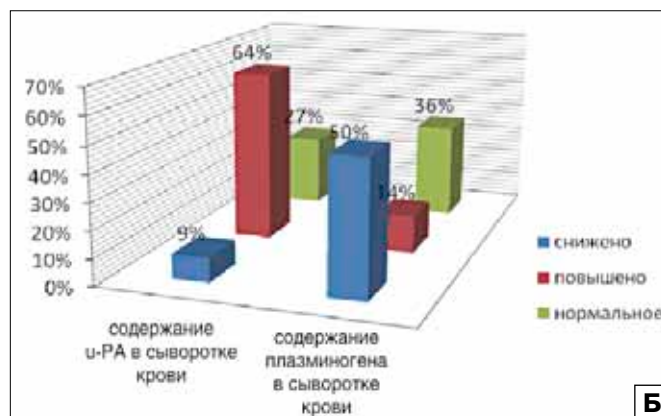
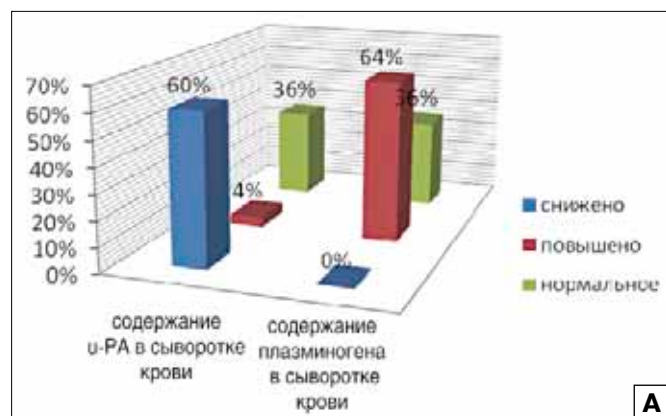


Рис. 1. Оценка состояния фибринолитической системы в общем кровотоке больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки до лечения (А), через 1–6 мес. после лечения (Б).

Примечание. Здесь и далее: по оси ординат — доля (%) от общего количества обследованных больных.

еще сохранялось. В течение 6 мес. после него уровень и-РА в сыворотке крови с низких значений достоверно повышался, а содержание плазминогена с повышенных значений достоверно снижалось ($p < 0,05$), т. е. происходило повышение активности фибринолитической системы в общем кровотоке (рис. 1, Б).

В слезе больного глаза более чем у половины больных (69 %) до лечения содержание и-РА было снижено, а уровень плазминогена — повышен (у 64 % больных). Это свидетельствует о сниженной активности локальной фибринолитической системы (рис. 2, А).

Сразу после лечения в слезе больного глаза уровень и-РА с пониженных значений достоверно повышался ($p < 0,05$), а содержание плазминогена сохранялось повышенным или в пределах нормы (у 59 и 36 % больных соответственно). Это указывает на локальное усиление фибринолитической активности: в первую очередь происходит локальная активация фибринолиза и только затем его активация в общем кровотоке (рис. 2, Б).

В течение 6 мес. после лечения в слезе больного глаза локальное повышение фибринолитической активности сохранялось. В слезе парного глаза при воспалительных окклюзиях вен сетчатки выявлялись синхронные с больным глазом изменения содержания исследуемых компонентов фибринолитической системы.

Исходя из того, что в течение 6 мес. после лечения отмечается усиление фибринолиза на обоих уровнях: в общем кровотоке и локально — в слезной жидкости, в указанные сроки дополнительное назначение фибринолитических препаратов нецелесообразно.

Необходимо отметить, что непосредственно после лечения у всех больных содержание и-РА в слезе больного глаза было повышено, т. е. происходило наиболее значимое немедленное локальное повышение фибринолиза. Этот факт может иметь прогностическое значение в отношении скорейшей

резорбции ретинальных геморрагий и быстрейшего восстановления зрительных функций у пациентов с воспалительными окклюзиями ветвей ЦВС неишемического типа. При воспалительных окклюзиях ветви ЦВС неишемического типа у всех больных содержание и-РА и плазминогена в сыворотке крови находилось в пределах нормальных значений. Это может говорить о том, что при наименее выраженных и наименее обширных патологических изменениях ретинальных сосудов и сетчатки состояние фибринолитической системы в общем кровотоке не изменяется, более выражены сдвиги в локальной фибринолитической системе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, воспалительные окклюзии ретинальных вен у большинства больных развиваются при сниженном содержании компонентов системного и локального фибринолиза. После комплексного лечения происходит увеличение активности фибринолитической системы. Следует отметить, что активация локального фибринолиза (слеза) наступает раньше системного (общий кровоток). В парном глазу отмечаются изменения, аналогичные больному глазу.

Литература

1. Петрищев Н.Н., Папаян Л.П. Гемостаз. СПб.; 1999.
2. Lijnen H.R., Zamarron C., Blaber M., Winkler M.E., Collen D. Activation of plasminogen by pro-urokinase. I. Mechanism. J. Biol. Chem. 1986; 261: 1253—8.
3. Vassalli J.D. The urokinase receptor. Fibrinolysis. 1994; 8: 172—81.
4. Андреев Г.В. Фибринолиз: биохимия, физиология, патология. М.: МГУ; 1979.
5. Giedroje J., Stankiewicz A., Walkowiak M. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in aqueous humor. Klin. Oczna. 1996; 98(4): 283—5.
6. Steinkamp G.W., Hattenbach L.O., Scharrer I. et al. Front-loading t-PA thrombolytic therapy in central or venous branch occlusions of the retina. Ophthalmol. 1994; 91(3): 280—2.
7. Wang Y., Taylor D.M., Smalley D.M. Increased base levels of free plasminogen activator activity found in human aqueous. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994; 35(9): 3561—6.
8. Berta A., Holly F.J., Tozser J. Tear plasminogen activators — indicators of epithelial cell destruction. The effect of scraping, n-heptanol debridement, and alkali burn of the cornea on the plasminogen activator activity of rabbit tears. Int. Ophthalmol. 1991; 15(6): 363—9.

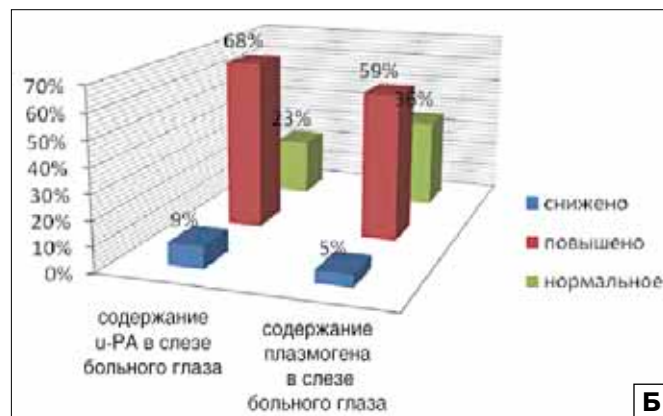
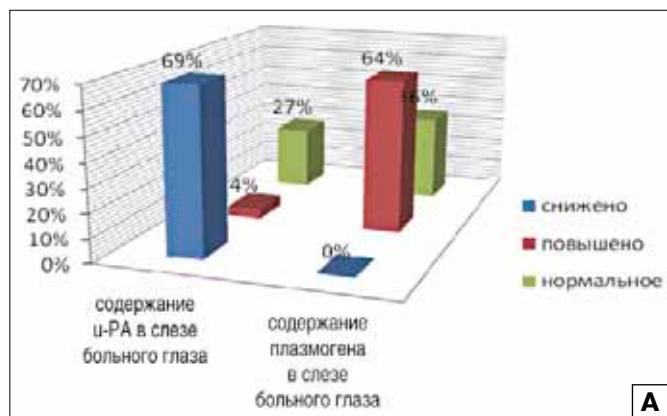


Рис. 2. Оценка состояния фибринолитической системы в слезе больного глаза больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки до лечения (А), сразу после лечения (Б).

9. Berta A., Tozser J., Holly F.J. Determination of plasminogen activator activities in normal and pathological human tears. The significance of tear plasminogen activators in the inflammatory and traumatic lesions of the cornea and the conjunctiva. *Acta Ophthalmol. (Copenh)*. 1990; 68(5): 508–14.
10. Hayashi K., Sueishi K. Fibrinolytic activity and species of plasminogen activator in human tears. *Exp. Eye Res.* 1988; 46(2): 131–7.
11. Кацнельсон Л.А., Гуртова Е.Е., Никольская В.В. Стрептодеказа в лечении тромбозов вен сетчатки. *Вестн. офтальмол.* 1983 (5): 60–3.
12. Кацнельсон Л.А., Форфонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. М.: Медицина; 1990.
13. Сомов Е.Е., Бржеский В.В. Коагуляционная и фибринолитическая активность слезной жидкости у здоровых людей и при острых нарушениях кровообращения в глазу. *Вестн. офтальмол.* 1992 (3): 38–41.
14. Танковский В.Э. Особенности клиники и лечения больных с тромбозами ретинальных вен на фоне ангиита. В кн.: *Актуальные проблемы офтальмологии*. Красноярск; 1997: 187–9.
15. Танковский В.Э. Сравнительная эффективность лазерной коагуляции сетчатки и консервативной терапии у больных со свежими тромбозами ветвей центральной вены сетчатки. В кн.: *Актуальные проблемы офтальмологии*. Красноярск; 1997: 186–7.
16. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки. М.: Воениздат; 2000.
17. Williamson T.H., Baxter G. The influence of age, systemic blood pressure, smoking and blood viscosity on orbital blood velocities. *Br. J. Ophthalmol.* 1995; 79: 17–22.
18. Williamson T.H., Harris A. Ocular blood flow measurement. *Br. J. Ophthalmol.* 1994; 78(4): 939–45.

Changes of the levels of fibrinolytic system components in the blood and tears of patients during the treatment of inflammatory retinal vein occlusions

V.V. Neroev, N.B. Chesnokova, V.E. Tankovsky, T.A. Pavlenko, A.V. Grigoryev, N.A. Urakova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
doctor-19@mail.ru

Disorders in the plasma-coagulation link of the homeostatic system is one of the leading mechanisms of thrombosis affecting the clinical dynamics of vascular occlusions, including retinal vein occlusions. The paper evaluates the changes of urokinase plasminogen activator (u-PA) level and plasminogen level in blood serum and the tear during the treatment of inflammatory retinal vein occlusions. 22 patients (22 eyes) aged 25 to 74 (average age, 52.7 years) with the condition were observed. We measured the levels of plasminogen and u-PA in blood serum and tears before the treatment, immediately after it, and 1-6 months after completion. The combined treatment of inflammatory retinal vein occlusions included antibiotic, antiviral, steroid anti-inflammatory and anti-VEGF therapy; plus transpupillary retinal laser coagulation if needed. Inflammatory retinal vein occlusions were found to develop at low levels of the general and local fibrinolytic components. After combined treatment, fibrinolytic activity grows. Local fibrinolysis (in the tear) is activated prior to systemic fibrinolysis (the general blood flow). No additional administration of fibrinolytics is needed. The fellow eye develops the changes similar to those in the impaired eye.

Keywords: retinal vein occlusions, inflammation, fibrinolytic system, urokinase plasminogen activator (u-PA), plasminogen.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:27–30

References

1. Petrishchev N.N., Papayan L.P. Haemostasis. SPb.: 1999 (in Russian).
2. Lijnen H.R., Zamarron C., Blaber M., Winkler M.E., Collen D. Activation of plasminogen by pro-urokinase. I. Mechanism. *J. Biol. Chem.* 1986; 261: 1253–8.
3. Vassalli J.D. The urokinase receptor. *Fibrinolysis*. 1994; 8: 172–81.
4. Andrenko G.V. Fibrinolysis: biochemistry, physiology, pathology. M.: MGU; 1979 (in Russian).
5. Giedroje J., Stankiewicz A., Walkowiak M. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in aqueous humor. *Klin. Oczna*. 1996; 98 (4): 283–5.
6. Steinkamp G.W., Hattenbach L.O., Scharer I. et al. Front-loading t-PA thrombolytic therapy in central or venous branch occlusions of the retina. *Ophthalmol.* 1994; 91(3): 280–2.
7. Wang Y., Taylor D.M., Smalley D.M. Increased base levels of free plasminogen activator activity found in human aqueous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 35 (9): 3561–6.
8. Berta A., Holly F.J., Tozser J. Tear plasminogen activators — indicators of epithelial cell destruction. The effect of scraping, n-heptanol debridement, and alkali burn of the cornea on the plasminogen activator activity of rabbit tears. *Int. Ophthalmol.* 1991; 15(6): 363–9.
9. Berta A., Tozser J., Holly F.J. Determination of plasminogen activator activities in normal and pathological human tears. The significance of tear plasminogen activators in the inflammatory and traumatic lesions of the cornea and the conjunctiva. *Acta Ophthalmol. (Copenh)*. 1990; 68(5): 508–14.
10. Hayashi K., Sueishi K. Fibrinolytic activity and species of plasminogen activator in human tears. *Exp. Eye Res.* 1988; 46(2): 131–7.
11. Katsnelson L.A., Gurtovaya E.E., Nikolskaya V.V. Streptodecasum in the treatment of retinal vein occlusions. *Vestnik oftalmol.* 1983(5): 60–3 (in Russian).
12. Katsnelson L.A., Forfonova T.I., Bunin A.Ya. Ocular vascular diseases. M.: Meditsina; 1990 (in Russian).
13. Somov E.E., Brzhesky V.V. Coagulate and fibrinolytic activity of tears of healthy individuals and those with acute disturbances of eye blood flow. *Vestnik oftalmol.* 1992(3): 38–41 (in Russian).
14. Tankovsky V.E. Clinical characteristics and treatment of the patients with retinal vein occlusions due to angiitis. In: *Aktualnye problemy oftalmologii*. Krasnoyarsk; 1997: 187–9 (in Russian).
15. Tankovskiy V.E. Comparative effectiveness of retinal laser coagulation and medical treatment of patients with branch retinal vein occlusion. In: *Aktualnye problemy oftalmologii*. Krasnoyarsk; 1997: 186–7 (in Russian).
16. Tankovskiy V.E. Retinal vein occlusions. Moscow: Voenizdat; 2000 (in Russian).
17. Williamson T.H., Baxter G. The influence of age, systemic blood pressure, smoking and blood viscosity on orbital blood velocities. *Br. J. Ophthalmol.* 1995; 79: 17–22.
18. Williamson T.H., Harris A. Ocular blood flow measurement. *Br. J. Ophthalmol.* 1994; 78(4): 939–45.

АЗИДРОП

Азитромицин 15 мг/г – капли глазные



Новинка

Первое антибактериальное средство для
3-дневного лечения глаз



1 капля утром / вечером в течение **3** дней

Регистрационный номер: ЛП-002217 от 03.09.2013

Ваш выбор в качестве терапии первого ряда



ООО «Теа Фарма»
Россия, 121099, Москва,
Смоленская площадь, д. 3
+7(945) 937-84-80

Аккомодационная способность глаза у пациентов после факоэмульсификации катаракты с имплантацией монофокальных, мультифокальных и аккомодирующих интраокулярных линз

И.Г. Овечкин¹, Е.И. Беликова¹, Е.Л. Шалыгина¹, С.В. Антонюк², Н.И. Овечкин³

¹ ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России», Москва

² Медицинское частное учреждение «Поликлиника ОАО "Газпром"», Москва

³ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Выполнено исследование динамики показателей объективной аккомодографии, а также передне-задней оси глаза, среднего радиуса роговицы и глубины передней камеры во время предъявления аккомодационного стимула у пациентов без патологии органа зрения и после имплантации монофокальных, мультифокальных, аккомодирующих интраокулярных линз (ИОЛ). Определено наличие истинной аккомодации у пациентов после имплантации монофокальных и аккомодирующих ИОЛ, что подтверждается динамикой базовых параметров аккомодационного ответа, сопоставимой с контрольной группой пациентов без патологии органа зрения. Полученные данные указывают, что аккомодирующие ИОЛ и (в значительно меньшей степени) монофокальные ИОЛ пропорционально реагируют на сокращение цилиарной мышцы.

Ключевые слова: аккомодация, интраокулярные линзы, факоэмульсификация катаракты, объективная аккомодография.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:32–37

Современный этап развития офтальмологии характеризуется существенным ростом числа факоэмульсификаций катаракты (ФЭК), что обусловлено увеличением продолжительности жизни и необходимостью сохранения профессиональной деятельности при достижении пресбиопического возраста, являющегося активным и продуктивным периодом жизни, когда зависимость от очков или других средств коррекции вызывает снижение работоспособности, ограничивает физические и интеллектуальные возможности. Операций по удалению катаракты не только с целью оптической компенсации, но и коррекции аметропий с возможным сохранением аккомодационной функции становится с каждым годом все больше, а список показаний к ФЭК постоянно расширяется, что

определяет объединение двух направлений хирургии: катарактальной и рефракционной. Таким образом, в настоящее время хирургия катаракты по качеству зрения, получаемого пациентом после операции, может относиться к рефракционному типу вмешательств с возможным сохранением аккомодации, чему способствуют инновационные технологии в офтальмохирургии и новые высокотехнологичные интраокулярные линзы (ИОЛ) различного типа [1, 2]. Следует особо подчеркнуть, что проблема восстановления аккомодационной функции глаза пациента признается одной из ключевых практически после любого вида экстракции катаракты, так как, несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику новых видов ИОЛ, призванных обеспечить хорошее зрение на

любых расстояниях, дополнительная очковая и реже контактная коррекция в послеоперационном периоде все еще являются неотъемлемыми атрибутами современной офтальмохирургии [3]. В этой связи комплекс научно-практических исследований по рассматриваемой проблеме включает два основных направления: оценку клинического применения современных методов диагностики аккомодационной системы глаза для исследования эффективности ИОЛ и медико-техническую разработку различных типов ИОЛ с максимальной возможностью обеспечения акта аккомодации.

ЦЕЛЬ работы — комплексное исследование состояния аккомодационной функции глаза у пациентов после ФЭК с имплантацией монофокальных, мультифокальных и аккомодирующих ИОЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методика работы основывалась на обследовании пациентов через 1–6 мес. после проведения стандартной факоэмульсификации неосложненной катаракты с имплантацией трех типов ИОЛ:

— монофокальной (МИОЛ, моноблочная гибкая акриловая заднекамерная линза AcrySof® IQ, модель SN60WF) — 54 пациентам (62 глаза) в возрасте 48–66 лет (в среднем $56,4 \pm 1,4$ года);

— мультифокальной (МУИОЛ, апподизированная дифракционная асферическая ИОЛ AcrySof® IQ ReSTOR) — 42 пациентам (48 глаз) в возрасте 50–67 лет (в среднем $54,2 \pm 1,8$ года);

— аккомодирующей (АИОЛ, моноблочная, ИОЛ Crystalens HD500 с двумя гаптическими элементами) — 48 пациентам (58 глаз) в возрасте 49–64 лет (в среднем $54,8 \pm 0,8$ года).

В качестве контрольной группы (КГ) обследовано 34 пациента (68 глаз) в возрасте 47–68 лет (в среднем $55,4 \pm 0,7$ года), не имеющих патологии органа зрения.

Всем пациентам выполнено обследование состояния зрения, направленное на оценку аккомодационной функции глаза, включающее:

— измерение передне-задней оси (ПЗО, мм), среднего радиуса роговицы (СРР, дптр) и глубины передней камеры (ГПК, мм) глаза при узком зрачке без оптической нагрузки (1), при узком зрачке

с оптической нагрузкой -3,0 дптр (2) и в условиях циклоплегии без оптической нагрузки (3) на приборе «ИОЛ-Мастер», при этом оптическая нагрузка осуществлялась монокулярно с использованием очковой оправы и соответствующего стекла;

— исследование на приборе Righton Speedy-I показателей объективной аккомодографии — коэффициента аккомодационного ответа (КАО, отн. ед.), оценивающего способность аккомодации фиксировать объект на различном расстоянии от глаза и определяющегося как соотношение аккомодационного ответа к аккомодационному стимулу, а также коэффициента изменения высокочастотных микрофлюктуаций (КМФ, отн. ед.) [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения показателей на приборах «ИОЛ-Мастер» и Righton Speedy-I представлены в таблице 1.

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что кривизна роговицы усиливается, вне зависимости от типа артификации, исключительно при нагрузке аккомодации. При параличе аккомодации (в условиях циклоплегии) значимых изменений СРР не отмечается. Наиболее глубокая передняя камера глаза отмечается при широком зрачке (без аккомодации), она становится мельче при узком зрачке (т. е. при добавлении аккомодации) и еще мельче при предъявлении оптической нагрузки (напряжении аккомодации), что может быть связано, по-видимому, либо с движением ИОЛ, либо с изменением кривизны роговицы. Длина ПЗО глаза практически не изменяется при всех условиях обследования. Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о статистически значимых изменениях СРР и ГПК в условиях предъявления оптической нагрузки, что указывает, с нашей точки зрения, на наличие аккомодации в артификационном глазу. При этом следует подчеркнуть, что результаты, касающиеся динамики СРР, несколько превышают данные ранее проведенных исследований, рассматривающих изменение оптических характеристик роговицы при аккомодации [5], что может быть связано с наличием введенного

Таблица 1. Результаты обследования пациентов с различными типами ИОЛ и группы контроля ($M \pm m$)

	ПЗО-1, мм	ПЗО-2, мм	ПЗО-3, мм	СРР-1, дптр	СРР-2, дптр	СРР-3, дптр	ГПК-1, мм	ГПК-2, мм	ГПК-3, мм	КАО отн. ед.	КМФ отн. ед.
МИОЛ	$23,2 \pm 0,03$	$23,3 \pm 0,03$	$23,2 \pm 0,03$	$44,5 \pm 0,4$	$49,2 \pm 0,4^*$	$44,7 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1^*$	$4,7 \pm 0,1$	$0,03 \pm 0,03$	$54,1 \pm 0,9$
МУИОЛ	$23,5 \pm 0,03$	$23,6 \pm 0,03$	$23,5 \pm 0,03$	$42,7 \pm 0,4$	$47,7 \pm 0,4^*$	$42,5 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1^*$	$4,5 \pm 0,1$	$0,08 \pm 0,02$	$45,8 \pm 0,6^{**}$
АИОЛ	$23,4 \pm 0,03$	$23,4 \pm 0,03$	$23,5 \pm 0,03$	$43,6 \pm 0,3$	$48,4 \pm 0,3^*$	$43,5 \pm 0,4$	$4,3 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1^*$	$4,8 \pm 0,1$	$0,10 \pm 0,03$	$56,2 \pm 0,8$
КГ	$23,7 \pm 0,03$	$23,8 \pm 0,03$	$23,7 \pm 0,03$	$44,6 \pm 0,4$	$49,6 \pm 0,4^*$	$44,4 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1^*$	$4,2 \pm 0,1$	$0,04 \pm 0,02$	$53,7 \pm 1,2$

Примечание. ПЗО-, СРР-, ГПК-1 — исследование при узком зрачке без оптической нагрузки; ПЗО-, СРР-, ГПК-2 — исследование при узком зрачке с оптической нагрузкой; ПЗО-, СРР-, ГПК-3 — исследование при циклоплегии без оптической нагрузки. * — $p < 0,05$ при исследовании с узким зрачком с оптической нагрузкой по сравнению с другими исследованиями; ** — $p < 0,05$ при использовании МУИОЛ по сравнению с МИОЛ, АИОЛ и КГ.

в нашей работе дополнительного фактора (оптической нагрузки). В то же время обнаруженные различия не оказывают влияния на выполнение целевой установки работы, связанной со сравнительной оценкой различных типов ИОЛ.

Рассматривая данные объективной аккомодографии, следует в первую очередь подчеркнуть практическое отсутствие аккомодационного ответа у пациентов контрольной группы и после имплантации МИОЛ. При этом средний по группе показатель КАО был выше у пациентов с МУИОЛ и особенно АИОЛ, хотя различия статистически недостоверны. Более выраженная динамика отмечается применительно к показателю КМФ, который был существенно ниже ($p < 0,05$) в группе пациентов с МУИОЛ, чем в остальных группах. В этой связи особенно важно подчеркнуть, что абсолютное значение КМФ в группе пациентов с МУИОЛ свидетельствовало об отсутствии микрофлюктуаций аккомодации, что, по нашему мнению, связано с общепризнанным фактом псевдоаккомодации при имплантации данного типа ИОЛ. Это явление основано на оптических аберрациях, возникающих вследствие медико-технических параметров линзы. Данный тип линз обеспечивает псевдоаккомодационное зрение, т. е. комфортную зрительную работу пациентов как вдаль, так и вблизи, создавая на сетчатке несколько изображений. При этом не задействуются механизмы естественной аккомодации, и устраняется зависимость от остаточной функциональной активности цилиарной мышцы [6–8]. Исходя из целевых установок настоящей работы (оценка взаимосвязи естественной аккомодации и движения ИОЛ), мы дальнейший анализ показателей пациентов после имплантации МУИОЛ не проводили.

Приняв за основу первоначальное состояние микрофлюктуаций аккомодации пациента, мы в рамках следующего этапа работы сравнили «дельтовые» (узкий зрачок с оптической нагрузкой — узкий зрачок без нагрузки) показатели в двух подгруппах пациентов, равнозначных по возрасту и сформированных в зависимости от наличия (показатель КМФ более 53,0 отн. ед.) или отсутствия (показатель КМФ менее 53,0 отн. ед.) микрофлюктуаций. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют о том, что средний показатель «дельта» СРР во всех подгруппах увеличивался в равной степени вне зависимости от типа ИОЛ. Достоверность среднего показателя «дельта» ГПК в подгруппе 1 была статистически выше при всех типах ИОЛ и в КГ. Наряду с этим, наиболее высокий показатель «дельта» ГПК и наиболее выраженная разница между подгруппами была выявлена при имплантации АИОЛ. Полученные данные иллюстрируются следующими клиническими примерами аккомодограмм (рис. 1–6).

Обсуждая полученные результаты, следует высказать три принципиальных положения.

Во-первых, полученные данные подтвердили выдвинутый нами ранее тезис о более позднем индивидуальном возникновении возрастных изменений аккомодации [9], что может быть связано, в частности, с более поздним угасанием физиологических функций в целом. Согласно нашему опыту, к примеру, аккомодационный ответ в возрастной группе 46–55 лет отмечался в 17–49 % случаев, а наличие микрофлюктуаций аккомодации — в 21–58 %. Более того, даже в более старших группах отмечаются более четкие признаки наличия аккомодационной способности глаза. Характерный пример такой ситуации представлен на рисунке 2. При этом следует подчеркнуть, что методика объективной аккомодографии позволяет оценить по аккомодационному ответу динамическую рефракцию глаза, или, иными словами, истинную аккомодацию.

Второе положение связано с возможными механизмами аккомодации в артефактичном глазу. В настоящее время основополагающей теорией, описывающей механизм аккомодации, является гипотеза Гельмгольца, согласно которой для четкого видения расположенных на близком расстоянии предметов в человеческом глазу происходят следующие изменения: сокращается цилиарная мышца, происходит сужение зрачка, уменьшается глубина передней камеры, хрусталик смещается несколько кпереди и книзу, ослабевает натяжение цинновых связок, уменьшается радиус кривизны передней и задней поверхностей хрусталика, что приводит к увеличению его преломляющей силы и усилению

Таблица 2. Динамика «дельтовых» (узкий зрачок с оптической нагрузкой — узкий зрачок без нагрузки) показателей СРР и ГПК пациентов КГ и пациентов с имплантацией МИОЛ и АИОЛ в зависимости от состояния микрофлюктуаций аккомодационной мышцы ($M \pm m$)

Показатель	КГ			МИОЛ			АИОЛ		
	КМФ	дельта СРР	дельта ГПК	КМФ	дельта СРР	дельта ГПК	КМФ	дельта СРР	дельта ГПК
КМФ = 53,0 и более (подгруппа 1)	58,6 ± 1,4	5,1 ± 0,2	-0,39 ± 0,03	58,2 ± 1,5	4,8 ± 0,3	-0,24 ± 0,05	58,0 ± 1,6	4,9 ± 0,3	-0,54 ± 0,04**
КМФ менее 53,0 (подгруппа 2)	49,9 ± 1,4	5,0 ± 0,2	-0,18 ± 0,03*	48,6 ± 1,5	4,6 ± 0,3	-0,09 ± 0,05*	50,5 ± 1,6	4,8 ± 0,3	-0,11 ± 0,04*

Примечание. * — $p < 0,05$ между подгруппами 1 и 2; ** — $p < 0,05$ между показателем ГПК в группе АИОЛ по сравнению с МИОЛ и КГ.

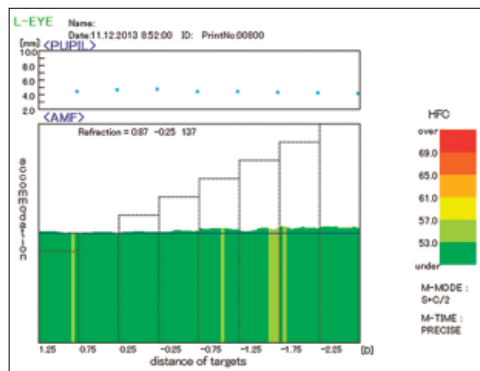


Рис. 1. Аккомодограмма пациента К-ко, 50 лет, левый глаз, контрольная группа, низкий показатель КМФ. Отмечается полное отсутствие аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы) при отсутствии микрофлюктуаций аккомодации (палитра аккомодограммы представлена исключительно зеленым цветом). КМФ = 48,4; «дельта» CPP = 5,4; «дельта» ГПК = -0,29.

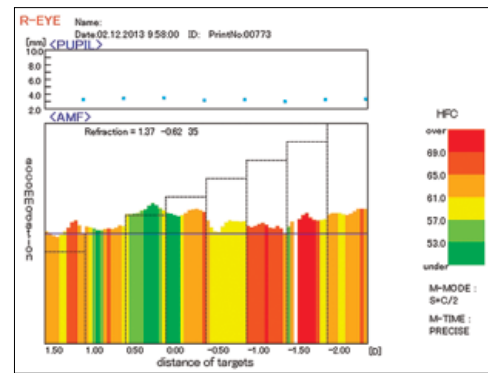


Рис. 2. Аккомодограмма пациента Ш-ва, 62 лет, контрольная группа, нормальный показатель КМФ. Несмотря на возраст, отмечается наличие аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы), палитра аккомодограммы представлена преимущественно желто-бурым цветом, что свидетельствует о наличии выраженных микрофлюктуаций аккомодации. КМФ = 60,6; «дельта» CPP = 5,8; «дельта» ГПК = -0,42.

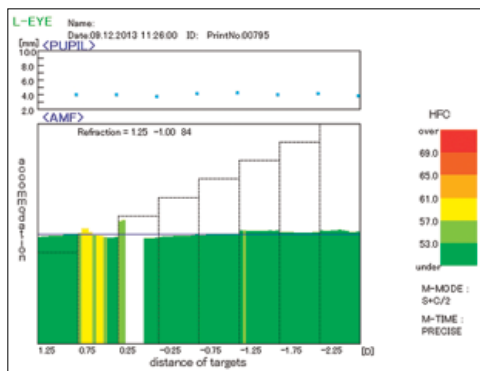


Рис. 3. Аккомодограмма пациента Ш-а, 58 лет, левый глаз, после имплантации монофокальных ИОЛ, низкий показатель КМФ. Отмечается полное отсутствие аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы) при отсутствии микрофлюктуаций аккомодации (палитра аккомодограммы представлена зеленым цветом). КМФ = 43,9; «дельта» CPP = 3,3; «дельта» ГПК = -0,22.

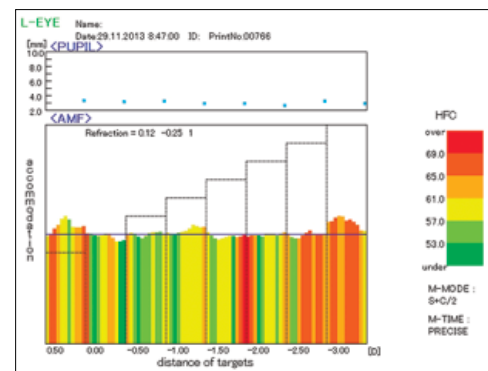


Рис. 4. Аккомодограмма пациента Б-на, 56 лет, после имплантации монофокальных ИОЛ, нормальный показатель КМФ. Отмечается отсутствие аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы), палитра аккомодограммы представлена преимущественно желто-зеленым цветом, что свидетельствует о наличии микрофлюктуаций аккомодации. КМФ = 59,9; «дельта» CPP = 4,8; «дельта» ГПК = -0,32.

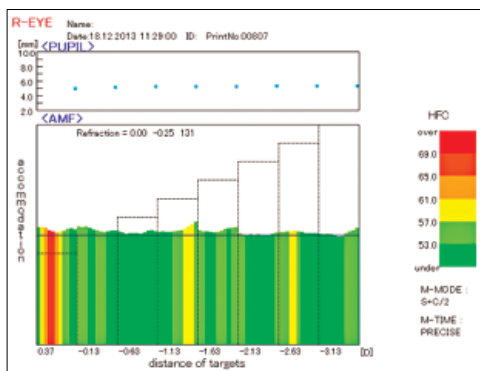


Рис. 5. Аккомодограмма пациентки С-ой, 55 лет, правый глаз, после имплантации аккомодирующей ИОЛ, низкий показатель КМФ. Отмечается полное отсутствие аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы) при практическом отсутствии микрофлюктуаций аккомодации (палитра аккомодограммы представлена преимущественно зеленым цветом с вкраплением коричневого). КМФ = 51,8; «дельта» CPP = 4,3; «дельта» ГПК = -0,12.

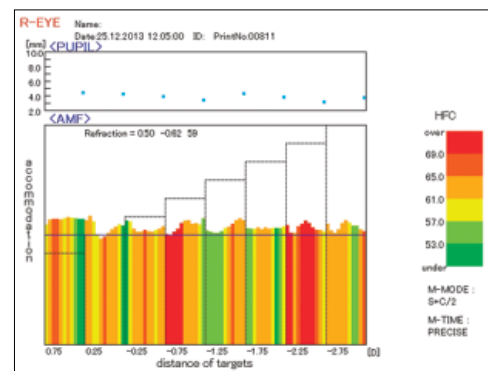


Рис. 6. Аккомодограмма пациента Ш-ва, 55 лет, после имплантации аккомодирующей ИОЛ, нормальный показатель КМФ. Отмечается наличие незначительного аккомодационного ответа (цветовые столбцы) в соответствии с предъявляемым стимулом (контурные столбцы), палитра аккомодограммы представлена всем диапазоном цветов, что свидетельствует о четком наличии микрофлюктуаций аккомодации. КМФ = 58,8; «дельта» CPP = 4,6; «дельта» ГПК = -0,47.

динамической рефракции. Доминирующей концепцией признается «хрусталиковая» аккомодация при возможном дополнительном участии в процессе других структур глаза (увеличение аксиальной оси, удлинение отводящих и сокращение приводящих мышц, увеличение кривизны роговицы) [4]. Проведенные нами исследования у пациентов КГ в целом подтвердили данное положение за исключением отсутствия динамики ПЗО глаза. Однако более важно отметить, что динамика показателей СРР и ГПК в группах пациентов после имплантации МИОЛ и АИОЛ была в полном объеме сопоставима с КГ, что подтверждает наличие аккомодационного ответа, связанного с линзой. При этом в случае мультифокальной коррекции афакии отмечаются сходные базовые показатели аккомодационного ответа (СРР, ГПК), однако полное отсутствие истинной аккомодации (что подтверждается параметрами КАО и КМФ) указывает на наличие в глазу псевдоаккомодационного эффекта.

Третье положение определяется ведущей ролью микрофлюктуаций аккомодации и взаимосвязью данного показателя преимущественно с динамикой ГПК глаза. По нашему мнению, это свидетельствует о смещении ИОЛ во время акта аккомодации вследствие сокращений цилиарной мышцы, что согласуется с концепцией, согласно которой АИОЛ пропорционально реагируют на сокращение цилиарной мышцы. В этой связи следует подчеркнуть результаты ультразвукового исследования движения ИОЛ и сократительной активности цилиарной мышцы глаза через 1, 6 и 12 мес. после ФЭК с имплантацией МИОЛ и АИОЛ. Полученные данные показывают, что вне зависимости от типа имплантированной ИОЛ при аккомодации во всех случаях был установлен ее сдвиг кпереди. При этом амплитуда сдвига связана с типом ИОЛ и является наибольшей у аккомодирующих моделей [10]. Представленные нами результаты согласуются с тем, что, в частности, в группе пациентов с МИОЛ при нормальном значении КМФ показатель «дельта» ГПК составлял -0,24 мм, применительно к аккомодирующим ИОЛ данный показатель составлял 0,54 мм. Подтверждением данной концепции являются также результаты ультразвуковой биомикроскопии и магнитно-резонансного сканирования, показавшие, что аксиальное смещение оптики ИОЛ в ответ на сокращение цилиарной мышцы вызывает ретроградное перераспределение основной массы мышцы, что в свою очередь приводит к повышению давления в стекловидном теле и одновременно к понижению давления в передней камере и выталкиванию линзы вперед к радужке [11, 12], а также выполненное нами ранее оптическое шеймпфлюг-сканирование переднего отрезка глаза, показавшее движение аккомодирующей линзы в передней

камере в пределах $0,32 \pm 0,06$ мкм при стимуляции акта аккомодации [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования указывают на наличие истинной аккомодации у пациентов после имплантации МИОЛ и АИОЛ, что подтверждается динамикой базовых параметров аккомодационного ответа (увеличение преломляющей силы роговицы, уменьшение глубины передней камеры глаза в ответ на предъявление оптического аккомодационного стимула), сопоставимой с контрольной группой пациентов без патологии органа зрения.

Применение метода объективной аккомодографии доказывает (на основании сравнительного анализа уровня микрофлюктуаций аккомодационной мышцы и динамики глубины передней камеры глаза во время акта аккомодации) положение, согласно которому АИОЛ и (в значительно меньшей степени) МИОЛ пропорционально реагируют на сокращение цилиарной мышцы.

Литература

1. Pepose J.S., Qazi M.A., Davis J. et al. Visual performance of patients with bilateral vs combination Crystalens, Rezoom, and Restor intraocular lens implants. *Am J Ophthalmology*. 2007; 144: 347–57.
2. Першин К.Б. Занимательная фактоэмульсификация. Записки катарактального хирурга. СПб.: Издательство «Борей Арт»; 2007.
3. Беликова Е.И., Антонюк С.В., Кочергин С.А. Биоптическое хирургическое лечение пресбиопии у пациентов с катарактой на фоне аномалий рефракции высоких степеней. *Офтальмохирургия*. 2010; 3: 4–9.
4. Катаргина Л.А., ред. Аккомодация: руководство для врачей. М.: Апрель; 2012.
5. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Ходжабекян Н.В. К вопросу об участии роговицы в аккомодации миопического глаза. *Вестник офтальмологии*. 2010; 6: 15–7.
6. Javitt J.C., Steinert R.F. Cataract extraction with multifocal intraocular lens implantation: a multinational clinical trial evaluating clinical, functional, and quality-of-life outcomes. *Ophthalmology*. 2000; 7(11): 2040–8.
7. Auffarth G.U., Dick H.B. Multifocal intraocular lenses. *Ophthalmology*. 2001; 98(2): 127–37.
8. Kohnen T., Allen D., Boureau C. et al. European multicenter study of the AcrySof ReSTOR appodized diffractive intraocular lens. *Ophthalmology*. 2006; 113: 78–84.
9. Овечкин И.Г., Антонюк В.Д., Антонюк С.В., Шалыгина Е.Л. Исследование аккомодационной способности у пациентов пресбиопического возраста без патологии зрения. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2013; 1(9): 47–9.
10. Marchini G., Mora P., Pedrotti E. et al. Functional assessment of two different accommodative intraocular lenses compared with a monofocal intraocular lens. *Ophthalmology*. 2007; 114(11): 2038–43.
11. Cumming I.S., Colvard D.M., Dell S.J. et al. Clinical evaluation of the Crystalens AT-45 accommodating intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 2006; 32(5): 812–24.
12. Macsai M.S., Padnick-Silver L., Fontes B.M. Visual outcomes after accommodating intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2006; 32: 628–33.
13. Беликова Е.И. Коррекция пресбиопии с использованием аккомодирующей интраокулярной линзы. *Вестник офтальмологии*. 2012; 1: 23–6.

The accommodative ability of the eye of patients after cataract phacoemulsification with implantation of monofocal, multifocal and accommodating intraocular lenses

I.G. Ovechkin¹, E.I. Belikova¹, E.L. Shalygina¹, S.V. Antonyuk², N.I. Ovechkin³

¹ Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

² Private Medical Institution OAO Gazprom Polyclinic, Moscow

³ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow
doctoro@mail.ru

The paper examines the dynamics of objective accommodography, the antero-posterior axis of the eye, the mean radius of the cornea and anterior chamber depth during the presentation of the accommodative stimulus in patients without eye pathology and after implantation of monofocal, multifocal, and accommodative intraocular lenses (IOLs). The presence of true accommodation in patients who underwent the implantation of monofocal or accommodating IOLs was stated, which is evidenced by the dynamics of the basic parameters of the accommodative response comparable to the control group of patients without eye pathology. These data indicate that the accommodative IOL and (to a much lesser extent, monofocal IOL) proportionally respond to the contraction of the ciliary muscle.

Keywords: accommodation, intraocular lens, phacoemulsification, objective accommodography.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:32–7

References

1. Pepose J.S., Qazi M.A., Davis J. et al. Visual performance of patients with bilateral vs combination Crystalens, Rezoom, and Restor intraocular lens implants. *Am J Ophthalmology* 2007; 144: 347–57.
2. Pershin K.B. Interesting phacoemulsification. *Papers of cataract's surgeon*. S. Petersburg: Borej Art; 2007 (in Russian).
3. Belikova E.I., Antonyuk S.V., Kochergin S.A. Biopic surgical treatment of presbyopia in cataract patients on the background of high degrees of refractive errors. *Oftal'mokhirurgiya*. 2010; 3: 4–9 (in Russian).
4. Katargina L.A., ed. Accommodation. Moscow: Aprel; 2012 (in Russian).
5. Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Khodjabekyan N.V. On the participation of the cornea in the accommodation of myopic eye. *Vestnik oftalmologii*. 2010; 6: 15–7 (In Russian).
6. Javitt J.C., Steinert R.F. Cataract extraction with multifocal intraocular lens implantation: a multinational clinical trial evaluating clinical, functional, and quality-of-life outcomes. *Ophthalmology* 2000; 7(11): 2040–8.
7. Auffarth G.U., Dick H.B. Multifocal intraocular lenses. *Ophthalmology*. 2001; 98(2): 127–37.
8. Kohnen T., Allen D., Boureau C. et al. European multicenter study of the AcrySof ReSTOR apodized diffractive intraocular lens. *Ophthalmology* 2006 Apr; 113(4): 584.
9. Ovechkin I.G., Antonyuk V.D., Antonyuk S.V., Shalygina E.L. Investigation of accommodative ability of presbyopic patients without eye pathology. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2013; 1(9): 47–9 (in Russian).
10. Marchini G., Mora P., Pedrotti E., et al. Functional assessment of two different accommodative intraocular lenses compared with a monofocal intraocular lens. *Ophthalmology* 2007; 114(11): 2038–43.
11. Cumming I.S., Colvard D.M., Dell S.J., et al. Clinical evaluation of the Crystalens AT-45 accommodating intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*. 2006; 32(5): 812–24.
12. Macsai M.S., Padnick-Silver L., Fontes B.M. Visual outcomes after accommodating intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2006; 32: 628–33.
13. Belikova E.I. Correction of presbyopia using accommodative intraocular lens. *Vestnik oftalmologii* 2012; 1: 23–6 (in Russian).

Роль локальной фибринолитической системы глаза в развитии болезни трансплантата роговицы

Т.А. Павленко, А.Э. Кугушева, П.В. Макаров, Н.Б. Чеснокова, О.В. Безнос

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

Исследовано 11 больных, которым была выполнена сквозная кератопластика высокого риска. Все пациенты после операции получали стандартное лечение. Слезную жидкость из обоих глаз пациентов забирали с помощью стеклянного капилляра после стимуляции накануне операции и на 7–14-е сутки после нее, контролем служила слеза 7 здоровых людей (14 глаз). В слезе определяли содержание плазминогена (спектрофотометрически со специфическим субстратом после активации стрептокиназой) и и-РА (иммуноферментным методом). После трансплантации роговицы выявлены изменения концентрации плазминогена и и-РА в слезе как оперированного, так и парного глаза, которые зависели от характера приживления трансплантата. До операции у пациентов с прозрачным трансплантатом оба показателя в слезе больного глаза были в пределах нормы, а после операции уровень и-РА повысился на 25 %, а плазминогена — на 40 %. У больных с мутным трансплантатом обнаружено снижение концентраций и-РА и плазминогена в слезе больного глаза до операции и отсутствие их повышения после операции. В парных глазах обнаружено аналогичное изменение концентрации плазминогена и и-РА. Таким образом, при благоприятном прогнозе приживления трансплантата в слезе больного глаза до операции наблюдается близкое к норме содержание и-РА, а при неблагоприятном — низкое. Повышение уровня и-РА и плазминогена после операции, как в больном, так и в парном глазу, указывает на благоприятный прогноз исхода трансплантации, а отсутствие такового — на неблагоприятный.

Ключевые слова: трансплантация роговицы, плазминоген, урокиназа, слеза.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:38–42

Протеолитическим ферментам принадлежит одна из ведущих ролей в раневом процессе. К ним относятся и компоненты локальной фибринолитической системы глаза — неперенные участники как воспаления, так и последующей репарации [1, 2]. Центральным ферментом этой системы является плазмин, образующийся из неактивного предшественника плазминогена под действием активаторов: тканевого активатора плазминогена (t-РА) или двучпочечной урокиназы (и-РА), которые являются высокоспецифичными сериновыми протеазами. Этот процесс регулируется также как ингибиторами плазмينا, так и активаторами плазминогена. В тканях и жидких средах глаза установлено наличие t-РА и и-РА. Активация при помощи t-РА требует присутствия фибрина, и образовавшийся плазминоген обеспечивает удаление фибриновых микросгустков из передней камеры глаза, с внутренней и наружной

поверхности роговицы и поддержание проходимости трабекулярной сети [3]. В случае активации с помощью и-РА плазмин, помимо лизиса фибрина и фибронектина, способен активировать латентную коллагеназу, хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, рост сосудов, инвазивный рост опухолей и др. [4]. Урокиназа непосредственно оказывает влияние на активность цитокинов, клеточную миграцию, пролиферацию и ангиогенез [5].

Содержание компонентов фибринолитической системы в слезной жидкости изменяется при различных заболеваниях глаз. Даже незначительная травма роговицы приводит к появлению в слезе активного плазмина [6].

Известно, что плазминоподобная активность в слезной жидкости возрастает у пациентов с долго не заживающими язвами роговицы [1, 7]. Ее увеличение отмечено и у больных с химическими ожогами,

механическими травмами и бактериальными язвами роговицы [1, 4].

Содержание активаторов плазминогена в слезе также увеличивается при щелочных ожогах и язвах роговицы, кератитах различного генеза, при инфекционных и аллергических конъюнктивитах [8–10]. Следует отметить, что в силу различного происхождения и функций в глазу u-PA и t-PA их содержание и активность по-разному изменяются при заболеваниях глаза. Активность t-PA в слезе повышается при патологических процессах в передней камере глаза [11] и внутриглазных кровоизлияниях [12]. При химических ожогах глаз возрастает активность u-PA в слезе [8, 13]. После различных повреждений глаз (ожоги, воспаления, травмы), повлекших в дальнейшем пересадку роговицы, могут развиваться осложнения приживления донорского трансплантата: воспаление, помутнение и изъязвление роговицы. Возможно, в данном патологическом процессе задействована локальная фибринолитическая система. Содержание u-PA и плазминогена в слезе может оказаться информативным показателем прогноза приживления трансплантата роговицы.

ЦЕЛЬ работы — выяснить значение u-PA и плазминогена в развитии и прогнозе исхода болезни трансплантата роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследовано 11 больных, которым была выполнена сквозная кератопластика высокого риска. Из них 2 перенесли кератопластику впервые, а 9 — повторно. Все пациенты после проведенной операции получали стандартное лечение в виде стероидной, противовоспалительной, иммуносупрессивной и репаративной терапии. Благоприятным считался исход, при котором происходило полное приживление кератотрансплантата с сохранением его прозрачности. При неблагоприятном исходе в разные сроки после операции появлялись признаки отторжения, могло также происходить постепенное помутнение трансплантата с элементами неоваскуляризации, иногда с развитием эрозии и изъязвления.

Слезную жидкость из обоих глаз пациентов забирали с помощью стеклянного капилляра после стимуляции, образцы центрифугировали, отбирали надосадочную жидкость и хранили при -20°C . У всех больных слезу забирали накануне операции и на 7–14-е сутки после нее. Для контроля использовали слезу 7 здоровых людей (14 глаз).

Содержание u-PA в слезной жидкости определяли иммуноферментным методом (набор Biomedica, Австрия). Уровень плазминогена измеряли путем добавления стрептокиназы к исследуемым образцам, что приводило к образованию плазминоген-стрептокиназного комплекса, расщепляющего хромогенный субстрат For-Ala-Phe-Lys-pNa • Hbr (набор «Хромо-Тех™-Плазминоген», Россия). Все измерения выполняли на фотометре для микропланшетов Synergy MX (Bio-Tek, США). Статистическую обработку результатов выполняли с использованием пакетов программ Excel и Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов, перенесших трансплантацию роговицы, выявлены изменения концентрации плазминогена и u-PA в слезе, которые зависели от характера приживления трансплантата.

При положительной динамике — прозрачном приживлении (6 пациентов) концентрация u-PA в слезе оперированного глаза до операции была в пределах нормы, а после операции наблюдалось незначительное снижение данного показателя, в среднем до 84 % (рис. 1). У больных с мутным или полупрозрачным приживлением трансплантата (5 пациентов) уровень u-PA в слезе оперированного глаза до операции был снижен в среднем на 40 % от нормы ($p < 0,05$). После операции в группе с прозрачным приживлением трансплантата уровень u-PA повысился в среднем на 20 %, а в группе с неблагоприятным исходом снизился на 70 %. При этом в парном глазу мы наблюдали сходное изменение уровня u-PA до и после лечения: содержание u-PA в слезе пациентов с положительной динамикой было в пределах нормы, а при отрицательной динамике в среднем снижено на 40 %.

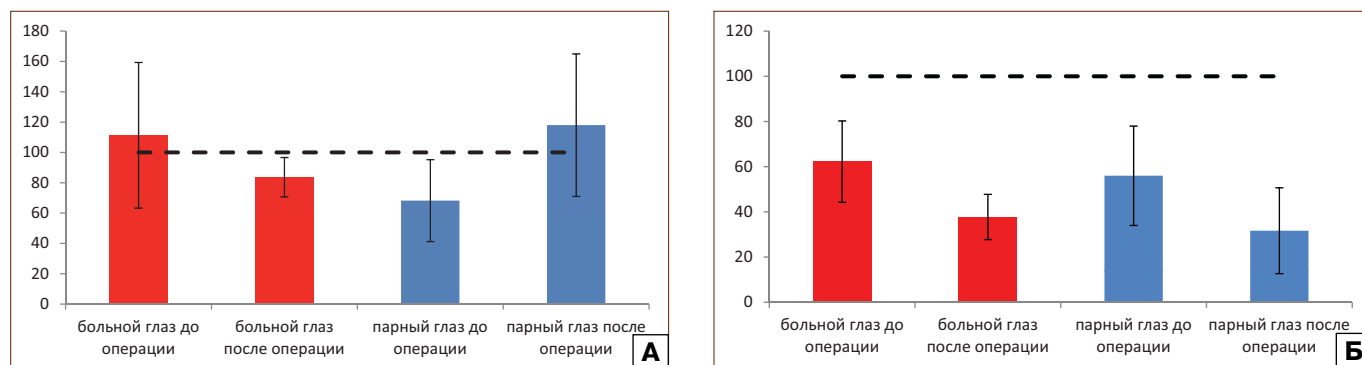


Рис. 1. Изменение уровня u-PA в слезе больных после кератопластики при благоприятном (А) и неблагоприятном (Б) исходе трансплантации. По оси абсцисс — группы больных; по оси ординат — уровень u-PA в % от нормы.

Уровень плазминогена в обеих группах в слезе прооперированных глаз был снижен как до, так и после операции на 35–55 % по сравнению с нормой ($p < 0,05$). До операции в группе с прозрачным приживлением трансплантата уровень плазминогена оказался ниже нормы в среднем на 20 % и после операции повысился на 40 %, а в случаях мутного приживления трансплантата изменений не наблюдалось, т. е. уровень плазминогена оставался сниженным и после операции (рис. 2). В парном глазу мы обнаружили аналогичное изменение концентрации плазминогена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами обнаружено изменение содержания u-PA и плазминогена в слезе как оперированного, так и парного глаза до и после проведения кератопластики в зависимости от характера приживления трансплантата.

Значительное снижение концентраций u-PA и плазминогена в слезе до операции и отсутствие дальнейшего их повышения после операции у больных с мутным трансплантатом по сравнению с группой, имеющей прозрачный трансплантат, указывают на активное участие данных веществ в приживлении донорской роговицы. Это значит, что неблагоприятный исход приживления трансплантата связан со снижением потенциала локальной фибринолитической системы как до, так и после операции, причем не только в больном, но и в здоровом глазу.

Таким образом, оценивая уровень u-PA и плазминогена в слезе не только больного, но и парного глаза можно прогнозировать исход приживления трансплантата роговицы. Низкий исходный уровень и отсутствие повышения уровня u-PA и плазминогена в парном глазу после операции могут быть прогностическим признаком высокой вероятности развития болезни трансплантата.

В литературе есть сведения, что в слезе пациентов, у которых после эксимер-лазерной фотокератэктомии развивалось помутнение роговицы, через 5 дней после операции также отмечено снижение

концентрации активаторов плазминогена. Напротив, у пациентов с положительной динамикой содержание активаторов плазминогена в слезе повышалось [14].

Снижение активности u-PA в роговичном эпителии может приводить к торможению миграции эпителиальных клеток из-за недостаточного разрушения фибрина и фибронектина плазмином, что препятствует приживлению трансплантата и ухудшает заживление дефекта роговицы [15, 16]. Плазмин может стимулировать поступление в ткани факторов роста клеток, таких как VEGF и bFGF [17]. В то же время при активации u-PA помимо плазмина образуются фрагменты его молекулы, так называемые кринглы (K1–4), которые обладают антиангиогенной активностью [18]. Эти эндогенные ангиостатины являются также модуляторами иммунного ответа, поскольку усиливают продукцию интерлейкина-12 макрофагами [19]. Возможно, недостаток компонентов фибринолитической системы приводит к неблагоприятному исходу трансплантации не только за счет замедления эпителизации в результате торможения миграции эпителия роговицы, но и в силу неадекватной неоваскуляризации роговицы и снижению местного иммунитета.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена зависимость между исходом трансплантации роговицы и состоянием локальной фибринолитической системы глаза. Уровень активности компонентов этой системы имеет значение для прогноза приживления трансплантата.

2. При благоприятном прогнозе в слезе больного глаза до операции наблюдается близкое к норме содержание u-PA, а и при неблагоприятном — низкое.

3. Повышение уровня u-PA и плазминогена как в больном, так и в парном глазу указывает на благоприятный прогноз исхода трансплантации, а отсутствие такового — на неблагоприятный.

Литература

1. Smalley D.M., Fitzgerald J.E., Taylor D.M., Cone R.E., O'Rourke J. Tissue plasminogen activator activity in human aqueous humor. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994; 35(1): 48–53.

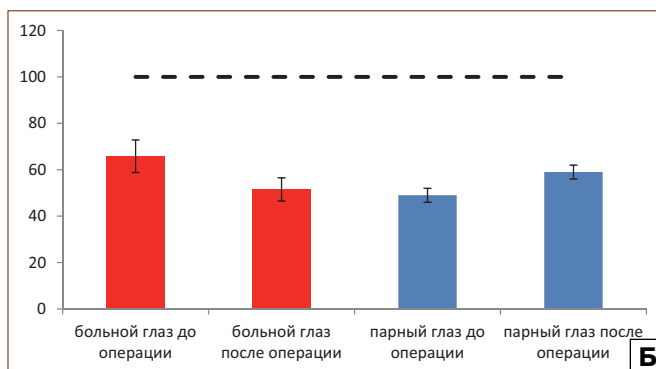
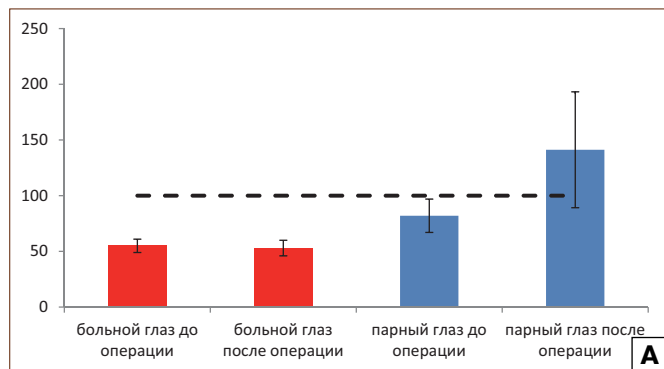


Рис. 2. Изменение уровня плазминогена в слезе больных после кератопластики при благоприятном (А) и неблагоприятном (Б) исходе трансплантации. По оси абсцисс — группы больных; по оси ординат — уровень плазминогена в % от нормы.

2. Tervo T., van Setten G-B., Tervo K., Tarkkanen A. Experience with plasmin inhibitors. *Acta Ophthalmologica* 1992; 70 (Suppl. 202): 47–53.
3. Steinkamp G.W., Hattenbach L.O., Heider H.W., Scharer I. Plasminogen activator and PAI. Detection in aqueous humor of the human eye. *Ophthalmology* 1993; 90(1):73–5.
4. Berta A., Tozser J., Holly F.G. Determination of plasminogen activator activities in normal and pathological human tears. The significance of tear plasminogen activators in the inflammatory and traumatic lesions of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmologica* 1990; 68: 509–15.
5. Tkachuk V.A., Plekhanova O.S., Parfyonova Y.V. Regulation of arterial remodeling and angiogenesis by urokinase-type plasminogen activator. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87(4): 231–51.
6. Wang H-M., Berman M., Law M. Latent and active plasminogen activator in corneal ulceration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26(4): 511–24.
7. Макаров И.А. Роль ингибиторов плазминоподобных ферментов при лечении длительно не заживающих дефектов роговицы фибронектином: Автореф. дис... канд. биол. наук. М.; 1993.
8. Vaheri A., Bizik J., Salonen E-M. et al. Regulation of the pericellular activation of plasminogen and its role in tissue destruction processes. *Acta Ophthalmologica* 1992; 70(Suppl. 202): 34–41.
9. 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. *Российский офтальмологический журнал*. 2008; 2: 46–50.
10. Чеснокова Н.Б., Айсина Р.Б., Мухаметова Л.И. и др. Компоненты фибринолиза и регуляция ангиогенеза на примере постожоговой неоваскуляризации роговицы у кроликов. *Вестник офтальмологии*. 2012; 4: 62–5.
11. Suda T., Nishida T., Ohashi Y., Nakagawa S., Manabe R. Fibronectin appears at the site of corneal stromal wounds in rabbit. *Curr Eye Res* 1982; 1: 553–7.
12. Nakamura M., Sato N., Chikama T-I., Hasegawa Y., Nishida T. Fibronectin facilitates corneal epithelial wound healing in diabetic rats. *Exp Eye Res* 1997; 64: 355–9.
13. Chan K.Y. Release of plasminogen activity by cultured corneal epithelial cells during differentiation and wound closure. *Exp Eye Res* 1986; 42: 417–31.
14. Csutak A., Tözsér J., Bekesi L. et al. Plasminogen activator activity in tears after excimer laser photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(12): 3743–7.
15. Hayashi K., Berman M., Smith D. et al. Pathogenesis of corneal epithelial defects: role of plasminogen activator. *Curr Eye Res* 1991; 10(5): 381–98.
16. Morimoto K., Mishima H., Nishida T., Otori T. Role of urokinase type plasminogen activator (u-PA) in corneal epithelial migration. *Thromb Haemost* 1993; 69(4): 387–91.
17. Plouet J., Moro F., Bertagnolli S. et al. Extracellular cleavage of the vascular endothelial growth factor 189-amino acid form by urokinase is required for its mitogenic effect. *J Biol Chem* 1997; 272(20): 13390–6.
18. O'Reilly M., Holmgren L., Shing Y. et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79(2): 315–28.
19. Albini A., Brigati C., Ventura A. et al. Angiostatin anti-angiogenesis requires IL-12: the innate immune system as a key target. *J Transl Med* 2009; 7(1): 5–10.

The role of the local fibrinolytic system of the eye in the development of corneal graft failure

T.A. Pavlenko, A.E. Kugusheva, P.V. Makarov, N.B. Chesnokova, O.V. Beznos

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

olval2011@mail.ru

The paper discusses the role of urokinase plasminogen activator (u-PA) and plasminogen as an indicator of engraftment character and corneal transplantation outcome. We examined 11 patients who underwent high-risk penetrating keratoplasty. All patients received standard post-transplantation therapy which included steroids, anti-inflammatory, immunosuppressive drugs and repair stimulators. Tear fluid was collected from both eyes after stimulation with glass capillary tubes, one day before surgery and on the 7th to 14th day after it. Tear fluid from 7 healthy adults (14 eyes) served as control. The content of plasminogen in the tear fluid was measured spectrophotometrically with a specific substrate after the activation by streptokinase) and using u-PA (immuno-enzyme assay). After transplantation changes of plasminogen and u-PA content levels were observed in the tear of both the operated and the fellow eye. The changes varied depending on engraftment character. It turned out that in the patients whose graft remained transparent both parameters were normal before surgery while after surgery the u-PA level increased by 25 % and plasminogen level by 40 %. In contrast, the patients whose graft became opaque had reduced values of both parameters prior to surgery, and the operation did not increase it and did not increase after it. The fellow eyes revealed similar behavior. It can thus be concluded that the normal or close-to-normal pre-operative content of u-PA testifies to a favorable prognosis of engraftment, whilst the reduced content is a sign of unfavorable prognosis. Additionally, an increase of the plasminogen and u-PA levels after surgery in the tear of both the affected and the fellow eye points to the favourable prognosis while no increase is a sign of unfavorable prognosis.

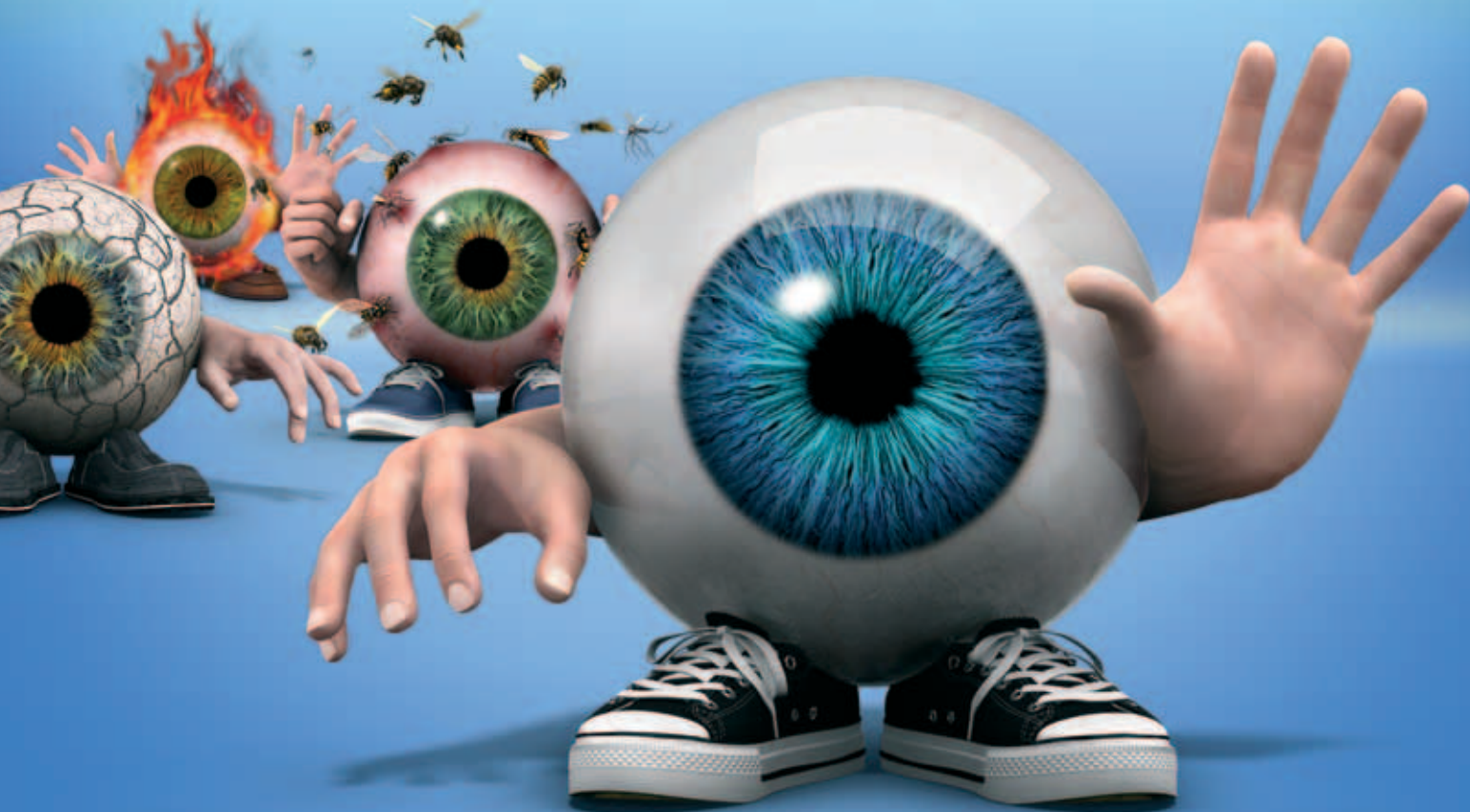
Keywords: corneal transplantation, plasminogen, urokinase, tear.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:38–42

References

1. Smalley D.M., Fitzgerald J.E., Taylor D.M., Cone R.E., O'Rourke J. Tissue plasminogen activator activity in human aqueous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35(1): 48–53.
2. Tervo T., van Setten G-B., Tervo K., Tarkkanen A. Experience with plasmin inhibitors. *Acta Ophthalmologica* 1992; 70 (Suppl. 202): 47–53.
3. Steinkamp G.W., Hattenbach L.O., Heider H.W., Scharrer I. Plasminogen activator and PAI. Detection in aqueous humor of the human eye. *Ophthalmology* 1993; 90(1): 73–5.
4. Berta A., Tozser J., Holly F.G. Determination of plasminogen activator activities in normal and pathological human tears. The significance of tear plasminogen activators in the inflammatory and traumatic lesions of the cornea and conjunctiva. *Acta Ophthalmologica* 1990; 68: 509–15.
5. Tkachuk V.A., Plekhanova O.S., Parfyonova Y.V. Regulation of arterial remodeling and angiogenesis by urokinase-type plasminogen activator. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87(4): 231–51.
6. Wang H-M., Berman M., Law M. Latent and active plasminogen activator in corneal ulceration. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26(4): 511–24.
7. Makarov I.A. The role of inhibitors of plasmin-like enzymes in the therapy of long persistent corneal defects with fibronectin. Synopsis of the dissertation for the degree of candidate of medical science. Moscow; 1993 (in Russian).
8. Vaheiri A., Bizik J., Salonen E-M. *et al.* Regulation of the pericellular activation of plasminogen and its role in tissue destruction processes. *Acta Ophthalmologica* 1992; 70 (Suppl. 202): 34–41.
9. Chesnokova N.B., Nikolskaya I.I., Mukhametova L.I. *et al.* Components of fibrinolytic and renin-angiotensin systems in tissues and liquids of the normal rabbit eye and in eyes after the corneal burn. *Russian Ophthalmological Journal* 2008; 2: 46–50 (in Russian).
10. Chesnokova N.B., Aisina R.B., Mukhametova L.I. *et al.* Components of fibrinolysis and regulation of angiogenesis on the example of after-burn corneal neovascularization in rabbits. *Vestnik oftal'mologii [Annals of ophthalmology]*. 2012; 4: 62–5 (in Russian).
11. Suda T., Nishida T., Ohashi Y., Nakagawa S., Manabe R. Fibronectin appears at the site of corneal stromal wounds in rabbit. *Curr. Eye Res* 1982; 1: 553–7.
12. Nakamura M., Sato N., Chikama T-I., Hasegawa Y., Nishida T. Fibronectin facilitates corneal epithelial wound healing in diabetic rats. *Exp Eye Res* 1997; 64: 355–9.
13. Chan K.Y. Release of plasminogen activity by cultured corneal epithelial cells during differentiation and wound closure. *Exp Eye Res* 1986; 42: 417–31.
14. Csutak A., Tözsér J., Bekesi L. *et al.* Plasminogen activator activity in tears after excimer laser photorefractive keratectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(12):3743–7.
15. Hayashi K., Berman M., Smith D. *et al.* Pathogenesis of corneal epithelial defects: role of plasminogen activator. *Curr Eye Res* 1991; 10(5): 381–98.
16. Morimoto K., Mishima H., Nishida T., Otori T. Role of urokinase type plasminogen activator (u-PA) in corneal epithelial migration. *Thromb Haemost* 1993; 69(4): 387–91.
17. Plouet J., Moro F., Bertagnolli S. *et al.* Extracellular cleavage of the vascular endothelial growth factor 189-amino acid form by urokinase is required for its mitogenic effect. *J Biol Chem* 1997; 272(20): 13390–6.
18. O'Reilly M., Holmgren L., Shing Y. *et al.* Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994; 79(2): 315–28.
19. Albin A., Brigati C., Ventura A. *et al.* Angiostatin anti-angiogenesis requires IL-12: the innate immune system as a key target. *J Transl Med* 2009; 7(1): 5–10.

СУХОСТЬ, ЗУД И ЖЖЕНИЕ? ОПТИВ® – ТВОЕ РЕШЕНИЕ!



ОПТИВ® – механизм ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ:
увлажнение и осмопротекция^{1,2}

ОПТИВ® обеспечивает быстрое и
продолжительное облегчение
симптомов¹⁻⁴

ОПТИВ® более комфортен в применении
по сравнению с другими
слезозаменителями^{*2-7}

1. Kaercher T, et al. Treatment of patients with keratoconjunctivitis sicca with Optive®: results of a multicenter, open-label observational study in Germany. Clin Ophthalmol. 2009;3:33-39. 2. OPTIVE® Efficacy Measures, Data on file, Allergan. 3. OPTIVE® Technical Document. 4. Simmons PA, et al. Effect of Compatible Solutes on Transepithelial Electrical Resistance and Uptake in Primary Rabbit Corneal Epithelial Cell Layers Model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48: E-Abstract 428. 5. Simmons PA, et al. Selection of Compatible Solutes for Inclusion in a Lubricant Eye Drop. TFOS meeting, Sicily, Italy, September, 2007. Poster Session III, #58. 6. Corrales M, et al. Effects of osmoprotectants on hyperosmolar stress in cultured human corneal epithelial cells. Cornea. 2008;27:574-579. 7. Rajpal RK, et al. Evaluation of Optive® in Patients Previously Using Systane® for the treatment of Dry Eye Signs and Symptoms. 5th International Conference on the Tear Film and Ocular Surface, Taormina, Italy, September 5-8, 2007. Poster Session III #57.

Оптив® – инструкция по медицинскому применению препарата.



ОПТИВ®

Сообщения о нежелательных явлениях следует направлять в адрес компании ООО «Аллерган СНГ САРЛ» (Россия) по телефонам: +7(495) 778-98-25, 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), факсу: +7 (495) 778-98-26 или по электронной почте: MW-medinfo@Allergan.com

*По результатам постмаркетинговых исследований

Оптив® (капли глазные) – ЛП-001549, производитель: «Аллерган Сейлс ЛЛС», США.

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

ООО «Аллерган СНГ САРЛ»: Россия, 109004, Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 974-0353, факс: +7 (495) 974-0354.

 **ALLERGAN**
ophthalmology



инноваций
Мы дарим зрение

Концентрация цитокинов в субретинальной жидкости глаз, прооперированных по поводу регматогенной отслойки сетчатки, как фактор прогрессирования периферических витреохориоретинальных дистрофий в парном глазу

О.С. Слепова, В.В. Нероев, Г.Ю. Захарова, Ю.П. Кондратьева, И.Г. Куликова, А.Е. Андриюшин
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

У 26 пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки (РОС) в одном глазу и периферическими витреохориоретинальными дистрофиями (ПВХРД) в парном глазу исследовано содержание одновременно 16 цитокинов (мультиплексный анализ) в субретинальной жидкости (СРЖ) оперированного глаза. Проведен сравнительный анализ результатов иммунологического исследования в зависимости от исходов хирургического вмешательства по поводу РОС и наличия или отсутствия в послеоперационном периоде признаков прогрессирования ПВХРД в парном глазу. Полученные данные позволяют заключить, что спектр и концентрация цитокинов, присутствующих в СРЖ глаза с РОС, могут служить определенным индикатором локального цитокинового статуса не только этого, но и другого глаза и отразиться как на результатах собственно хирургического лечения, так и на течении патологического процесса в парном глазу с ПВХРД. В аспекте неблагоприятного влияния на исход операции основное внимание привлекает усиление фактора иммунного воспаления ($IFN\gamma$), ассоциированное с недостатком иммуносупрессивного фактора ($TGF\beta 1$). Прогрессирование ПВХРД в парном глазу оказалось связанным с более широким спектром цитокинов ($IFN\gamma$, $IFN\alpha$, $IL18$, $VEGF-A$), способных проявлять провоспалительные и ангиогенные эффекты.

Ключевые слова: регматогенная отслойка сетчатки, периферические витреохориоретинальные дистрофии, парный глаз, цитокины, субретинальная жидкость.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:44–49

В настоящее время накоплены убедительные данные о том, что при прогрессировании пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) и развитии рецидивов отслойки сетчатки у больных, успешно прооперированных по поводу регматогенной отслойки сетчатки (РОС), важную роль играют нарушения цитокинового статуса, особенно локального, определяемого при тестировании слезной и при возможности субретинальной жидкости (СРЖ) [1–4].

Однако исследования, посвященные влиянию цитокинов на состояние парного, неоперированного глаза при наличии периферических витреохориоретинальных дистрофий (ПВХРД), практически не проводились.

ЦЕЛЬ работы — мультиплексное исследование цитокинов в СРЖ глаз с РОС и ретроспективный анализ зависимости исходов хирургического лечения, включая прогрессирование ПВХРД на парном глазу, от особенностей локального цитокинового статуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдались 26 пациентов (16 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 21 до 65 лет (в среднем $44,2 \pm 2,73$ года) с РОС в одном глазу и ПВХРД (факторы риска развития РОС: решетчатая дистрофия, изолированные разрывы сетчатки, ретиношизис) в парном глазу. Стандартное офтальмологическое обследование включало визометрию, статическую периметрию, биомикроскопию, тонометрию, прямую и обратную офтальмоскопию, осмотр глазного дна с помощью 3-зеркальной линзы Гольдмана. У всех пациентов выявлена миопическая рефракция: миопия слабой степени — 6 человек (23,1 %), средней — 11 (42,3 %), высокой — 9 (34,6 %). По площади отслойка сетчатки распределялась следующим образом: обширная — 15 глаз, субтотальная — 5 глаз и тотальная — 6 глаз. В 15 глазах были одиночные клапанные или дырчатые разрывы сетчатки и в 11 глазах — множественные. В анализируемой группе больных отслойки сетчатки сопровождались развитием ПВР — В—С₂ стадиями. Всем больным были проведены однотипные операции по поводу РОС: эписклеральное пломбирование силиконовой губкой с выпуском СРЖ. Во время операции сетчатка прилегла у всех пациентов, однако, несмотря на однотипное лечение после операции, у 3 пациентов был отмечен массивный выброс фибрина в стекловидное тело с последующим формированием фиброза и отслойки сетчатки, а у 2 больных — массивное прогрессирование ПВР и развитие отслойки сетчатки. На парном глазу через 2–3 дня после операции по поводу РОС проводилась лазерная коагуляция (ЛК) сетчатки на фотокоагуляторе Pascal DC-00849 (Optimedica) по общепринятой методике: диаметр коагулята 200 мк, время экспозиции 0,1–0,2 с, мощность 200–300 мВт [5].

Срок наблюдения больных в динамике составил от одного мес. до одного года после операции (в среднем 4,5 мес.).

Исследование цитокинов в пробах СРЖ ($n = 26$), полученных во время операции по поводу РОС, проводилось на проточном цитометре (BD FACSCanto II) в программе BD FACSDiva с помощью наборов CBA (BD Biosciences, США); обработка данных — в программе FCAP Array (SoftFlow, США).

В каждой тест-пробе определяли одновременно 16 цитокинов (мультиплексный анализ), способных проявлять различные биологические эффекты: интерлейкины (IL1 β , IL2, IL4, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12, IL17, IL18), факторы некроза опухоли (TNF α , TNF β), интерфероны (IFN α , IFN γ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), трансформирующий фактор роста (TGF β 1).

При отсутствии в СРЖ определяемых концентраций цитокинов в анализе результатов отмечалась нижняя граница чувствительности тест-системы (разная для каждого отдельного цитокина).

Анализ полученных данных проводился ретроспективно в зависимости от характера течения пато-

логического процесса в парном глазу после операции и с учетом ее исхода (сетчатка прилегла — 21 глаз, не прилегла — 5 глаз). Пациенты были разделены на две основные группы. В 1-ю группу вошли 6 человек, у которых после операции (в 4 случаях сетчатка прилегла, в 2 случаях не прилегла) отмечалось прогрессирование патологического процесса в парном глазу: появление новых зон решетчатой дистрофии сетчатки, истончений или разрывов в имеющейся зоне дистрофии, формирование новых разрывов сетчатки, увеличение размеров ретиношизиса и/или появление разрывов в его стенках, зафиксированного через 2 недели — 2 случая, через месяц — 2 случая, через 2 мес. — один случай и через 4 мес. — один случай. Во 2-ю группу вошли 20 человек (в 17 случаях сетчатка прилегла, в 3 случаях не прилегла) со стабильным состоянием сетчатки парного глаза после ЛК, т. е. без признаков прогрессирования ПВХРД.

Статистическая обработка результатов проводилась по программе BIOSTATD-1998 (критерии Стьюдента и Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Скрининг цитокинов, обнаруженных в СРЖ у больных с РОС, представлен на рисунке 1. В подавляющем большинстве исследованных проб были обнаружены IL18 (96,2 %), IL6 и IL8 (по 92,2 %), TGF β 1 (88,5 %), VEGF-A (73,1 %) и интерфероны (в целом — в 80,8 %; IFN γ — 69,2 % и IFN α — 42,3 %, в том числе оба одновременно — 30,7 %). Примерно в 2/3 случаев выявлялись IL5 (65,4 %) и IL10 (64,5 %), в половине — IL2 (50,0 %) и IL12 (57,7 %). Менее чем у трети больных в СРЖ удалось обнаружить TNF α (30,8 %) и лишь в отдельных случаях — IL4 (15,4 %), IL1 β и IL17 (по 7,7 %), TNF β отсутствовал во всех пробах. Это позволяет говорить о преобладании хемотаксических (IL8) и регулирующих пролиферативные процессы факторов (TGF β 1, IFN α), а также медиаторов «иммунного» воспаления (IFN γ) и цитокинов, в той или иной степени влияющих на развитие воспалительных, аутоиммунных и ангиогенных реакций (IL2, IL5, IL6, IL10, IL12, IL18, VEGF-A).

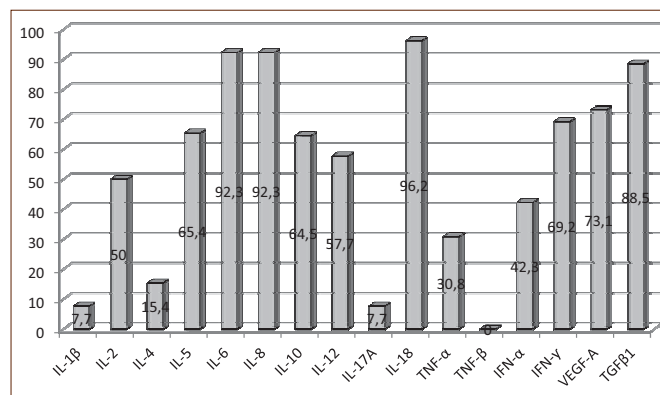


Рис. 1. Частота обнаружения (%) цитокинов в СРЖ оперированного глаза у больных с РОС ($n = 26$).

Вместе с тем целый ряд провоспалительных (IL1 β , IL17, TNF α и TNF β) и противовоспалительных (IL4) цитокинов выявлялся лишь в единичных случаях.

Ретроспективный анализ результатов иммунологического исследования был проведен в зависимости от: 1) непосредственных исходов хирургического вмешательства по поводу РОС (сетчатка прилегла или не прилегла) и 2) наличия или отсутствия в послеоперационном периоде признаков прогрессирования ПВХРД в парном глазу.

Обнаружено, что неудачные исходы операции (сетчатка не прилегла; n = 5) при сравнении с благополучными результатами (полное прилегание сетчатки; n = 21) ассоциировались с существенным повышением в СРЖ содержания IFN γ (p = 0,041) и снижением TGF β 1 (p = 0,011), а также с тенденцией к повышению уровней IL8 и частоты обнаружения IL12 при снижении содержания (по частоте выявления и/или средним уровням) IL2, IL4, IL5, IL6, VEGF-A и IFN α (табл. 1).

Отличительной особенностью больных с прогрессированием ПВХРД в парном глазу (n = 6) при сравнении со всеми остальными пациентами (n = 20) явилось значительное повышение уровней VEGF-A, интерферонов и IL18 (табл. 2). Причем по результатам индивидуального анализа прогностически неблагоприятным оказалось выявление высоких уровней не только IFN γ (>30 пкг/мл), но и/или IFN α (>90 пкг/мл) (рис. 2). У больных с более низкими концентрациями интерферонов (IFN γ от 3,0 до 30 пкг/мл, IFN α от 40 до 90 пкг/мл), прогрессирования ПВХРД в парном глазу не отмечалось (рис. 3).

В случаях прогрессирования ПВХРД, наряду с гиперсекрецией в СРЖ VEGF-A и интерферонов, привлекали внимание и высокие уровни IL18. Индивидуальный анализ показал, что у больных с

Таблица 1. Результаты исследования цитокинов в СРЖ оперированных глаз при разных исходах хирургического вмешательства

Цитокин	Сетчатка не прилегла (n = 5)		Сетчатка прилегла (n = 21)	
	частота абс. (%)	сред. уровень M $\pm$ m	частота абс. (%)	сред. уровень M $\pm$ m
IL1	0	<7,7	2 (10)	4,9 $\pm$ 0,5
IL2	1 (20) ↓	8,4 ↓	12 (57)	81 $\pm$ 14
IL4	0 ↓	<20,8 ↓	4 (19)	166 $\pm$ 101
IL5	1 (20) ↓	2,0 ↓	16 (76)	78 $\pm$ 35
IL6	5 (100)	131 $\pm$ 54 ↓	19 (90)	445 $\pm$ 235
IL8	4 (80)	322 $\pm$ 229	20 (95)	112 $\pm$ 38
IL10	4 (80)	35 $\pm$ 12	13 (69)	42 $\pm$ 16
IL12	5 (100) ↑	2,7 $\pm$ 1,7	10 (48)	11,0 $\pm$ 6,7
IL17	0	<2,5	2 (9,5)	184 $\pm$ 6
IL18	5 (100)	432 $\pm$ 211	20 (95)	651 $\pm$ 164
TNF α	1 (20)	3,5	7 (23)	7,4 $\pm$ 2,6
TNF β	0	<2,4	0	<2,4
IFN α	1 (20) ↓	161	10 (48)	135 $\pm$ 71
IFN γ	4 (80)	64 $\pm$ 44 p = 0,041 ↑	14 (67)	21,0 $\pm$ 4,9
VEGF-A	4 (80)	239 $\pm$ 85 ↓	15 (71)	1241 $\pm$ 320
TGF β 1	3 (60)	562 $\pm$ 228 p = 0,011 ↓	20 (95)	1348 $\pm$ 130

Примечание. 1) тонкими стрелками помечены показатели, отражающие тенденцию по отношению к группе с прилеганием сетчатки (статистически не подтвержденную); 2) при отсутствии в СРЖ определяемых концентраций цитокинов в графе «сред. уровень» указано, что показатель ниже чувствительности тест-системы (разной для каждого отдельного цитокина).

Таблица 2. Результаты исследования цитокинов в СРЖ оперированных глаз у больных с прогрессированием и без прогрессирования ПВХРД в парном глазу

Цитокин	Прогрессирование ПВХРД (n = 6)		Без прогрессирования ПВХРД (n = 20)	
	частота абс. (%)	сред. уровень M $\pm$ m	частота абс. (%)	сред. уровень M $\pm$ m
IL1	0	<7,7	2 (10)	4,9 $\pm$ 0,6
IL2	4 (67)	52 $\pm$ 17	9 (46)	86 $\pm$ 18
IL4	2 (33)	165 $\pm$ 101	2 (10)	20,8
IL5	4 (67)	30 $\pm$ 25 ↓	13 (65)	114 $\pm$ 55
IL6	6 (100)	209 $\pm$ 78 ↓	18 (90)	437 $\pm$ 248
IL8	6 (100)	127 $\pm$ 32	18 (90)	153 $\pm$ 65
IL10	4 (67)	29 $\pm$ 12 ↓	13 (65)	50 $\pm$ 23
IL12	2 (33) ↓	20 $\pm$ 17 ↑	13 (65)	3,5 $\pm$ 1,3
IL17	1 (17)	184	1 (5)	<2,5
IL18	6 (100)	908 $\pm$ 183 p = 0,045 ↑	19 (95)	356 $\pm$ 148
TNF α	2 (33)	22 $\pm$ 12 ↑	6 (30)	5,7 $\pm$ 2,5
TNF β	0	<2,4	0	<2,4
IFN α	4 (67)	235 $\pm$ 132 ↑	7 (35)	60 $\pm$ 12
IFN γ	2 (33)	70 $\pm$ 38 p = 0,014 ↑	16 (80)	19,8 $\pm$ 4,7
VEGF-A	5 (83)	2013 $\pm$ 705 p = 0,024 ↑	14 (70)	679 $\pm$ 214
TGF β 1	6 (100)	1635 $\pm$ 240	17 (85)	1282 $\pm$ 107

Примечание. 1) тонкими стрелками помечены показатели, отражающие тенденцию по отношению к группе без прогрессирования ПВХРД (статистически не подтвержденную); 2) при отсутствии в СРЖ определяемых концентраций цитокинов в графе «сред. уровень» указано, что показатель ниже чувствительности тест-системы (разной для каждого отдельного цитокина).

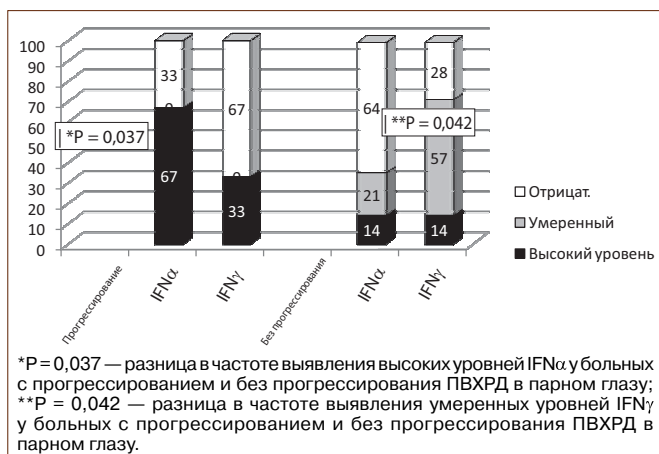


Рис. 2. Частота выявления (%) различных уровней интерферонов (IFNα и IFNγ) в СРЖ оперированного глаза у больных без прогрессирования и с прогрессированием ПВХРД в парном глазу.

концентрацией IL18, превышавшей 550 пкг/мл ($n = 8$), усугубление изменений на глазном дне парного глаза отмечалось в 6 случаях из 8, тогда как при более низких уровнях IL18 ($n = 18$) случаев прогрессирования ПВХРД не было ($p = 0,01$). Эти наблюдения явились основой для разработки способа раннего прогнозирования риска прогрессирования ПВХРД на парном глазу после операции по поводу РОС [6].

Статистически достоверной разницы между сравниваемыми группами по содержанию в СРЖ остальных исследованных цитокинов мы не выявили.

Следует отметить, что иммунологические особенности, характерные для больных с прогрессированием ПВХРД в парном глазу, проявлялись как у пациентов с неприлеганием, так и с прилеганием сетчатки.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ранее проведенных нами исследованиях была обнаружена связь между высокой концентрацией в СРЖ провоспалительных цитокинов, в частности TNFα и IL8, и прогрессированием ПВР с последующим рецидивом отслойки сетчатки в успешно прооперированных глазах [1, 7]. В настоящей работе впервые установлено влияние локально секретируемых в СРЖ цитокинов на непосредственный исход операции по поводу РОС. Полученные данные свидетельствуют о том, что негативную роль играет гиперсекреция IFNγ — ключевого медиатора «иммунного воспаления» при явном дефиците TGFβ1 — иммуносупрессивного фактора и ослаблении выработки ряда других иммунорегуляторных цитокинов (IL2, IL4, IL5, IL6). Это позволяет считать, что вопреки общепринятому в клинической практике мнению анатомический результат операции зависит не только от квалификации хирурга и отсутствия или наличия интраоперационных осложнений, но и от иммунологических факторов, в частности

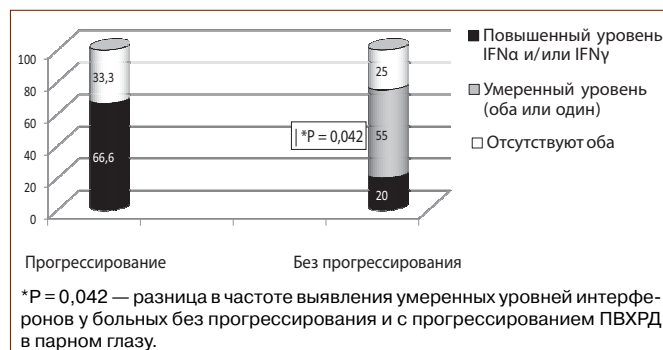


Рис. 3. Результаты параллельного исследования IFNα и IFNγ в СРЖ оперированного глаза (частота обнаружения в %) у больных без прогрессирования и с прогрессированием ПВХРД в парном глазу.

обуславливающих быстрое развитие воспалительной реакции.

Труднее объяснить установленную нами связь между повышенной концентрацией ряда цитокинов в СРЖ глаза с РОС и послеоперационным прогрессированием ПВХРД в парном глазу, хотя в целом это наблюдение согласуется с известным феноменом содружественной реакции (иммунологической, биохимической, электрофизиологической), описанным при различных формах офтальмопатологии [8–11].

Механизм развития контралатеральной иммунологической реакции остается неясным и практически неизученным. Вместе с тем если рассматривать цитокины, присутствующие в СРЖ глаза с РОС, в качестве условного индикатора локального цитокинового статуса парного глаза, то к патогенетически неблагоприятным факторам следует отнести избыточную секрецию не только IFNγ (отмеченную нами у больных с неприлеганием сетчатки), но и VEGF-A (ключевой ангиогенный фактор), а также IL18 (полифункциональный цитокин, способный стимулировать как защитные, так и воспалительные реакции) и IFNα. Последний, как известно, является противовирусным, антипролиферативным фактором и, в отличие от IFNγ, не обладает провоспалительными свойствами. Возможно, выявленная нами связь между усугублением клинической ситуации и локальной гиперсекрецией IFNα является опосредованной и отражает, наряду с IFNγ, стимулирующее влияние инфекций, участие которых в прогрессировании ПВХРД до сих пор не изучалось и требует целенаправленных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные позволяют заключить, что спектр и концентрация цитокинов, присутствующих в СРЖ глаза с РОС, могут служить определенным индикатором локального цитокинового статуса не только этого, но и другого глаза и отразиться как на результатах собственно хирургического лечения, так и на течении патологического процесса в парном глазу

с ПВХРД. В аспекте неблагоприятного влияния на непосредственный исход операции основное внимание (в рамках исследованных показателей) привлекает усиление фактора иммунного воспаления ($IFN\gamma$), ассоциированное с недостатком иммуносупрессивного фактора ($TGF\beta 1$). Прогрессирование ПВХРД в парном глазу оказалось связанным с более широким спектром цитокинов ($IFN\gamma$, $IFN\alpha$, IL18, VEGF-A), способных проявлять провоспалительные и ангиогенные эффекты. Мы полагаем, что полученные данные могут иметь не только научное, но и практическое значение — для раннего прогнозирования риска прогрессирования патологического процесса в парном, неоперированном глазу у больных с РОС.

Литература

1. Разик С. Профилактика прогрессирования пролиферативной витреоретинопатии после операций по поводу регматогенной отслойки сетчатки: Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2005.
2. Слепова О.С., Захарова Г.Ю., Разик С. Прогнозирование рецидивов отслойки сетчатки после операции по поводу регматогенной отслойки сетчатки. Офтальмология 2006; 3(1): 16–9.
3. Limb G.A., Little B.C., Meager A. et al. Cytokines in proliferative vitreoretinopathy. Eye 1991; 5: 686–93.
4. Кузнецова И.С. Прогнозирование и ранняя диагностика прогрессирования пролиферативной витреоретинопатии после успешного хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки: Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2012.
5. L'Esperance F.A. Jr. Ophthalmic Lasers (3-rd ed.). St. Louis: CV Mosby Co. 1989: 291–301.
6. Нероев В.В., Слепова О.С., Захарова Г.Ю., Кондратьева Ю.П., Куликова И.Г. Способ раннего прогнозирования риска прогрессирования периферических витреохориоретинальных дистрофий на парном глазу после операции по поводу регматогенной отслойки сетчатки. Приоритетная справка на изобретение № 2014107496; 2014.
7. Слепова О.С., Захарова Г.Ю., Разик С. Способ прогнозирования рецидива отслойки сетчатки после операции по поводу регматогенной отслойки сетчатки. Патент РФ на изобретение № 2307355 от 27.9.2007. Бюл. 27.
8. Слепова О.С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выбора тактики иммунокорригирующего лечения. Российский офтальмологический журнал. 2008; 3: 36–42.
9. Зуева М.В., Слепова О.С., Гундорова Р.А. и др. Классификация окуло-окулярных реакций при тяжелой механической травме глаза по данным электрофизиологических и иммунологических исследований. Катарактальная и рефракционная хирургия 2007; 7(1): 35–41.
10. Слепова О.С., Быковская Г.Н., Кричевская Г.И. и др. Иммунологическое прогнозирование и подходы к иммунопрофилактике заболевания парного глаза при эндогенных и посттравматических увеитах. Методическое пособие для врачей. М.; 1996.
11. Каражаева М.И., Саксонова Е.О., Клебанов Г.И. и др. Применение флавоноидных антиоксидантов в комплексном лечении больных с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями и дистрофической отслойкой сетчатки. Вестник офтальмол 2004; 4: 14–7.

Concentration of cytokines in subretinal fluid of patients operated for rhegmatogenous retinal detachment as a factor of progression of peripheral vitreochorioretinal dystrophies in the fellow eye

O.S. Slepova, V.V. Neroev, G.Yu. Zakharova, Yu.P. Kondratyeva, I.G. Kulikova, A.E. Andryushin

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
oftal-julia@yandex.ru

26 patients with rhegmatogenous retinal detachment (ROS) in one eye and peripheral vitreoretinal dystrophies (PVRD) in the fellow eye were multiply tested for the content of 16 cytokines in the subretinal fluid. We performed a comparative analysis of the results of immunological research, taking account of the outcomes of ROS surgery and the presence or absence of signs of PVRD progression in the fellow eye. The obtained data show that the range and concentration of cytokines present in the subretinal fluid of a ROS-affected eye may provide some indication of the local cytokine status of both the affected and the fellow eye, which could impact the results of the surgery proper and the pathologic PVRD process in the fellow eye. The alarming indicators for the unfavorable outcome of the operation mainly include increased immune inflammation ($IFN\gamma$), matched with insufficient immunosuppressive factor ($TGF\beta 1$). PVRD progression in the fellow eye turned out to be associated with a broader range of cytokines ($IFN\gamma$, $IFN\alpha$, IL18, VEGF-A), capable of producing inflammatory and angiogenic effects.

Keywords: rhegmatogenous retinal detachment, peripheral vitreoretinal dystrophies, fellow eye, cytokines, subretinal fluid.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:44–9

References

1. Razik S. Prevention of proliferative vitreoretinopathy progression after surgery for rhegmatogenous retinal detachment: Synopsis of the dissertation for the candidate of medical science. M.; 2005 (in Russian).
2. Slepova O.S., Zakharova G.Yu., Razik S. Predicting recurrence of retinal detachment after rhegmatogenous retinal detachment surgery. *Oftal'mologiya*. 2006; 3(1): 16–9 (in Russian).
3. Limb G.A., Little B.C., Meager A., et al. Cytokines in proliferative vitreoretinopathy. *Eye* 1991; 5: 686–93.
4. Kuznetsova I.S. Forecasting and early diagnosis of progression of proliferative vitreoretinopathy after successful surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment: Synopsis of the dissertation for the candidate of medical science. M.; 2012 (in Russian).
5. L'Esperance F.A. Jr. *Ophthalmic Lasers* (3-rd ed). St. Louis: CV Mosby Co. 1989: 291–301.
6. Neroev V.V., Slepova O.S., Zakharova G.Yu., Kondrat'eva Yu.P., Kulikova I.G. Method of early prediction of the peripheral vitreohorioretinal dystrophies progression risk in the fellow eye after rhegmatogenous retinal detachment surgery. Priority for the invention reference № 2014107496; 2014 (in Russian).
7. Slepova O.S., Zakharova G.Yu., Razik S. The method of recurrence retinal detachment predicting after rhegmatogenous retinal detachment surgery. Patent RF № 2307355; 2007 (in Russian).
8. Slepova O.S. The pathogenetic role of cytokines in various eye diseases as a basis for prognostication and the choice of immune correction tactics. *Russian Ophthalmological Journal* 2008; 3: 36–42 (in Russian).
9. Zueva M.V., Slepova O.S., Gundorova R.A. et al. Classification of oculo-ocular reactions in severe mechanical eye injury according to electrophysiological and immunological studies. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya* 2007; 7(1): 35–41 (in Russian).
10. Slepova O.S., Bykovskaya G.N., Krichevskaya G.I. et al. Forecasting and immunological approaches to the immune prevention of fellow eye disease in endogenous and traumatic uveitis. *Metodicheskoe posobie dlya vrachev*. Moscow; 1996 (in Russian).
11. Karazhaeva M.I., Saksonova E.O., Klebanov G.I. et al. The use of flavonoid antioxidants within the complex treatment of patients with peripheral vitreochoreoretinal dystrophies and dystrophic retinal detachment. *Vestnik oftal'mol* 2004; 4: 14–7 (in Russian).

Возникновение и течение периферических витреохориоретинальных дистрофий у детей с миопией на фоне ночных ортокератологических линз

Е.П. Тарутта, М.В. Епишина, С.В. Милаш, Е.В. Виадро, Г.В. Кружкова

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

Впервые прослежена динамика состояния периферических отделов глазного дна у 130 детей в возрасте 7–15 лет (в среднем $10,9 \pm 0,16$ года) с прогрессирующей миопией от 1,5 до 6,5 дптр (в среднем $4,17 \pm 0,11$ дптр), пользующихся ночными ортокератологическими контактными линзами (ОКЛ). Периферические витреохориоретинальные дистрофии (ПВХРД) были выявлены в 49 глазах (18,8 %) у 31 пациента (23,8 %). Контрольную группу составили 30 детей аналогичного возраста (средний возраст $10,80 \pm 0,29$ года) с прогрессирующей миопией (в среднем $4,24 \pm 0,26$ дптр), не пользовавшихся ОКЛ. Изменения на глазном дне в контрольной группе отсутствовали или ограничивались миопическими височными конусами диска зрительного нерва размером не более 1/3 диаметра диска. Срок наблюдения составил от 3 до 7 лет (в среднем $4,9 \pm 0,8$ года). Появление ПВХРД в глазах детей основной группы с исходно неосложненной миопией отмечено в 8,1 % случаев, прогрессирование уже имевшихся ПВХРД — в 19,3 %; в 9,7 % случаев проведена профилактическая лазерная фотокоагуляция. В контрольной группе ПВХРД развились в 23,3 % случаев. Сравнение с контрольной группой и с данными литературы позволило заключить, что использование ОКЛ в ночном режиме не оказывает отрицательного влияния на состояние глазного дна у детей с миопией.

Ключевые слова: миопия, периферические дистрофии сетчатки, ортокератология.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:50–55

Клиническое течение миопии нередко осложняется развитием периферических витреохориоретинальных дистрофий (ПВХРД). Важность ПВХРД определяется их ролью в возникновении дистрофической отслойки сетчатки. Особенно неблагоприятными в этом плане являются решетчатая дистрофия и разрывы сетчатки.

По разным данным, частота решетчатой дистрофии в общей популяции составляет 2,6–8,0 %, при эметропии — 4,5 %, при миопии — 19 %, а частота миопической рефракции в глазах с решетчатой дистрофией колеблется от 63 до 94% [1, 2]. Изолированные разрывы сетчатки также значительно чаще обнаруживаются при миопии (11,1–12,1 %), чем в общей популяции (3,8–7,0 %) [1, 3, 4].

Нами ранее был выявлен «пик накопления» ПВХРД в целом и решетчатой дистрофии в частности у детей 11–15 лет, когда их частота увеличивается

в 3–4 раза [5]. К возрасту 20 лет ПВХРД в целом (включая клинически мало значимую форму «белое без давления») встречаются у пациентов с высокой прогрессирующей близорукостью в 60 %, а решетчатой дистрофии — в 17,1 % случаев. Более позднее исследование в «продольном срезе» показало, что в течение 10 лет наблюдения у детей с изначально неосложненной миопией средней и высокой степени (в среднем 5,7 дптр) к возрасту 19 лет ПВХРД в целом накапливаются в 40,5 % глаз, в том числе решетчатая дистрофия в 23,8 %, изолированные разрывы сетчатки — в 8,7 % [6]. При этом было подтверждено, что наиболее активно ПВХРД появляются в возрасте 12–15 лет. Такая динамика развития периферической дистрофии сетчатки, на наш взгляд, связана с ослаблением опорных свойств склеры, свойственным этому возрасту быстрым увеличением не только сагиттального, но и фронтального размера глазного

яблока, увеличением его объема. Это приводит к растяжению тканей глаза, нарушениям микроциркуляции, а также витреоретинальной взаимосвязи в зоне основания стекловидного тела, возможно, нарушению гематоретинального барьера и как следствие — ликвидации стекловидного тела [7].

В последние годы в лечении прогрессирующей близорукости все большее распространение получает ночная ортокератология (ОК-линзы). Доказано торможение роста передне-задней оси (ПЗО) и выраженный рост поперечного диаметра (ПД) глаза на фоне ОК-линз (ОКЛ) [8]. Такой алгоритм приводит к изменению формы глаза в сторону сжатого эллипсоида, что способствует формированию относительного миопического периферического дефокуса и, согласно современным воззрениям, является благоприятным фактором для торможения прогрессирования близорукости. Однако продолжающееся растяжение ора-экваториальных отделов склеры, возможно, увеличивает риск развития ПВХРД у данных пациентов. До настоящего времени исследований состояния периферических отделов глазного дна у лиц, пользующихся ОКЛ, и возможного влияния этих линз на развитие ПВХРД не проводилось.

ЦЕЛЬ настоящей работы — изучить частоту возникновения и прогрессирования ПВХРД у детей и подростков с миопией, пользующихся ОКЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 130 детей (43 мальчика и 87 девочек) в возрасте 7–15 лет с прогрессирующей близорукостью от 1,5 до 6,5 дптр, которых обследовали до и каждые полгода после начала ношения ОКЛ «ContexOK-E-System» в ночном режиме. До подбора ОКЛ миопия слабой степени отмечалась у 33 пациентов, средней — у 83, высокой — у 14. Срок наблюдения составил от 3 до 7 лет, в среднем — $4,9 \pm 0,8$ года. Возраст в начале исследования составлял $10,90 \pm 0,16$ года. В начале наблюдения изменения на глазном дне отсутствовали у 99 пациентов, у 31 (49 глаз) имелись различные формы ПВХРД, в том числе на 6 глазах у 4 больных — состояние после лазерной фотокоагуляции сетчатки.

Контрольную группу составили 30 пациентов: 8 (16 глаз) с миопией слабой степени, 20 (40 глаз) — со средней и 2 (4 глаза) — с высокой миопией. В среднем величина миопии в начале наблюдения равнялась $4,24 \pm 0,26$ дптр. Изменения на глазном дне отсутствовали или ограничивались миопическими височными конусами диска зрительного нерва размером

не более $1/3$ диаметра диска. Возраст пациентов в начале исследования составил в среднем $10,80 \pm 0,29$ года, средняя величина годичного градиента прогрессирования (ГП) миопии — $0,68 \pm 0,12$ дптр, срок наблюдения в среднем — 4,3 года.

Осмотр глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза проводили регулярно один раз в 6 мес. с помощью непрямой бинокулярной офтальмоскопии и биомикроофтальмоскопии с линзой +78,0 дптр.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией и было одобрено Этическим комитетом Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходное состояние глазного дна у обследованных больных представлено в таблице 1. Для дальнейшего анализа результатов все больные были разделены на две группы: 1-я — с исходно не осложненной миопией, 2-я — с наличием ПВХРД.

Каждая группа в конце наблюдения разделилась на подгруппы: 1а и 2а — без отрицательной динамики; 1б и 2б — с появлением или прогрессированием ПВХРД.

Как показано в таблице, в начале исследования патологические изменения на глазном дне отсутствовали на обоих глазах у 99 пациентов. У 31 пациента были выявлены на одном (13 пациентов) или обоих глазах (18 пациентов) различные формы ПВХРД: решетчатая дистрофия (13 глаз, 10 больных), в том числе на 5 глазах у 4 пациентов с разрывами; изолированные разрывы сетчатки у 3 больных на 4 глазах; очаговая хориоретинальная атрофия (ХРА) на 3 глазах 3 пациентов, патологическая экваториальная гиперпигментация (ПЭГ) на 3 глазах 3 пациентов; дистрофия «белое без давления» на 34 глазах 19 пациентов.

В 8 глазах у 7 больных наблюдались смешанные формы ПВХРД. Всего ПВХРД были выявлены в 49 глазах (18,8 %) у 31 пациента (23,8 %) из

Таблица 1. Состояние периферических отделов глазного дна у детей с миопией в начале наблюдения

Состояние глазного дна		Число глаз (%)	Число больных (%)
Группа 1 (без ПВХРД)		198 (76,1)	99 (76,1)
Группа 2	с ПВХРД	49 (18,8)	31 (23,8)
	парные глаза без ПВХРД	13 (5)	—
Формы ПВХРД			
Решетчатая дистрофия		8 (3,1)	6 (4,6)
Решетчатая дистрофия с разрывами		5 (1,9)	4 (3,1)
Изолированные разрывы сетчатки		4 (1,5)	3 (2,3)
Очаговая хориоретинальная атрофия		3 (1,1)	3 (2,3)
Патологическая экваториальная гиперпигментация		3 (1,1)	3 (2,3)
Белое без давления		34 (13,1)	19 (14,6)
В том числе смешанные формы*		8 (3,1)	7 (5,4)
Всего		260 (100)	130 (100)

Примечание. * — вычитается из общего числа глаз / больных с ПВХРД.

обследованных. На 13 парных глазах (5 %) изменения отсутствовали. Средний возраст больных в начале наблюдения составил $10,92 \pm 0,16$ года: для пациентов с неосложненной миопией — $10,87 \pm 0,19$ года (1-я группа), с осложненной — $11,06 \pm 0,31$ года (2-я группа). Исходная степень миопии составила в среднем $4,17 \pm 0,11$ дптр: $3,86 \pm 0,11$ и $5,14 \pm 0,23$ соответственно. У 4 пациентов на 6 глазах до подбора ОКЛ была произведена профилактическая лазерная фотокоагуляция сетчатки по поводу ее разрывов. Анализ таблицы 1 показывает, что частота решетчатой дистрофии в неотобранной группе детей с прогрессирующей миопией слабой, средней и высокой степени к возрасту 10,9 года составила 7,7 %, изолированных разрывов сетчатки — 2,3 % (т. е. суммарная частота наиболее тяжелых форм ПВХРД равнялась 10 %).

В течение всего периода наблюдения отрицательная динамика в состоянии периферических отделов глазного дна отмечена у 16 больных: у 9 в 1-й группе и у 7 — во 2-й. У 9 пациентов (9,1 %) на 16 глазах (8,1 %) с исходно не осложненной миопией (1-я группа) появились различные формы ПВХРД: решетчатая дистрофия, потребовавшая профилактической лазеркоагуляции, на 2 глазах у одной пациентки 12 лет; очаговая ХРА на 3 глазах у 2 пациентов 16 лет (одного мальчика и одной девочки); дистрофия «белое без давления» на 10 глазах у 5 пациентов (2 мальчиков и 3 девочек) в возрасте от 13 до 18 лет. Таким образом, на фоне ношения ОК-линз ПВХРД развились в 9,1 % случаев (у 4 мальчиков и 5 девочек), в среднем к возрасту 15,2 года. Частота решетчатой дистрофии и разрывов сетчатки составила 1,0 и 1,0 % соответственно. Необходимо отметить, что исходный ГПП миопии у этих пациентов был выше, чем в целом по группе, а возраст в начале наблюдения — несколько ниже. Так, среднее исходное значение ГПП у 9 пациентов с развившимися в ходе наблюдения ПВХРД (подгруппа 1б) составило $1,02 \pm 0,10$ дптр, в целом по 1-й группе — $0,84 \pm 0,02$ дптр, в подгруппе 1а — $0,83 \pm 0,12$ дптр. Во 2-й группе ГПП в среднем равнялся $1,13 \pm 0,04$ дптр (табл. 2).

Во 2-й группе в течение прослеженного периода отрицательная динамика в состоянии периферических отделов глазного дна отмечена на 12 глазах (19,3 %) у 7 больных (22,6 %). Прогрессирование ПВХРД распределилось следующим образом. В 4 глазах 2 пациентов (девочка 13 лет и мальчик 14 лет) появились новые зоны решетчатой дистрофии. В 6 глазах у 4 больных (2 мальчиков и 2 девочки в возрасте 14–19 лет) сформировались новые разрывы и истончения в зоне решетчатой дистрофии. В 2 глазах юноши 18 лет возникли изолированные разрывы сетчатки. Появившиеся изменения потребовали проведения отграничительной лазерной коагуляции на 6 глазах 4 пациентов. Следует отметить, что из 12 глаз в 11 случаях имело место прогрессирование ранее имевшихся ПВХРД и только в одном — появление ПВХРД в глазу с ранее не осложненной миопией.

Таблица 2. Офтальмобиометрические параметры и годичный градиент прогрессирования при осложненной и неосложненной миопии

Группы больных	Количество		ГПП, дптр	В начале наблюдения		В конце наблюдения		Динамика	
	больных	глаз		ПЗО, мм	ПД, мм	ПЗО, мм	ПД, мм	ΔПЗО, мм	ΔПД, мм
Группа 1	В целом	99	198	$0,84 \pm 0,02$	$24,46 \pm 0,06^4$	$24,39 \pm 0,06^4$	$25,77 \pm 0,06^3$	0,50	1,38
	1а	90	182	$0,83 \pm 0,12$	$24,44 \pm 0,06^4$	$24,39 \pm 0,06^4$	$25,76 \pm 0,06^3$	0,50	1,37
	1б	9	16	$1,02 \pm 0,10$	$24,72 \pm 0,26$	$24,44 \pm 0,24$	$25,95 \pm 0,22^3$	0,53	1,51
Группа 2	В целом	31	62	$1,13 \pm 0,04$	$25,22 \pm 0,09^4$	$24,81 \pm 0,05^4$	$26,11 \pm 0,12^3$	0,49	1,30
	2а	24	50	$1,19 \pm 0,04$	$25,30 \pm 0,15^4$	$24,90 \pm 0,13^4$	$26,22 \pm 0,13^3$	0,50	1,32
	2б	7	12	$0,90 \pm 0,09$	$24,89 \pm 0,23$	$24,45 \pm 0,29$	$25,64 \pm 0,22^2$	0,47	1,19
Всего	130	260		$0,91 \pm 0,02$	$24,64 \pm 0,05$	$24,49 \pm 0,05$	$25,85 \pm 0,05^3$	0,50	1,36

¹ — отличие от исходных данных статистически достоверно, $p < 0,05$.

² — отличие от исходных данных статистически достоверно, $p < 0,01$.

³ — отличие от исходных данных статистически достоверно, $p < 0,001$.

⁴ — отличие исходных данных в соответствующих группах/подгруппах (Гр. 1–Гр. 2, 1а–2б) статистически достоверно, $p < 0,001$.

В контрольной группе за время наблюдения (в среднем к 15 годам) ПВХРД развились у 9 пациентов (30 %) на 14 глазах (23,3 %): «белое без давления» — у 6 пациентов (12 глаз), очаговая ХРА — у 2 пациентов (2 глаза), решетчатая дистрофия — у 3 на 4 глазах, изолированный разрыв сетчатки — у одного больного (один глаз), смешанные формы ПВХРД отмечались у 3 пациентов на 5 глазах. Таким образом, частота решетчатой дистрофии и разрывов сетчатки в контрольной группе составила 8,3 % (5 глаз) у 13,3 % (4 больных).

В ранее опубликованных работах нами была выявлена частота ПВХРД у пациентов с миопией средней и высокой степени к возрасту 15 лет, равная 25,6 %, в том числе решетчатой дистрофии и разрывов — 4,0 % [6]. В другом исследовании в неотобранной группе взрослых молодых пациентов со стационарной миопией частота ПВХРД в целом составила 55,6 %, а решетчатой дистрофии и разрывов сетчатки — 14,3 %. Частота последних в зависимости от степени миопии распределилась следующим образом: при слабой — 9,9 %, средней — 12,4 %, при высокой — 17,4 % [9].

Как уже упоминалось, в прогрессировании миопии и в развитии ПВХРД большая роль отводится биомеханическому фактору — ослаблению опорных свойств склеры, растяжению оболочек глаза [10]. В связи с этим представляет интерес сравнение эхиометрических параметров глаза и скорости прогрессирования миопии в группах с осложненным и неосложненным ее течением. Учитывая известную склонность ПВХРД к двусторонней локализации, можно прогнозировать развитие их на парных глазах у больных 2-й группы, во многом это лишь вопрос времени. Поэтому мы сочли целесообразным произвести сравнение биометрических параметров в данной группе исходя из общего числа глаз (62), а не числа глаз с ПВХРД (49).

Из представленных в таблице 2 сведений видно, что до начала использования ОКЛ глаза с неосложненной (1-я группа) и с осложненной ПВХРД миопией (2-я группа) различались в размерах. Длина ПЗО в группе 2 была в среднем на 0,76 мм больше, чем в группе 1 ($25,22 \pm 0,09$ и $24,46 \pm 0,06$ соответственно; различие достоверно, $p < 0,001$), а ПД — на 0,42 мм ($24,81 \pm 0,05$ и $24,39 \pm 0,06$ соответственно; различие достоверно, $p < 0,001$). Была соразмерна и разница в исходной степени миопии ($5,14 \pm 0,23$ и $3,86 \pm 0,11$ дптр соответственно; различие достоверно, $p < 0,01$), и величина ГПП ($1,13 \pm 0,04$ и $0,84 \pm 0,02$ дптр; различие достоверно, $p < 0,01$).

Обращает на себя внимание неравномерная динамика аксиальных и горизонтальных размеров глаз в течение 4,9 лет наблюдения. ПЗО увеличилась в среднем на 0,5 мм, что в диоптрийном выражении составляет 1,5 дптр за весь период и соответствует медленному прогрессированию близорукости: ГПП равно 0,31 дптр. Исходная величина ГПП равнялась по всей группе 0,91 дптр, т. е. темп прогрессирования

миопии на фоне ночной ортокератологии снизился в 3 раза. Однако ПД глаза увеличился за тот же период на 1,36 мм ($с\ 24,49 \pm 0,05$ до $25,85 \pm 0,05$; различие достоверно, $p < 0,001$). Эти данные полностью подтверждают предыдущие результаты наблюдения за пациентами с миопией, пользующимися ОКЛ [8].

Сравнение биометрических параметров в подгруппах 1а и 1б, т. е. при отсутствии и при наличии отрицательной динамики на периферии глазного дна, показало следующее. В подгруппе 1б исходные размеры глаза несколько превышали таковые в подгруппе 1а: ПЗО — на $0,28$ мм ($24,72 \pm 0,26$ и $24,44 \pm 0,06$ соответственно; различие недостоверно, $p > 0,05$); ПД практически не различался ($24,44 \pm 0,24$ и $24,39 \pm 0,06$; $p > 0,05$). Динамика длины ПЗО была недостоверно больше в подгруппе 1б: 1,51 и 1,37 мм соответственно ($p > 0,05$).

Аналогичное сравнение в подгруппах 2а и 2б выявило, на наш взгляд, парадоксальные результаты. В подгруппе 2б исходные размеры ПЗО и ПД были несколько ниже, чем в подгруппе 2а: ПЗО — на $0,41$ мм ($24,89 \pm 0,23$ и $25,30 \pm 0,15$ соответственно; $p > 0,05$), ПД — на $0,45$ мм ($24,45 \pm 0,29$ и $24,90 \pm 0,13$ мм соответственно; $p > 0,05$). Увеличение длины ПЗО в подгруппах 2а и 2б практически не различалось. В то же время динамика ПД, напротив, была незначительно ниже в подгруппе 2б по сравнению с 2а (1,19 и 1,33 мм соответственно; $p > 0,05$).

Таким образом, динамическое наблюдение за детьми с миопией, пользующимися ортокератологическими контактными линзами в ночном режиме, показало следующее. В течение 4,9 лет наблюдения возникновение ПВХРД в глазах с ранее не осложненной миопией отмечено у 9,1 % детей в 8,1 % глаз. В контрольной группе за тот же период наблюдения к аналогичному возрасту 15 лет ПВХРД развились у 30 % больных в 23,3 % глаз. У детей с исходно осложненной миопией прогрессирование ПВХРД, т. е. появление новых дистрофических зон и/или разрывов в старых зонах отмечено в 22,6 % случаев на 19,3 % глаз; в 6 глазах (9,8 %) у 4 больных (12,9 %) потребовалось проведение отграничительной лазерной фотокоагуляции. Ни в одном случае не отмечено возникновения отслойки сетчатки.

Анализ биометрических параметров выявил достоверно большие размеры ПЗО и ПД в глазах с осложненной ПВХРД миопией по сравнению с неосложненной. Достоверной разницы в росте ПЗО и ПД в глазах с отрицательной динамикой состояния глазного дна и без отрицательной динамики не обнаружено.

ВЫВОДЫ

1. У детей с прогрессирующей миопией слабой, средней и высокой степени (в среднем $4,17 \pm 0,11$ дптр) к возрасту в среднем $10,9 \pm 0,16$ года ПВХРД обнаруживаются в 18,8 % глаз у 23,8 % больных, в том числе решетчатая дистрофия и разрывы сетчатки — в 6,5 % глаз у 10 % больных.

2. Аксиальные и горизонтальные размеры глаз с ПВХРД достоверно больше, чем при неосложненной миопии.

3. Подтверждена неравномерная динамика биометрических параметров глаза на фоне ОКЛ: увеличение ПД в 2,7 раза превышает рост ПЗО: 1,36 и 0,5 мм соответственно.

4. Использование ОКЛ в ночном режиме не оказывает отрицательного влияния на состояние глазного дна у детей с миопией. Появление ПВХРД отмечено в 8,1 % глаз у 9,1 % больных, в контрольной группе — в 23,3 % глаз у 30 % больных, по данным литературы, у больных того же возраста — в 25,6 % глаз.

5. Прогрессирование дистрофического процесса в глазах с ПВХРД на фоне ночной ортокератологии отмечено в 19,3 % случаев, из них в 9,7 % потребовалось проведение профилактической лазерной фотокоагуляции.

6. Динамическое наблюдение за пациентами, использующими ОКЛ, регулярные, 2 раза в год, осмотры периферических отделов глазного дна в условиях медикаментозного мидриаза, своевременное выявление ПВХРД и проведение при показаниях профилактической лазеркоагуляции позволяют предотвратить возникновение отслойки сетчатки у детей и подростков с прогрессирующей близорукостью.

Литература

1. Захарова Г.Ю. Клинико-генетическое исследование периферических витреохориоретинальных дистрофий: Автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 1983.
2. Byer N.E. Long-term natural history of lattice degeneration of the retina. Ophthalmology. 1989; 96: 1396–1401.
3. Hyams S.W., Neumann E. Peripheral retina in myopia with particular reference to retinal breaks. Brit. J. Ophthalmol 1969; 53(3): 300–6.
4. Curtin B.J. The Myopias: Basic science and clinical management. Philadelphia: Harper and Row. 1985; 495.
5. Тарутта Е.П., Саксонова Е.О. Состояние периферических отделов глазного дна при высокой прогрессирующей близорукости. Вестник офтальмологии 1991; 1: 54–8.
6. Тарутта Е.П., Максимова М.В., Кружкова Г.В., Ходжабеян Н.В., Маркосян Г.А. Акустическая плотность склеры как фактор прогноза развития периферических витреохориоретинальных дистрофий при миопии: результаты 10-летнего динамического наблюдения. Вестник офтальмологии. 2013; 1: 16–20.
7. Hosaka A. Permeability of the blood-retinal barrier in myopia. An analysis employing vitreous fluorophotometry and computer simulation. Acta Ophthalmol Suppl 1988; 185: 95–9.
8. Толорая Р.Р. Исследование эффективности и безопасности ночных ортокератологических контактных линз в лечении прогрессирующей близорукости: Автореф. дис... канд. мед. наук. М.: 2010.
9. Тарутта Е.П., Ларина Т.Ю., Ходжабеян Н.В., Смирнова Т.С., Ахмеджанова Е.В. Отдаленные результаты фоторефракционной кератэктомии при помощи эксимерного лазера MEL-60. Вестник офтальмологии 2004; 5: 35–7.
10. Тарутта Е.П., Кушнаревич Н.Ю., Иомдина Е.Н. Прогнозирование осложненного течения миопии у детей. Вестник офтальмологии. 2004; 3: 19–22.

The emergence and development of peripheral vitreochorioretinal dystrophies in myopic children wearing orthokeratological lenses

E.P. Tarutta, M.V. Epishina, S.V. Milash, E.V. Viadro, G.V. Kruzhkova

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

For the first time, we traced changes in the state of peripheral sections of the fundus in 130 children aged 7–15 (averagely 10.9 ± 0.16 years) with progressive myopia from 1.5 to 6.5 D (averagely 4.17 ± 0.11 D) who use orthokeratology contact lenses (OCL) overnight. Peripheral vitreochorioretinal dystrophies (PVCRD) were detected in 49 eyes (18.8%) of 31 patients (23.8%). The control group consisted of 30 similarly aged children (mean age 10.8 ± 0.29 years) with progressive myopia (averagely 4.24 ± 0.26 D), who did not use OCL. In the control group, changes in the fundus were absent or limited to myopic temporal cones of the optic disc sized no more than 1/3 of disc diameter. The follow-up was 3 to 7 years (averagely 4.9 ± 0.8 years). The emergence of PVCRD in the eyes of the main group of children with initially uncomplicated myopia was noted in 8.1 % of cases, the progression of already existing PVCRD was observed in 19.3 % of cases. 9.7 % of cases received preventive laser photocoagulation. In the control group, PVCRD developed in 23.3 % of cases. The comparison with the control group and literary data bring us to the conclusion that overnight OCL wearing has no negative effect on the status of the fundus in myopic children.

Keywords: myopia, peripheral vitreochorioretinal dystrophies, orthokeratology.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:50–55

References

1. *Zakharova G.Yu.* Clinical and genetic study of peripheral vitreochorioretinal degenerations: Synopsis of dissertation for candidate of med. science. Moscow. 1983 (in Russian).
2. *Byer N.E.* Long-term natural history of lattice degeneration of the retina. *Ophthalmology* 1989; 96: 1396–1401.
3. *Hyams S.W., Neumann E.* Peripheral retina in myopia with particular reference to retinal breaks. *Brit. J. Ophthalmol* 1969; 53(3): 300–6.
4. *Curtin B.J.* The Myopias: Basic science and clinical management. Philadelphia: Harper and Row. 1985; 495.
5. *Tarutta E.P., Saksonova E.O.* Condition of peripheral areas of the eye fundus in high progressive myopia. *Vestnik oftalmol* 1991; 1: 54–8 (in Russian).
6. *Tarutta E.P., Maximova M.V., Krouzhkova G.V., Khodjabekyan N.V., Markosyan G.A.* Acoustic density of the sclera as a prognostic factor of peripheral vitreochorioretinal dystrophies in myopia: results of 10-years follow-up. *Vestnik oftalmol.* 2013; 1: 16–20 (in Russian).
7. *Hosaka A.* Permeability of the blood-retinal barrier in myopia. An analysis employing vitreous fluorophotometry and computer simulation. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1988; 185: 95–9.
8. *Toloraya R.R.* Research of effectiveness and safety of ortho-keratological contact lenses in high progressive myopia's treatment: Synopsis of dissertation for candidate of med. science. Moscow; 2010 (in Russian).
9. *Tarutta E.P., Larina T.Yu., Khodjabekyan N.V., Smirnova T.S., Akhmedzhanova E.V.* Late results of photorefractive keratectomy using eximer laser MEL-60. *Vestnik oftalmol.* 2004; 5: 35–7.
10. *Tarutta E.P., Kushnarevich N.Yu., Iomdina E.N.* Prediction of complicated progress of children's myopia. *Vestnik oftalmol* 2004; 3: 19–22.

НЕКОТОРЫЕ ПОВЕРХНОСТИ НУЖДАЮТСЯ В ЗАЩИТЕ

Глазная поверхность – одна из них.

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

Систейн®



№ ФСЗ 2009/03787
от 18 марта 2009

№ ФСЗ 2009/05172
от 24 сентября 2009

№ ФСЗ 2012/13526
от 27 декабря 2012

№ ФСЗ 2011/10489
от 8 сентября 2011

№ ФСЗ 2012/11762
от 20 марта 2012

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

Больше, чем просто защита

Alcon®

Май 2014, RUS14SYSF007
Реклама

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

Palladium-103 Plaque Radiation Therapy for Small Versus Large Uveal Melanoma: 10-Year Experience

Paul T. Finger, Ekaterina A. Semenova

The New York Eye Cancer Center, New York, NY, USA, 10065

Our study shows that palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy can be used as an eye and vision preserving treatment for almost all uveal melanomas (UM). Both tumor local control and eye retention rate was 98.9 % for the “small UM” group versus 91.5 % local control and 89.4 % eye retention for the “large UM” group. However, patients with small UM had an overall better prognosis. Ophthalmic plaque radiation therapy for relatively large T3 or T4 melanomas was associated with more tumor and radiation associated complications than treatment of the smaller T1 tumors.

Prior to each patient’s treatment decision, the known incidence of radiation cataract (up to 36 %), maculopathy (66 %) and optic neuropathy (51 %) were discussed with each patient. That said, if possible, all patients chose to keep their eye. Our exclusion criteria for brachytherapy included: tumors with gross (T4e or > 5 mm) extraocular extension, blind painful eyes and those with no light perception vision.

Keywords: uveal melanoma; brachytherapy; local control; complications; survival.

Russian Ophthalmological Journal 2014; 3:57–64

Ophthalmic plaque brachytherapy is the most widely used eye and vision-sparing treatment for uveal melanoma (UM) [1]. It was first used to treat selected tumors of the choroid, but have expanded over the years allowing treatment of iris, ciliary body and juxtapapillary melanomas [2, 3]. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) found no survival advantage related to enucleation versus iodine-125 plaque brachytherapy for medium sized choroidal melanomas [4, 5]. A Russian study also found no difference in survival when comparing ruthenium-106 brachytherapy and enucleation [6].

COMS multivariate analysis of treatment, patient and tumor specific factors revealed that increased melanoma-related mortality was most closely correlated to largest tumor diameter and increased patient age [4]. More recently, members of the Ophthalmic Oncology Task Force of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) retrospectively reviewed 7369 cases of uveal melanoma [7]. They concluded that uveal melanoma size could be used to create a tumor-size “T” based staging system to predict metastasis [8, 9]. However, size alone may not be the only predictor. Recent research on genetic factors (e.g., monosomy 3, RNA-profiling) have also been used to predict metastatic potential [10–12]. Therefore, the

published literature suggests that both small choroidal melanomas have the ability to metastasize and that larger tumor size is related to increasing metastatic potential [7].

This study compares local control, complications and metastasis of small versus large uveal melanomas. Though our treatment was restricted to the use of palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy, our findings can be generalized in the setting of similar local control rates and radiation doses to normal ocular structures.

PURPOSE of the current study is to compare outcomes after palladium-103 (^{103}Pd) brachytherapy for small versus large uveal melanomas.

MATERIALS AND METHODS

This study adhered to the Declaration of Helsinki and Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996. We obtained approval from The New York Eye Cancer Center Internal Review Board to perform a retrospective chart review of ophthalmic plaque brachytherapy for uveal melanomas treated in The New York Eye Cancer Center and affiliated hospitals within the period of 2002–2012 with follow-up of 6 or more months.

Ninety-one patients with T1 tumors were included into the group of “small UM” group and 47 patients with

T3 and T4 tumors made the “large UM” group. The groups were compared for local control, eye retention rate, complications, visual acuity and melanoma-related mortality. All melanomas were staged according to the 7th edition AJCC uveal melanoma staging system [13].

All patients underwent initial diagnostic and follow-up ophthalmic examinations including best-corrected visual acuity, Goldmann tonometry, slit-lamp examination, ophthalmoscopy and fundus photography. All tumors were localized and measured with 20 MHz B-scan and/or 35 MHz high-frequency ultrasound imaging (ultrasound biomicroscopy). This included evaluations for secondary retinal detachment and extrascleral extension. Fluorescein angiography (FA) was employed to evaluate for intrinsic tumor vascularity, focal fluorescence, neovascularization, subretinal fluid, retinal and optic disc edema. Optical coherence tomography (OCT) was found more sensitive for discovery of intraretinal and subretinal fluid. Fundus autofluorescent imaging (FAF) was particularly helpful to evaluate the presence of orange pigment lipofuscin, retinal pigment epithelial disease secondary and exudative retinal detachment [14].

All patients were informed of the risks and potential benefits related to observation, radiation therapy (plaque or proton beam), surgical excision and enucleation surgery. This included discussing the potential risks associated with extrascleral extension with the 2 affected patients from the large UM group [15]. Each patient was made aware that there was no known survival advantage associated with removal of the eye [4]. Thus, all patients in this study refused enucleation and were informed of the known risks related to eye-sparing treatment of larger choroidal melanomas [16].

Pretreatment radiographic metastatic surveys (initial whole-body 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging or contrast enhanced chest and abdominal radiographic imaging [CT or magnetic resonance imaging (MRI)] were performed [17]. Follow-up examinations were repeated every 6 months for the first 3 years, every year thereafter and were typically limited to radiographic abdominal imaging [18].

Radionuclide selection. Preoperative comparative dosimetry (palladium – 103 versus iodine-125, ^{125}I) was performed for all uveal melanoma patients [19]. Utilizing the same prescription dose to the tumor apex, dose differences to normal ocular structures (fovea, optic disk, lens, opposite retina) were calculated by two medical physicists. According to this data, use of ^{103}Pd isotope was associated with decreased doses to normal eye structures for T1 and T3 tumors. As for larger T4 tumors, radiation doses to the fovea and optic disk were noted to be higher with ^{103}Pd , however dose to the opposite eye wall (and organ dose) remained significantly lower. When the macula and optic disc dose far exceeded thresholds known to cause radiation maculopathy and optic neuropathy, the ^{103}Pd source was used to reduce the opposite eye wall and thus organ dose.

Radiation dosimetry. In this study we primarily used round gold COMS-type plaques. In treatment of peri- and juxtapapillary melanomas, as reasonable prior to 2005 we used 4 mm notched plaques (15 patients). After 2005 “Finger” type slotted plaques were available to treat tumors (4 patients) even closer to or surrounding the optic disc [20]. The dose to the tumor and critical normal ocular structures were calculated by certified two medical physicists [21]. The dose gradient for large intraocular tumors was previously described [1, 22]. In general, due to the higher mean dose to volume associated with treatment of larger tumors, a reduced apex dose was typically applied. However, careful attention was made to keep the minimum dose greater than 50 Gy. In this series, the mean apical radiation dose for small tumors was 82.3 Gy (range 70–102) and for the larger subset was 68.9 Gy (range 49.0–87.2) (Table 1).

Plaque surgery. Radiation was typically delivered for 7 consecutive days [21]. Select rectus and oblique ocular muscles were temporarily repositioned to improve exposure to radiation. In this series, no patient required temporary displacement of more than 2 rectus and 1 oblique muscle [23]. At the end of treatment plaque was removed and the extraocular muscles returned their native positions. Four patients were given intravitreal bevacizumab injections (Genentech, South San Francisco, California, USA) at the time of plaque removal to treat tumor-associated macular retinal detachments. Intravitreal bevacizumab combined with plaque brachytherapy reduces melanoma tumor volume and enhances resolution of exudative detachment [24].

After 2006, when tumor extended into the anterior segment, plaques were placed on the cornea and sutured to the adjacent sclera. In these cases, fresh-frozen amniotic membrane grafts (Bio-Tissue, Miami, Florida, USA) were used as a buffer for the cornea [25, 26].

Statistical analysis. Data were summarized as minimum, maximum and mean/median for the following variables: patients age, observation period, tumor dimensions, radiation dosage and visual acuity. Comparative analysis was performed by using the Mann-Whitney U test, p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Kaplan-Meier estimate was performed for analysis of melanoma-specific survival. Statistical analysis was done using STATISTICA (Tulsa, Oklahoma, USA).

RESULTS

Pretreatment patient and tumor characteristics. One hundred thirty seven patients were included into the study. Of them, 65 were male (47%), age ranged from 24 to 89 years (mean 64 years). Patients were separated into 2 groups according to the tumor size (Table 1). The group of small UM included 91 patients with AJCC T1 tumors. In this group, 30 patients were first defined as suspicious choroidal nevi and observed for change (2 months–16 years) prior to treatment. The group of large UM included 47 patients with AJCC T3 (38 patients) and T4 (9 patients). Tumors size and location, as well radiation doses to tumor apex

Table 1. Patients and tumor characteristics

PARAMETERS	SMALL UM*	LARGE UM
DEMOGRAPHICS:		
Male/Female (%)	46 male, 45 female	19 male, 28 female
Age (mean)	24–89 (63 years)	31–89 (65 years)
TUMOR LOCATION:		
Choroid	100% (subfoveal n=16, juxtapapillary n=6)	53 % (n=25/47) (central location n=6)
Ciliochoroidal	--	
Iris, ciliary body and choroid	--	43 % (n=20/47) 4 % (n=2/47)
TUMOR SIZE (mm):		
Thickness	1.5 to 2.5 (mean 2.2, CI 2.1–2.3)	3.8–12.3 (mean 8.6, CI 8.0–9.2)
Maximal diameter	5.5–10.0 (mean 8.4, CI 8.2–8.7)	12.1–19.9 (mean 15.8, CI 15.3–16.4)
Tumor stage, AJCC**	T1 n=91	T3 n=38 T4 n=9
RADIATION DOSE (Gy***):		
Dose to tumor apex	70.0–102 Gy (mean 82.3, CI 81.3–83.3)	49.0–87.2 (mean 68.9, CI 65.6–72.2)
Mean dose to the tumor	1.8–218.3 Gy (mean 47.1, CI 36.0–58.2)	116.5–382.8 (mean 251.4, CI 232.5–270.4)
Dose to macula (fovea)	1.8–218.3 Gy (mean 47.1, CI 36.0–58.2)	9.1–545.2 (mean 61.1, CI 32.7–89.5)
Dose to optic disk	1.8–218.3 Gy (mean 39.0, CI 30.0–48.1)	7.4–257.0 (mean 47.8, CI 34.1–61.5)
Dose to lens	1.0–34.4 Gy (mean 5.6, CI 4.5–6.7)	11.8–117.2 (mean 43.4, CI 33.5–53.3)
Follow-up, months	8–122 (mean 54 months)	6 to 125 (mean 47 months)

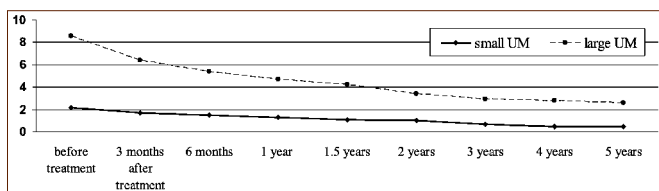
Note. *UM – uveal melanoma; **AJCC – American Joint Committee on Cancer; ***Gy – Grey, 1Gy=100 Rad.

and anatomically important ocular structures are shown in the Table 1. No patients in this series had detectable metastatic uveal melanoma prior to plaque brachytherapy.

Post treatment findings. The total observation period after treatment was 6–127 months (mean 53 months).

Tumor regression. Mean tumor thickness (over time) demonstrated a gradual regression, even beyond 3 years after irradiation (Figure 1).

Local control. Tumor local control was 98.9 % for the “small UM” group as compared to 91.5 % for the “large UM” group ($p < 0.05$) (Table 2).

**Fig. 1.** Mean tumor thickness regression, mm.**Table 2.** Results of palladium-103 brachytherapy of small and large uveal melanomas

RESULT	SMALL UM*	LARGE UM
Local control**	98.9 % (n=90/91)	91.5 % (n=43/47)
Eye preservation**	98.9 % (n=90/91)	89.4 % (n=42/47)
Metastatic disease***	1.1 % n=1/91	31.9 % Overall n=15/47 T3 n=11/38 T4 n=4/9

Note. *UM – uveal melanoma; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.001$.

Small UM group: the one patient with T1-staged tumor that failed treatment had a juxtapapillary melanoma. It was found to be resistant to radiation, recurred within 12 months of his initial plaque and was retreated with brachytherapy. Despite high-dose retreatment, the tumor continued to grow and the eye was enucleated. Histopathology in this case revealed a mixed cell type melanoma.

Large UM group: four of 47 patients had failure of local control in this group. One tumor was successfully retreated with radioactive plaque brachytherapy and 3 eyes were enucleated 1.5, 4 and 8.5 years after initial treatment. In these cases, the radiation dose to the tumor apex was 72.6, 75, 75 and 50.2 Gy. Neither radiation dose to the tumor apex or mean dose to the tumor were correlated to failure of local control ($p = 0.78$, $p = 0.38$ respectively).

Brachytherapy complications.

Forty-four patients (48.4 %) with small UM and 4 patients (9 %) with

large UM exhibited no complications, maintaining or improving their initial visual acuity after the treatment (Figure 2). The most common brachytherapy-related complications were radiation maculopathy (RM) and radiation optic neuropathy (RON) that developed in 47.3 and 19.8 % of small UM group and 66.0 and 51.1 % of the “large UM” group respectively (Table 3).

Radiation vasculopathy was typically characterized by chorioretinal or optic nerve extravascular transudation followed by late ischemia (Figure 3). For example, early RM and RON were seen as retinal or optic disc edema with hemorrhages and exudates. Cotton wool spots, capillary drop out and large vessel closures (ghost vessels) were best seen on FA. OCT showed intraretinal fluid and early loss or shallowing of the optic disc cup [27]. It is important to note that RM or RON developed at a mean 26 months (range 9–72) after brachytherapy in patients with small tumors and at an earlier mean 15 months (range 2–36) in patients with large melanomas. This finding re-affirms that intraocular radiation vasculopathy is dose dependent [28].

After 2006, patients who developed radiation vasculopathy were treated with periodic intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) injections [3, 28, 29]. Therapy was typically started as 2 to 3 monthly intravitreal injections followed by extending to 4–8 week intervals (depending on the response to treatment). Twenty-one patients with small melanoma and 13 patients with large melanoma were treated with anti-VEGF

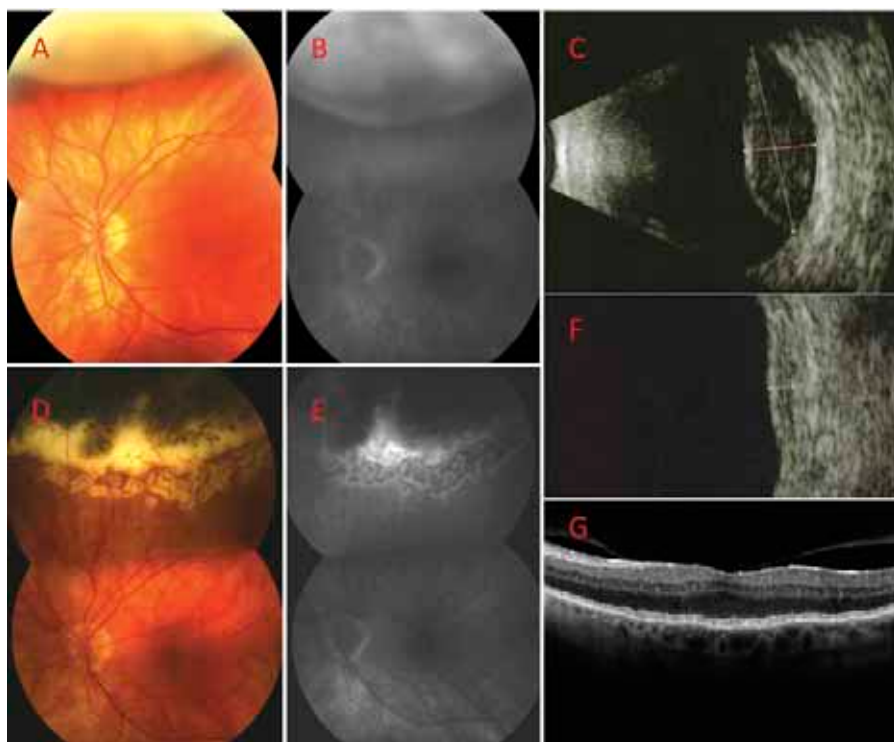


Fig. 2. Fundus photography (A), fluorescein angiography (B) and B-scan ultrasonography (C) before treatment. Tumor thickness of 7.1 mm, largest basal diameter of 19.2 mm corresponds to AJCC T4 staged choroidal melanoma. Visual acuity before the treatment 20/25. Fundus photography (D), fluorescein angiography (E), B-scan ultrasonography (F) and OCT (G) 5 years after palladium-103 brachytherapy. There are no signs of radiation retinopathy or radiation optic neuropathy and the OCT shows vitreous traction. There is a residual tumor thickness of 1.2 mm and a visual acuity of 20/25. Patient is clinically free of metastatic disease.

Table 3. Palladium-103 brachytherapy complications

COMPLICATIONS	SMALL UM*	LARGE UM
None	48.4 % (n = 44/91)	9 % (n = 4/47)
Synechiae (posterior and anterior)	None	17 % (n = 8/47)
Iris neovascularization	None	19 % (n = 9/47)
Secondary glaucoma	None	17 % (n = 8/47)
Cataract	None	36 % (n = 16/44 phakic eyes)
Radiation maculopathy Radiation dose to the fovea, Gy**	47.3 % (n = 43/91) mean of 76.5 Gy (range 55.5 to 218.3)	66 % (n = 31/47) mean 49.8 Gy (range 14.5 to 545.2)
Radiation optic neuropathy Radiation dose to the optic disc, Gy	19.8 % (n = 18/91) mean 86.9 Gy (range 54.2 to 219)	51 % (n = 24/47) mean 63.3 Gy (range 14.0 to 257.0)
Vitritis	None	4 % (n = 2/47)
Vitreous hemorrhage	None	13 % (n = 6/47)
Persistent retinal detachment	None	30 % (n = 14/47)
Scleral necrosis	None	4 % (n = 2/47)

Note. *UM – uveal melanoma; **Gy – Grey (1 Grey = 100 Rad).

Table 4. Visual acuity results after palladium-103 brachytherapy

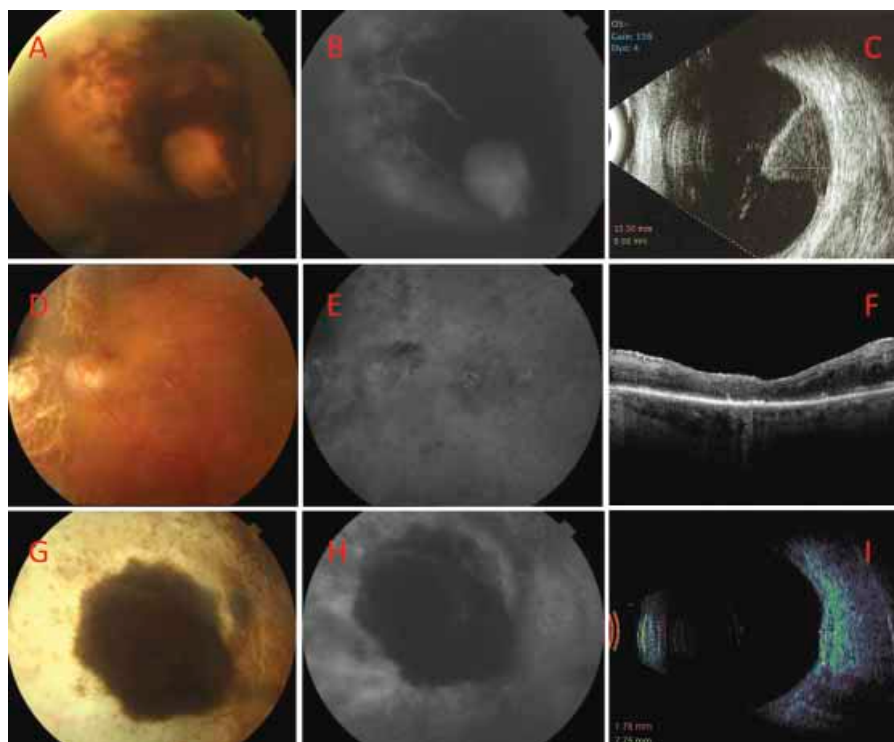
VISUAL ACUITY	SMALL UM	LARGE UM
PRE-TREATMENT		
Mean (range) VA** ≥20/200, %	20/40 (20/12.5–20/400) 96.7 %	20/50 (20/12.5–HM) 68.8 %
POST-TREATMENT		
Mean (range) VA ≥20/200	20/80 (20/10–LP) 90.1 %	20/100 (20/20–NLP) 54.2 %
VA improved	20.9 % (n = 19/91)	19 % (n = 9/47)
VA unchanged	44 % (n = 40/91)	15 % (n = 7/47)
VA decreased	38.5 % (n = 32/91)	66 % (n = 31/47)
Anti-VEGF*** therapy	n = 21 7 patients: improved VA 10 patients: maintained VA 4 patients: decreased VA	n = 13 3 patients: improved VA 4 patients: maintained VA 6 patients: decreased VA

Note. *UM – uveal melanoma; **VA – visual acuity; ***VEGF – vascular endothelial growth factor.

therapy (Table 4). Of them, (n = 24/34) most patients improved with anti-VEGF treatment (10 patients improved their visual acuity and 14 patients maintained same vision). Ten patients, however, continued to progress with exudative vasculopathy and vision deterioration. In contrast, all patients who developed RM or RON prior to 2006 and were not treated with the anti-VEGF therapy, suffered a gradual decrease in visual acuity.

The other brachytherapy complications that developed only after treatment of large UM included anterior and posterior synechiae formation, iris neovascularization and secondary neovascular glaucoma (8 eyes, 17 %), radiation cataract (36 % of phakic eyes), vitritis (“toxic tumor syndrome), vitreous hemorrhage, persistent retinal detachment and post-radiation scleral melting (Table 3). Forty-five patients with large UM had exudative retinal detachments prior to treatment. Of those, 14 retinal detachments significantly affected visual acuity outcomes. For example, 8 of 14 patients with persistent retinal detachments lost more than 3 lines of visual acuity. Scleral

Fig. 3. Fundus photography (A), fluorescein angiography (B) and B-scan ultrasonography (C) before treatment. Tumor thickness of 8.7 mm, largest basal diameter of 13.4 mm corresponds to a AJCC T3 staged choroidal melanoma. Vitreous hemorrhage. Visual acuity before the treatment finger counting from 2 feet. Fundus photography (D, G), fluorescein angiography (E, H), OCT (F) and B-scan ultrasonography (I) 8 years after palladium-103 brachytherapy. There are signs of radiation optic neuropathy (optic disc pallor and small hemorrhage), fovea scarring. Status post multiple periodic intravitreal anti-VEGF injections, the visual acuity is 20/200. The patient is clinically free of metastatic disease.



melting developed in 2 eyes (4 %) 17 and 31 months after irradiation and was associated with scleral doses of 463 and 633 Gy. None of the aforementioned secondary retinal detachments nor scleromalacia were observed after treatment of small uveal melanomas. In addition, there were no radiation-related complications associated with surgical repair of radiation cataracts.

Eye preservation. Risk factors for secondary enucleation were tumor recurrence and brachytherapy complications (e.i. intractable secondary glaucoma). Eye retention rate was 98.9 % for the small UM group versus 89.4 % for the large UM group ($p < 0.05$).

Small UM group: one eye was enucleated for tumor recurrence 6 years after initial brachytherapy. No eyes with small UM were enucleated because of brachytherapy complications.

Large UM group: in this series, 3 patients with large UM were enucleated for tumor recurrence. Additional 8 patients developed secondary glaucoma. Of those, enucleation was performed in 2 cases (12 and 48 months after brachytherapy) for blind and painful eyes. The other 6 patients were controlled with ocular antihypertensive therapy.

Visual acuity. Prior to treatment 96.7 % patients with small UM and 68 % of patients with large UM had visual acuities of 20/200 or better. Final vision at the date of the last examination improved in 20.9 % of patients with small tumors. In contrast, for large UM 19 % improved, 44% remained unchanged and 15 % decreased (Table 4).

Visual acuity of 20/200 or better was preserved in 90.1 % of patients with small UM and 53 % with large tumors. Mean final visual acuity for small melanoma group was 20/80 versus 20/100 for the group with the larger tumors.

Overall, patients with higher mean radiation dose to the tumor and critical normal ocular structures (lens, fovea and optic nerve) had a greater chance of developing treatment-related complications with resultant loss of vision.

Metastatic disease. Metastatic melanoma developed in 1.1 % of patients with small tumors versus 31.9 % of patients with large tumors ($p < 0.001$). Kaplan-Meier estimate of melanoma disease-specific survival is shown on the Figure 4. This finding supports consensus that tumor size can be used to predict metastatic risk [4, 6, 7, 30, 31].

Small UM group: the one patient with tumor recurrence developed metastatic liver disease in this group 6 years after primary treatment (3.5 years after enucleation). Two additional patients died due to metastatic disease from other non-ocular cancers (lung and ovarian). The remaining 88 patients are free of detectable metastasis within mean 54 months of observation.

Large UM group: 15 patients (31.9 %) developed metastatic disease in this group. Consistent with the AJCC staging system, 4 of 9 (44 %) of T4 larger-sized tumors developed metastatic melanoma in contrast to 29 % ($n = 11/38$) of the relatively smaller T3 tumors ($p = 0.53$). One patient died of breast cancer and one from a cerebral vascular accident. There was no evidence of metastasis in the remaining 30 patients (63.8 %) for a median 53 months of observation. Kaplan-Meier estimate for melanoma-specific death 5 years after diagnosis is 51 % for T4 and 28 % for T3-sized tumors (Figure 4).

DISCUSSION

Plaque brachytherapy was performed on small and larger uveal melanomas. In our study we found that patients treated for small tumors have better outcome in

terms of local control, visual acuity and disease-specific survival. We found that these differences were due to several factors. Clearly patients with large melanomas had more serious synchronous retinal problems and worse visual acuities at the time of initial diagnosis. For example, in our series, 45 of 47 (95.7 %) patients with large melanomas had large pre-existing retinal detachment in inferior quadrant. In contrast, only 1 of 91 (1.1 %) patients with small melanoma had inferior quadrant retinal detachment at the time of diagnosis ($p < 0.001$). Thus, patients with large tumors with large exudative retinal detachments are more likely to experience serous maculopathy. In our series, 7 of 47 (14 %) patients with large melanoma

and only 6 of 91 patients (6.6 %) with small melanomas had tumor-related subretinal fluid in the macula prior to surgery ($p = 0.15$).

Eyes with large melanomas receive much higher radiation doses. This leads to more brachytherapy-related complications, such as maculopathy, optic neuropathy, neovascular glaucoma and cataract [32, 33]. For example, in our series, lower mean radiation dose to the macula and optic disc lead, however, to faster development of RM and RON in large UM group (mean 15 months for large UM group versus mean 26 months for small UM group). Intravitreal anti-VEGF injections have promising results in treatment of radiation-related vasculopathy and help to improve or stabilize visual acuity in most patients (Figure 5) [28, 29, 34, 35].

Further, the large volume of dying tumor is a challenge for the eye. Secondary vitritis (“toxic tumor syndrome”) and vitreous hemorrhage complicate tumor dissolution. Thus, we have found that informed consent is more complex for patients with large uveal melanomas in that the prognosis for vision preservation is guarded. However, we also found that almost all patients prefer to keep the eye even if it is likely to lose functional vision.

In our series, brachytherapy has a very high rate of local control and eye preservation. Specifically, in treatment of small uveal melanomas 98.9 % of tumors were controlled and retained their eye. In contrast, the local control rate after treatment of large uveal melanomas was 91.5 % with an eye preservation rate of 89.4 %. Our findings suggest that patients with small melanomas have better prognosis for both local control and metastasis free survival. Conversely, increasing tumor size appears to reduce eye retention and local control rates as well as metastatic risk. Clearly, patients must be so counseled.

The 2014 American Brachytherapy Society Ophthalmic Oncology Task Group consensus guidelines for plaque brachytherapy for uveal melanoma and retinoblastoma were created by a group of 46 radiation oncologists, medical physicists, and ophthalmologists from 10 countries (including Russia) [21]. These guidelines present their collective experience and knowledge of the literature. That said, ABS contraindications for brachytherapy include tumors with gross (>5 mm) extraocular extension, basal diameters that exceed the limits of brachytherapy, blind painful eyes, and those with no light perception vision are not suitable for plaque therapy. Thus almost all patients with uveal melanoma can be offered sight, eye and life saving treatment.

CONCLUSION

Palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy can be used as an eye and vision preserving treatment for almost all uveal melanomas. However, patients with small uveal melanomas have overall better prognosis.

References

1. Finger P.T. Radiation therapy for choroidal melanoma. Survey of ophthalmology 1997; 42(3):215–32.

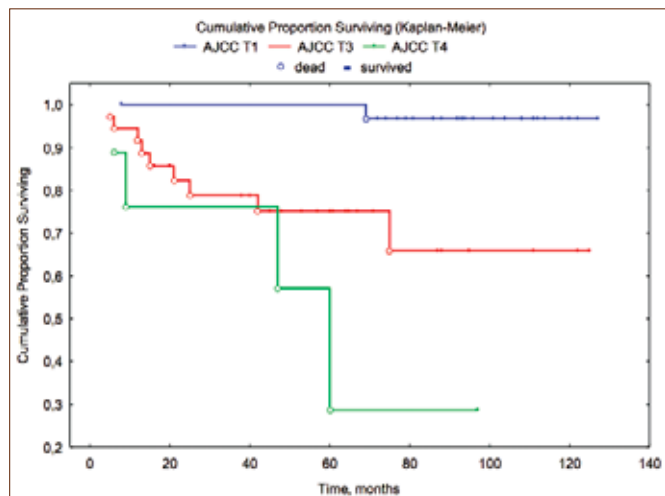


Fig. 4. Disease-specific survival for the American Joint Committee on Cancer (AJCC) T1, T3 and T4 uveal melanomas.

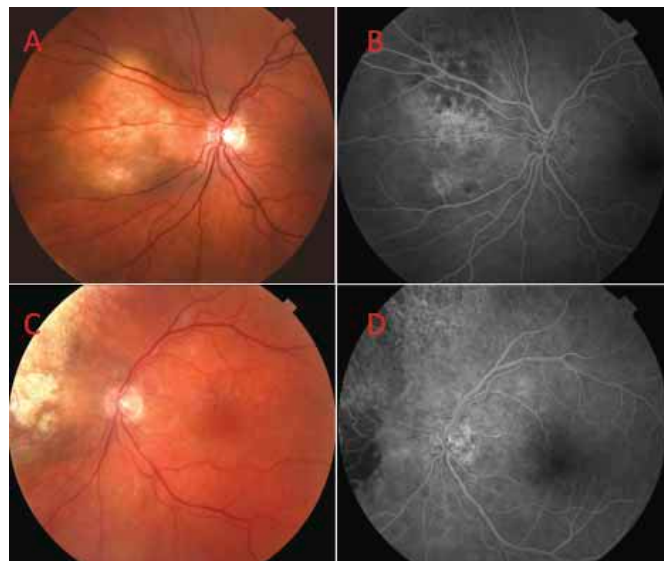


Fig. 5. Fundus photography (A) and fluorescein angiography (B) show small AJCC T1 juxtapapillary choroidal melanoma. Visual acuity before treatment is 20/16. Fundus photography (C) and fluorescein angiography (D) 5 years after Finger's-slotted palladium-103 brachytherapy. There are signs of suppressed radiation optic neuropathy and radiation maculopathy. In that this patient receives monthly intravitreal anti-VEGF injections and the visual acuity remains at 20/16.

2. *Finger P.T.* Plaque radiation therapy for malignant melanoma of the iris and ciliary body. *American journal of ophthalmology* 2001; 132(3):328–35.
3. *Finger P.T.* Finger's "slotted" eye plaque for radiation therapy: treatment of juxtapapillary and circumpapillary intraocular tumours. *The British Journal of Ophthalmology* 2007; 91(7):891–4.
4. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Archives of ophthalmology* 2006; 124(12):1684–93.
5. *Diener-West M., Earle J.D., Fine S.L., Hawkins B.S., Moy C.S., Reynolds S.M., et al.* The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Archives of ophthalmology* 2001; 119(7):969–82.
6. *Shirina T.V.* Long-term vital prognosis in uveal melanoma after treatment. Synopsis of the dissertation for the degree of candidate of medical science. Moscow; 2013. (In Russian).
7. *Kivela T., Kujala E.* Prognostication in eye cancer: the latest tumor, node, metastasis classification and beyond. *Eye* 2013; 27(2): 243–52.
8. *Mellen P.L., Morton S.J., Shields C.L.* American joint committee on cancer staging of uveal melanoma. *Oman Journal of Ophthalmology* 2013 May; 6(2):116–8. PubMed PMID: 24082672. Pubmed Central PMCID: 3779409.
9. *Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., Fulco E., Alarcon C., Shields J.A.* American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology* 2013; 120(10):2066–71.
10. *Lane A.M., Egan K.M., Kim I.K., Gragoudas E.S.* Mortality after diagnosis of small melanocytic lesions of the choroid. *Archives of Ophthalmology* 2010; 128(8):996–1000.
11. *Ghassemi F., Shields C.L., Materin M.A., Shields J.A.* Small choroidal melanoma with monosomy 3. *Middle East African Journal of Ophthalmology* 2010; 17(3):268–9.
12. *Harbour J.W., Wilson D., Finger P.T., Worley L.A., Onken M.D.* Gene expressing profiling of iris melanomas. *Ophthalmology* 2013; 120(1):213. e1–3. doi: 10.1016/j.optha.2012.08.016
13. The AJCC-UICC Ophthalmic Oncology Task Force. Part X: Ophthalmic Sites. In: Edge S.E., Byrd D.R., Carducci M.A., Compton C.A., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Edition. New York, London: Springer; 2009. p. 547–9.
14. *Chin K., Finger P.T.* Autofluorescence characteristics of suspicious choroidal nevi. *Optometry* 2009; 80(3):126–30.
15. *Finger P.T., Tena L.B., Semenova E., Aridgides P., Choi W.H.* Extracapsular extension of choroidal melanoma: Post-enucleation high-dose-rate interstitial brachytherapy of the orbit. *Brachytherapy* 2014 May-Jun; 13(3):275–80.
16. *Semenova E., Finger P.T.* Palladium-103 plaque radiation therapy for American Joint Committee on cancer T3- and T4-staged choroidal melanomas. *JAMA Ophthalmology* 2014; 132(2):205–13.
17. *Fretton A., Chin K.J., Raut R., Tena L.B., Kivela T., Finger P.T.* Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. *European Journal of Ophthalmology* 2012; 22(2):236–43.
18. *Fretton A., Pavlick A.C., Finger P.T.* Systemic Evaluation and Management of Patients with Uveal Melanoma. In: Ryan S.J., Schachat A.P., eds. *RETINA*. London, New York, Oxford, St. Louis, Sydney, Toronto: Elsevier-Saunders; 2013. p. 2313–5.
19. *Finger P.T., Zhou D., Kalach N., Semenova E., Choi W.* ¹⁰³Pd versus ¹²⁵I ophthalmic plaque brachytherapy: preoperative comparative radiation dosimetry for 319 uveal melanomas. *J Radiat Oncol* 2014; doi: 10.1007/s13566-014-0149-4. "Open Access".
20. *Finger P.T., Chin K.J., Tena L.B.* A five-year study of slotted eye plaque radiation therapy for choroidal melanoma: near, touching, or surrounding the optic nerve. *Ophthalmology* 2012; 119(2): 415–22.
21. American Brachytherapy Society – Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014; 13(1):1–14. PubMed PMID: 24373763. "Open Access"
22. *Chiu-Tsao S.T., Astrahan M.A., Finger P.T., Followill D.S., Meigooni A.S., Melhus C.S., et al.* Dosimetry of (125)I and (103)Pd COMS eye plaques for intraocular tumors: report of Task Group 129 by the AAPM and ABS. *Medical physics* 2012; 39(10):6161–84.
23. *Nagendran S., Finger P.T.* Extraocular muscle repositioning and diplopia associated with ophthalmic plaque radiation therapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* (in press).
24. *Houston S.K., Shah N.V., Decatur C., Lonngi M., Feuer W., Markoe A.M., et al.* Intravitreal bevacizumab combined with plaque brachytherapy reduces melanoma tumor volume and enhances resolution of exudative detachment. *Clinical Ophthalmology* 2013; 7:193–8.
25. *Finger P.T.* Finger's amniotic membrane buffer technique: protecting the cornea during radiation plaque therapy. *Archives of Ophthalmology*. 2008; 126(4):531–4.
26. *Semenova E., Finger P.T.* Amniotic membrane corneal buffering during plaque radiation therapy for anterior uveal melanoma. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina*. 2013; 44(5): 477–82.
27. *Yousef Y.A., Finger P.T.* Optical coherence tomography of radiation optic neuropathy. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging: the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*. 2012; 43(1):6–12.
28. *Finger P.T.* Anti-VEGF bevacizumab (Avastin) for radiation optic neuropathy. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 143(2):335–8.
29. *Finger P.T., Mukkamala S.K.* Intravitreal anti-VEGF bevacizumab (Avastin) for external beam related radiation retinopathy. *European Journal of Ophthalmology* 2011; 21(4):446–51.
30. *Brovkina A.F., Valsky V.V., Gusev G.A., et al.* Risk of metastatic disease after brachytherapy of choroidal melanoma. *Vestnik oftalmologii* 2003; 2:26–8. (In Russian).
31. *Lazarenko V.I., Patz L.P., Butakova E.V.* Long-term results of the eye-sparing treatment for choroidal melanoma in Krasnoyarsk Interregional Ophthalmic Oncology Center. *Oftalmologicheskij zhurnal*. 1993; 1:15–7 (in Russian).
32. *Finger P.T., Chin K.J., Yu G.P.* Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study G. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma. *American Journal of Ophthalmology* 2010; 149(4):608–15.
33. *Finger P.T., Chin K.J., Yu G.P., Patel N.S.* Risk factors for cataract after palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011; 80(3):800–6.
34. *Finger P.T., Chin K.J.* Intravitreal ranibizumab (lucentis) for radiation maculopathy. *Archives of Ophthalmology* 2010; 128(2):249–52.
35. *Finger P.T., Chin K.J.* High-dose (2.0 mg) intravitreal ranibizumab for recalcitrant radiation retinopathy. *European Journal of Ophthalmology* 2013 28; 23(6):850–6.

Брахитерапия малых и больших увеальных меланом с использованием аппликаторов на основе изотопа палладия-103: опыт 10-летнего исследования

П.Т. Фингер, Е.А. Семенова

Нью-Йоркский центр глазной онкологии, Нью-Йорк, США
pfinger@eyecancer.com

В статье приведены результаты 10-летнего опыта брахитерапии увеальной меланомы (УМ) у 103 пациентов с использованием изотопа палладия-103. Результаты исследования показывают, что данный вид лечения может быть успешно применен как для малых, так и для больших УМ. Локальный контроль и сохранение глаза было

достигнуто в 98,9 % при лечении малых меланом и в 91,5 и 89,4 % соответственно в лечении больших меланом. Данные нашего исследования показывают, что пациенты с малыми УМ имеют более благоприятный прогноз как по выживанию, так и по зрению. Перед проведением органосохраняющего лечения пациенты были предупреждены о возможных осложнениях лечения, таких как лучевая катаракта (возникающая до 36 % случаев), лучевая макулопатия (до 66 %) и лучевая оптическая нейропатия (до 51 %). Все пациенты предпочли органосохраняющее лечение вместо энуклеации. Исключающими критериями для проведения брахитерапии были опухоли с большим экстрасклеральным ростом ($T_4e > 5$ мм) и слепой болящий глаз.

Ключевые слова: увеальная меланома, брахитерапия, локальный контроль, выживаемость.

Российский офтальмологический журнал, 2014; 3:57–64

Литература

1. Finger P.T. Radiation therapy for choroidal melanoma. Survey of ophthalmology 1997; 42(3):215–32.
2. Finger P.T. Plaque radiation therapy for malignant melanoma of the iris and ciliary body. American journal of ophthalmology 2001; 132(3):328–35.
3. Finger P.T. Finger's "slotted" eye plaque for radiation therapy: treatment of juxtapapillary and circumpapillary intraocular tumours. The British Journal of Ophthalmology 2007; 91(7):891–4.
4. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. Archives of ophthalmology 2006; 124(12):1684–93.
5. Diener-West M., Earle J.D., Fine S.L., Hawkins B.S., Moy C.S., Reynolds S.M., et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. Archives of ophthalmology 2001; 119(7):969–82.
6. Ширин Т.В. Витальный прогноз при увеальной меланоме в отдаленные сроки после лечения: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2013.
7. Kivela T., Kujala E. Prognostication in eye cancer: the latest tumor, node, metastasis classification and beyond. Eye 2013; 27(2):243–52.
8. Mellen P.L., Morton S.J., Shields C.L. American joint committee on cancer staging of uveal melanoma. Oman Journal of Ophthalmology 2013 May; 6(2):116–8. PubMed PMID: 24082672. Pubmed Central PMCID: 3779409.
9. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., Fulco E., Alarcon C., Shields J.A. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. Ophthalmology 2013; 120(10):2066–71.
10. Lane A.M., Egan K.M., Kim I.K., Gragoudas E.S. Mortality after diagnosis of small melanocytic lesions of the choroid. Archives of Ophthalmology 2010; 128(8):996–1000.
11. Ghassemi F., Shields C.L., Materin M.A., Shields J.A. Small choroidal melanoma with monosomy 3. Middle East African Journal of Ophthalmology 2010; 17(3):268–9.
12. Harbour J.W., Wilson D., Finger P.T., Worley L.A., Onken M.D. Gene expressing profiling of iris melanomas. Ophthalmology 2013; 120(1):213. e1-3. doi: 10.1016/j.optha.2012.08.016
13. The AJCC-UICC Ophthalmic Oncology Task Force. Part X: Ophthalmic Sites. In: Edge S.E., Byrd D.R., Carducci M.A., Compton C.A., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th Edition. New York, London: Springer; 2009. p. 547–9.
14. Chin K., Finger P.T. Autofluorescence characteristics of suspicious choroidal nevi. Optometry 2009; 80(3):126–30.
15. Finger P.T., Tena L.B., Semenova E., Aridgides P., Choi W.H. Extracanal extension of choroidal melanoma: Post-enucleation high-dose-rate interstitial brachytherapy of the orbit. Brachytherapy 2014 May-Jun; 13(3):275–80.
16. Semenova E., Finger P.T. Palladium-103 plaque radiation therapy for American Joint Committee on cancer T3- and T4-staged choroidal melanomas. JAMA Ophthalmology 2014; 132(2): 205–13.
17. Fretton A., Chin K.J., Raut R., Tena L.B., Kivela T., Finger P.T. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. European Journal of Ophthalmology 2012; 22(2):236–43.
18. Fretton A., Pavlick A.C., Finger P.T. Systemic Evaluation and Management of Patients with Uveal Melanoma. In: Ryan S.J., Schachar A.P., eds. RETINA. London, New York, Oxford, St. Louis, Sydney, Toronto: Elsevier-Saunders; 2013. p. 2313–5.
19. Finger P.T., Zhou D., Kalach N., Semenova E., Choi W. ¹⁰³Pd versus ¹²⁵I ophthalmic plaque brachytherapy: preoperative comparative radiation dosimetry for 319 uveal melanomas. J Radiat Oncol 2014; doi: 10.1007/s13566-014-0149-4. "Open Access".
20. Finger P.T., Chin K.J., Tena L.B. A five-year study of slotted eye plaque radiation therapy for choroidal melanoma: near, touching, or surrounding the optic nerve. Ophthalmology 2012; 119(2):415–22.
21. American Brachytherapy Society – Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. Brachytherapy 2014; 13(1):1-14. PubMed PMID: 24373763. "Open Access"
22. Chiu-Tsao S.T., Astrahan M.A., Finger P.T., Followill D.S., Meigooni A.S., Melhus C.S., et al. Dosimetry of (¹²⁵I) and (¹⁰³Pd) COMS eye plaques for intraocular tumors: report of Task Group 129 by the AAPM and ABS. Medical physics 2012; 39(10):6161–84.
23. Nagendran S., Finger P.T. Extraocular muscle repositioning and diplopia associated with ophthalmic plaque radiation therapy for choroidal melanoma. Ophthalmology (in press).
24. Houston S.K., Shah N.V., Decatur C., Lonngi M., Feuer W., Markoe A.M., et al. Intravitreal bevacizumab combined with plaque brachytherapy reduces melanoma tumor volume and enhances resolution of exudative detachment. Clinical Ophthalmology 2013; 7:193–8.
25. Finger P.T. Finger's amniotic membrane buffer technique: protecting the cornea during radiation plaque therapy. Archives of Ophthalmology. 2008; 126(4):531–4.
26. Semenova E., Finger P.T. Amniotic membrane corneal buffering during plaque radiation therapy for anterior uveal melanoma. Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging Retina. 2013; 44(5): 477–82.
27. Yousef Y.A., Finger P.T. Optical coherence tomography of radiation optic neuropathy. Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging: the official journal of the International Society for Imaging in the Eye. 2012; 43(1):6–12.
28. Finger P.T. Anti-VEGF bevacizumab (Avastin) for radiation optic neuropathy. American Journal of Ophthalmology 2007; 143(2):335–8.
29. Finger P.T., Mukkamala S.K. Intravitreal anti-VEGF bevacizumab (Avastin) for external beam related radiation retinopathy. European Journal of Ophthalmology 2011; 21(4):446–51.
30. Бровкина А.Ф., Вальский В.В. Гусев Г.А. и др. Риск метастазирования меланом хориоидеи после брахитерапии. Вестн. офтальмологии. 2003; 2:26–8.
31. Лазаренко В.И., Пац Л.П., Бутакова Е.В. Отдаленные результаты органосохранного лечения внутриглазных меланом по данным Красноярского межобластного офтальмоонкологического центра. Офтальмол. журн. 1993; 1: 15–7.
32. Finger P.T., Chin K.J., Yu G.P. Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study G. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma. American Journal of Ophthalmology 2010; 149(4):608–15.
33. Finger P.T., Chin K.J., Yu G.P., Patel N.S. Risk factors for cataract after palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2011; 80(3):800–6.
34. Finger P.T., Chin K.J. Intravitreal ranibizumab (lucentis) for radiation maculopathy. Archives of Ophthalmology 2010; 128(2):249–52.
35. Finger P.T., Chin K.J. High-dose (2.0 mg) intravitreal ranibizumab for recalcitrant radiation retinopathy. European Journal of Ophthalmology 2013 28; 23(6):850–6.

Перспективы использования тканеинженерной конструкции на основе культивированных аутологичных хондроцитов на этапах подготовки бельма к кератопротезированию

Р.А. Гундорова¹, Е.В. Киселева^{2,3}, П.В. Макаров¹, Ю.А. Капитонов¹, Т.А. Канукова¹

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

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

³ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Представлены результаты экспериментального исследования применения продуктов тканевой инженерии в виде аутологичных хрящевых эквивалентов для подготовки роговичной ткани с несквозными дефектами к последующему кератопротезированию. В ходе исследования были оптимизированы методы выделения и культивирования хондроцитов, приготовления хрящевых эквивалентов, показано приживание тканеинженерной конструкции и ее гистологическое сходство с хрящевой тканью.

Ключевые слова: тканевая инженерия, аутологичный хрящевой эквивалент, кератопротезирование.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:65–70

По данным ВОЗ, не менее 10 млн человек во всем мире потеряли предметное зрение из-за патологии роговичной ткани. Одной из самых тяжелых проблем на сегодняшний день остаются постожоговые бельма 4–5-й категорий (по классификации П.В. Филатова). Для таких травм метод кератопластики является неэффективным. По данным литературы, частота мутного приживания трансплантата колеблется от 53 до 82 % [1]. Предрасполагающими к этому процессу факторами являются выраженная воспалительная реакция и васкуляризация бельма. Таким образом, при двустороннем ожоговом поражении глаз единственный метод, дающий возможность получения зрения, — кератопротезирование [2].

Одним из осложнений, снижающим результаты кератопротезирования, является обнажение гаптической части протеза вследствие асептического некроза роговицы [3].

Для профилактики подобных осложнений предложены методы укрепления ткани роговицы как перед кератопротезированием, так и в процессе выполнения операции кпереди от опорной пластинки [4]. С этой целью используют аутологичные ткани человека: хрящ ушной раковины, костные пластинки, перикард, апоневрозы мышц и т. д. [5–7]. Однако использование свежeweделенных собственных тканей имеет ряд серьезных недостатков, таких как адаптация пересаженной ткани к неестественному биологическому окружению, физиологический стресс трансплантируемых тканей, частая невозможность получения аутоотрансплантата заданных параметров — толщины, формы, радиуса кривизны и т. д.

Тканеинженерные конструкции, изготовленные из клеток живого организма и нанесенные на биосовместимый носитель из полимерных синтети-

ческих или натуральных материалов или заключенных в него, становятся все более частым явлением в современной медицине [8, 9]. Нам представляется перспективным их внедрение в офтальмологию и реконструктивную хирургию глаза. Известно, что современные клеточные технологии позволяют создавать конструкции с заданными параметрами, в состав которых входят специально культивированные аутологичные клетки, которые обладают большим потенциалом к приживлению и биосовместимости. В доступной литературе нами не обнаружено работ, посвященных изучению и применению культивированных аутологичных хрящевых тканей в офтальмологии. Учитывая вышеизложенное, мы считаем перспективной разработку модели аутологичного хрящевого эквивалента и исследование возможностей его применения в качестве биоматериала для консолидации роговичной ткани перед кератопротезированием.

ЦЕЛЬ исследования — разработка тканеинженерной конструкции с заданными параметрами, способной выполнять функции механической опоры при укреплении бельма роговицы различной категории, а также методов ее оптимальной трансплантации в передний отдел глазного яблока.

На этапе подбора клеточной составляющей тканеинженерной конструкции был сделан выбор в пользу хондроцитов. Выбор основан на том, что забор хрящевой ткани для получения культуры хондроцитов характеризуется незначительной травматичностью для пациента, кроме того, каркасные свойства хрящевой ткани удовлетворяют требованиям хирургов, предъявляемым к материалу для укрепления бельма роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выделение и культивирование хондроцитов кролика. С внутренней поверхности уха кролика после антисептической обработки под местной анестезией (подкожное введение 0,5 мл 2 % лидокаина) берут биоптат хрящевой ткани (3×3 мм). В условиях культурального бокса биоптат тщательно промывают в растворе Хэнкса, содержащем антибиотики (200 ед./мл гентамицина). Для выделения хондроцитов из донорского материала используют комбинацию механического измельчения и ферментативной дезагрегации в 0,2 % растворе коллагеназы 2-го типа в течение 10–16 часов при 37 °С. После чего добавляют среду ДМЕМ, содержащую 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), тщательно пипетируют, клетки осаждают центрифугированием при 300 g 10 мин. Клеточный осадок ресуспендируют в среде ДМЕМ, 10 % ЭТС. Клеточная суспензия фильтруется через нейлоновый фильтр с размерами пор 100 мкм, затем клетки вновь осаждают центрифугированием. Клеточный осадок ресуспендируют в ростовой среде ДМЕМ/F12, 10 % ЭТС. Через 3-е суток среду меняют на пол-

ную ростовую среду — ДМЕМ/F12, 10 % ЭТС, 50 мкг/мл аскорбиновой кислоты и 10 мМβ-глицерофосфата. Клетки пассируют по достижении монослоя с помощью растворов Версена и 0,125 % трипсина.

Приготовление тканеинженерной конструкции.

В работе использован коллаген 1-го типа, выделенный из сухожилий крысиных хвостов. Все манипуляции приготовления коллагенового геля проведены в стерильных условиях культурального бокса и на ледяной бане для предотвращения быстрой желатинизации. Стерильный 0,34 М раствор NaOH объединяли с концентрированной (×10) питательной средой 199 в соотношении 1:2 и на каждые 100 мл смеси добавляли 100 мг глутамин и 9 мл 7,5 % бикарбоната натрия. Полученную смесь соединяли с охлажденным раствором коллагена в уксусной кислоте в соотношении 1:4. Незастывший гель быстро смешивали с суспензией хондроцитов в концентрации 2×10^6 кл/мл. После желатинизации коллагенового геля (15–30 мин. в CO₂-инкубаторе) аккуратно добавляли среду для культивирования хондроцитов. Тканеинженерные конструкции культивировали в течение 7 суток до трансплантации, смену среды осуществляли каждые 2-е суток. За сутки до трансплантации тканеинженерные конструкции переводили на среду без сыворотки.

Готовый тканеинженерный хрящ представляет собой ткань упруго-плотной консистенции диаметром 15 мм полусферической формы и толщиной 2–3 мм. По своим биохимическим свойствам данная ткань имеет промежуточные характеристики между нативной склерой и роговицей.

Экспериментальное исследование включало два этапа, в каждом из которых соответственно использовано 5 (5 глаз) и 10 (10 глаз) животных породы шиншилла, самцов в возрасте 6 мес. У каждого животного образцы хрящевой ткани получены из срединной части ушного хряща под местной анестезией.

Полученные хрящевые эквиваленты использованы для аутологичной имплантации в двух моделях несквозных дефектов роговичной ткани.

Все операции произведены под общим наркозом: 1,0 мл ксилозина (20 мг/мл акт. вещества) и 1,0 мл кетамина (50 мг/мл акт. вещества). По ходу операций произведены дополнительные внутримышечные инъекции препаратов ксилозина и кетамина в пропорции 1:1 и объеме до 1,5 мл.

Ход операции на первой модели был следующим. В 1 мм от верхнего края роговицы вдоль лимба лезвием произведен разрез конъюнктивы с 3:00 до 9:00. Конъюнктива отсепарована от склеры тупым методом в направлении верхнего века. На 13 ч выполнен разрез конъюнктивы в радиальном направлении перпендикулярно лимбу с формированием лоскута на ножке. В верхней части роговицы, прилежащей к лимбу, выполнен надрез трепаном ($d = 6,0$ мм)

примерно на 1/3 глубины. Эпителий скарифицирован. Расслаивателем выкроен и удален круглый послойный лоскут роговицы, ограниченный участком трепанации (рис. 1, А). Тканеинженерная конструкция уложена на дефект роговицы, фиксирована перекидными швами (Ethicon 10.0), проведенными в ткани роговицы (рис. 1, Б). Поверх конструкции наложен лоскут конъюнктивы на ножке, фиксирован узловыми швами к роговице по краю ее дефекта. Тканеинженерная конструкция должна быть покрыта полностью (рис. 1, В).

Ход операции на второй модели состоял в следующем. Трепаном диаметром 8 мм производили срединный надрез роговичной ткани на 1/3 толщины ее стромы. Выкраивали несквозной лоскут роговицы (рис. 2, А). В несквозной дефект роговицы был уложен трансплантат диаметром 8 мм его фиксировали перекидными швами (рис. 2, Б). В 2 мм от лимба производили циркулярный разрез конъюнктивы. Конъюнктива отсепаровывалась, натягивалась на роговично-хрящевой комплекс и ушивалась узловы-

ми швами (рис. 2, В). Производилась блефарорафия П-образным швом.

По окончании операции для профилактики инфекции однократно инстиллировали офтаквикс 0,3 % и производили аппликацию глазной мази Флоксал за нижнее веко, в/м вводили гентамицина сульфат 1,0 %.

Далее в течение двух недель инстиллировали офтаквикс 0,3 % по 1 капле 3 раза в день, закладывали мазь Флоксал 2 раза в день в оперированный глаз, в/м вводили р-р гентамицина сульфата 1 раз в день.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования клиническая картина регистрировалась ежедневно. В раннем послеоперационном периоде (первые 10 дней) во всех 5 случаях отмечено нарастание гиперемии лоскута конъюнктивы, покрывающего область хрящевого эквивалента (рис. 3, А). Первые 3-е суток гиперемия была обусловлена, по всей видимости, открытием коллатералей сосудов лоскута мелкого калибра



Рис. 1. Фотографии хода операции трансплантации хрящевого эквивалента в сформированный краевой дефект роговицы. А – краевая поверхностная кератэктомия с формированием конъюнктивального лоскута (красная пунктирная линия – сформированный дефект роговицы); Б – хрящевой эквивалент фиксирован перекидными швами к краевому дефекту роговицы; В – хрящевой эквивалент укрыт конъюнктивальным лоскутом, который фиксирован узловыми швами.

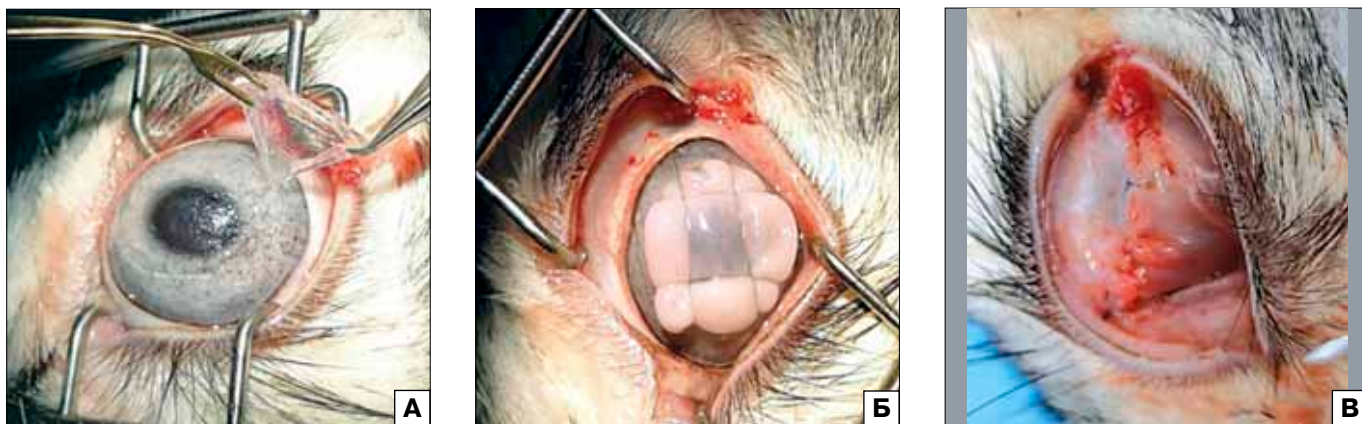


Рис. 2. Фотографии хода операции по трансплантации хрящевого эквивалента в срединный несквозной дефект роговицы. А – срединная поверхностная кератэктомия $d = 8$ мм; Б – фиксация хрящевого эквивалента перекидными швами к поверхности роговицы; В – покрытие роговично-хрящевого комплекса конъюнктивой.

вследствие операционной травмы. В следующие 7 суток отмечено уже вращение в лоскут сосудов более крупного калибра (рис. 3, Б). На 30–35-е сутки во всех случаях клинически значимой реакции тканей глаз кроликов на трансплантат не обнаружено (рис. 3, В). На 55-е сутки у всех животных, кроме кролика № 4, по сравнению с 30–35-и сутками наблюдения существенной динамики не выявлено. Клинических признаков острого инфекционного процесса, как и токсического поражения окружающих тканей, при осмотре не обнаружено (рис. 3, Г).

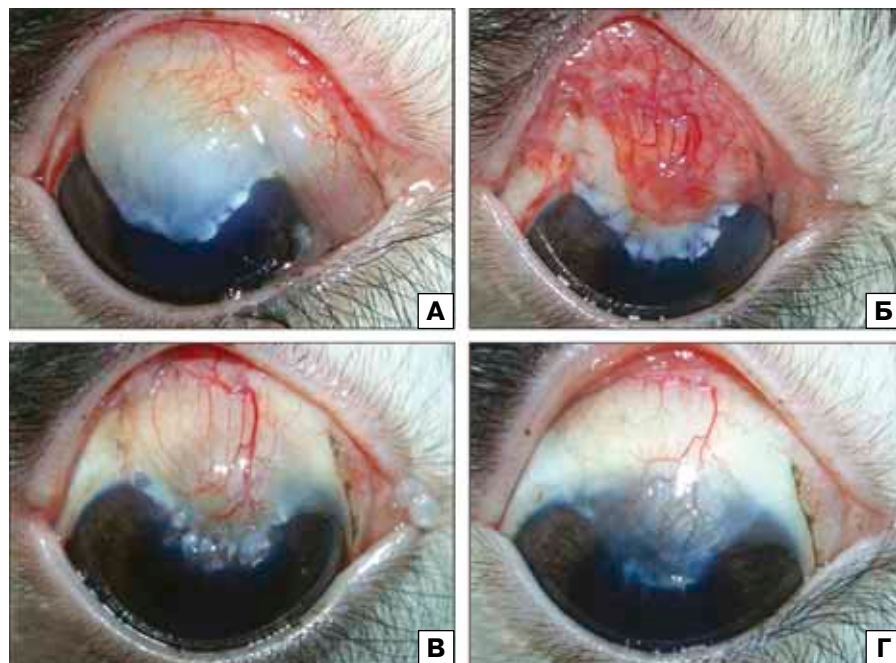


Рис. 3. Фотографии глаз кроликов после трансплантации хрящевого эквивалента в сформированный краевой дефект роговицы. Нарастание гиперемии конъюнктивы с первых (А) по 10-е сутки наблюдения (Б), затем снижение гиперемии конъюнктивы на 30–35-е сутки (В) и 55–60-е сутки (Г) после трансплантации хрящевого эквивалента.

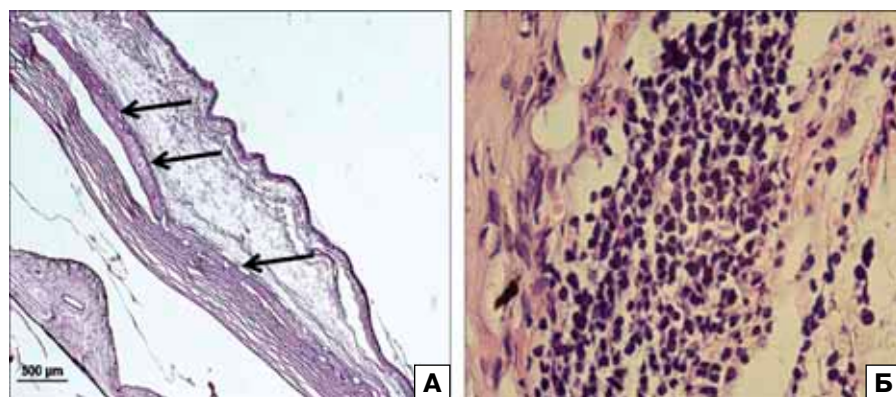


Рис. 4. Микрофотографии гистологических срезов роговицы через 60 суток после трансплантации хрящевого эквивалента в краевой дефект роговицы. А – в строме роговицы у кроликов № 1, 2, 3, 5 выявлен слой хондроцитов (стрелки); Б – у кролика № 4 в области трансплантации выявлена лимфоцитарная инфильтрация, хрящевой эквивалент лизировался. Окраска гематоксилином и эозином.

У кролика № 4 отмечено практически полное запускание сосудистого русла конъюнктивального лоскута, исключение составили магистральные сосуды лоскута, чей калибр стал немногим меньше среднего.

Гистологическое исследование области трансплантата показало, что в случае с четырьмя подопытными животными через 60 суток после операции наблюдается приживание клеток трансплантата (хондроцитов) (рис. 4, А). У животного № 4 получена реакция отторжения трансплантата, о чем свидетельствуют некротические изменения клеток транс-

плантата на снимках гистологических срезов, лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация в области трансплантата (рис. 4, Б).

Таким образом, в ходе первого этапа исследования приживание аутологичного хрящевого эквивалента выявлено у четырех животных из пяти, что стало для нас подтверждением перспективности совместной работы специалистов в области офтальмохирургии и тканевой инженерии.

В клинической практике для укрепления ожогового бельма роговицы используются более крупные хрящевые трансплантаты диаметром 8–9 мм, полученные из собственных тканей ушной раковины пациентов. Это обусловлено тем, что для долговременной и стабильной имплантации кератопротеза в единственно зрячий глаз ожоговых пациентов необходимо укрепление бельма «от лимба до лимба», чтобы исключить возможный лизис тканей и отторжение кератопротезов.

На втором этапе исследований аутологичный хрящевой эквивалент трансплантирован субтотально и центрально на модели кератэктомии, как это было описано выше. Исследования проведены на 10 животных, диаметр диска хрящевого эквивалента составил 8 мм, толщина — около 1 мм.

Так как нами была произведена блефарорафия (веки принудительно и постоянно сомкнуты) в исходе каждого оперативного вмешательства, клиническая картина в течение одного месяца оценивалась по наличию или отсутствию при-

знаков воспаления. Так, в случае № 1 на 3-й день наблюдения появилось слизистое отделяемое, обильность которого нарастала, несмотря на всю проводимую противовоспалительную терапию. У остальных животных подобной реакции на протяжении всего срока наблюдения не выявлено.

Удаление блефарорафических швов произвели через месяц после трансплантации хрящевых эквивалентов. В первом случае выявилась выраженная инъекция глазного яблока с гиперемией конъюнктивы и спаечным процессом. Это, вероятнее всего, служит показателем отторжения трансплантата (рис. 5, А). Во всех остальных случаях картина была спокойной: определялась конъюнктивизация трансплантатов с хорошо развитой сосудистой сетью (рис. 5, Б).

Наблюдения за животными продолжали до 90 суток от момента трансплантации. В течение этого периода у первого животного наблюдалась отрицательная динамика в виде нарастания воспалительной реакции с последующей перфорацией и развитием субатрофии глазного яблока. Во всех остальных случаях клинически значимой реакции тканей глаз кроликов на трансплантат не обнаружено.

Данные гистологического исследования подтвердили клиническую картину (рис. 6). У первого подопытного животного получена реакция отторжения трансплантата, о чем свидетельствует обширная лимфоцитарная инфильтрация, множественные наполненные кровеносные сосуды (рис. 6, В, Г). Во всех остальных случаях выявлено наличие живых клеток хрящевой ткани в области трансплантата (рис. 6, А, Б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе экспериментальных исследований нами оптимизированы методы выделения и культивирования аутологичных хондроцитов, позволяющие быстро нарастить необходимую клеточную массу для создания хрящевого эквивалента заданных параметров. В модели несквозного дефекта роговицы и на модели кератэк-

томии показано, что хрящевой эквивалент приживается в структуре роговицы. Полученные данные позволяют предполагать возможность применения хрящевого эквивалента с аутологичными хондроцитами для укрепления бельма роговицы. Мы считаем перспективными дальнейшие исследования, направленные на улучшение свойств и расширение областей применения подобных тканевых эквивалентов.

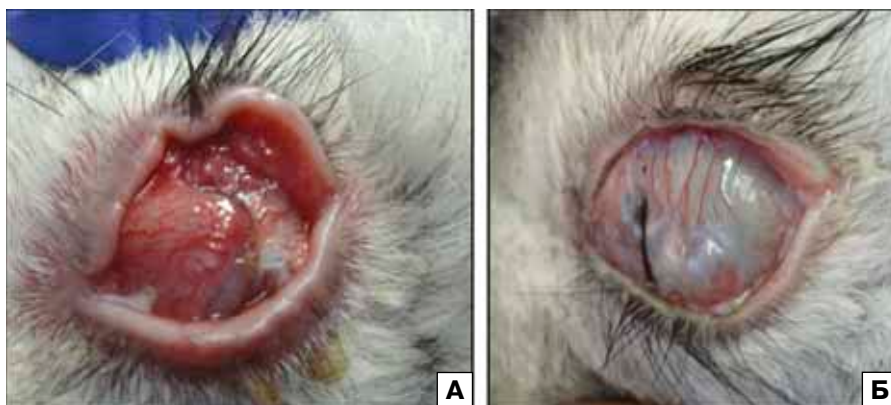


Рис. 5. Фотографии глаз через 30 суток после трансплантации хрящевого эквивалента, блефарорафические швы удалены. А – обильное отделяемое, выраженная гиперемия конъюнктивы и спаечный процесс у кролика № 1; Б – конъюнктивизация трансплантата с хорошо развитой сосудистой сетью, покрывающей весь роговично-хрящевой комплекс. Характерная картина для 9 животных из 10.

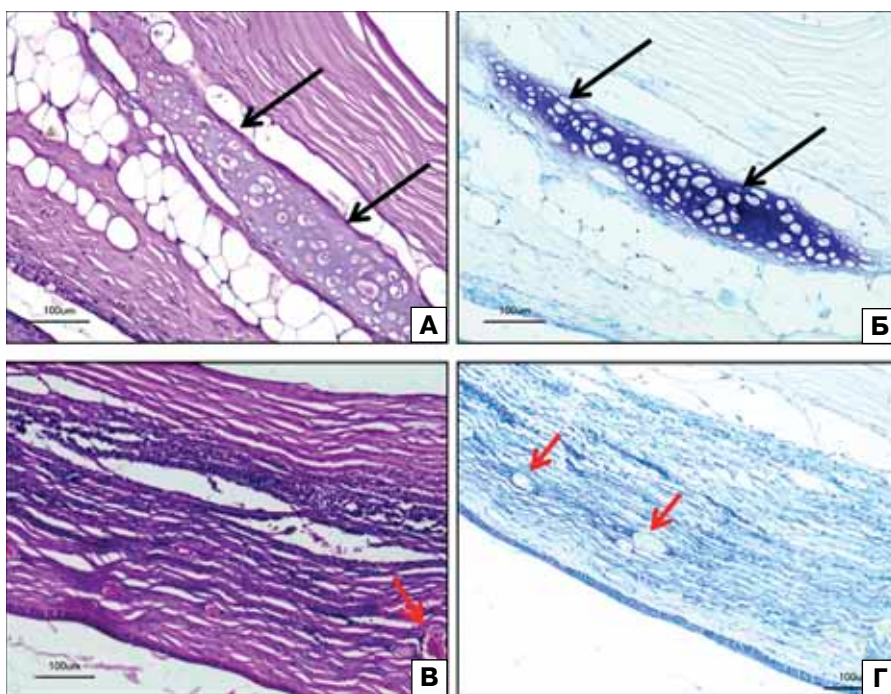


Рис. 6. Микрофотографии гистологических срезов роговицы через 90 суток после трансплантации хрящевого эквивалента в центральный дефект роговицы. А, Б – хрящевая ткань в структуре роговицы (черные стрелки); Б – метакромазия при окрашивании толуидиновым синим свидетельствует о наличии гликозаминогликанов во внеклеточном матриксе, что характерно для хрящевой ткани; В, Г – лимфоцитарная инфильтрация в области трансплантации, множественные наполненные кровеносные сосуды (красные стрелки), хрящеподобной структуры не выявлено. Окраска гематоксилином и эозином (А, В), толуидиновым синим (Б, Г).

Литература

1. Гундорова Р.А., Оганесян О.Г., Макаров П.В., Илуридзе С.Л. Аутоконъюнктивальная пластика роговицы — операция выбора для герметизации неинфекционных дефектов роговицы. В кн.: Материалы научно-практ. конф. «Теоретические и клинические исследования как основа медикаментозного и хирургического лечения травм органа зрения». М.; 2000: 45–6.
2. Чернетский И.С., Макаров П.В., Беляев Д.С., Кузнецова И.А. Об истории и перспективах кератопротезирования. Российский офтальмологический журнал 2009; 2: 47–51.
3. Федоров С.Н., Мороз З.И., Зуева В.К. Кератопротезирование. М: Медицина; 1982.
4. Гундорова Р.А., Бойко А.В., Ченцова Е.В. Аутоотрансплантация хрящевой ткани при хирургическом лечении послеожоговых бельм. Вестник офтальмол 1982; 3: 22–5.
5. Бедило В.Я., Тарабукин В.И. Значение трансплантации тканей для профилактики разрушений роговицы при ее протезировании. Офтальм. Журнал 1979; 7: 394–6.
6. Ушаков Н.А. О выборе рационального способа укрепления бельма в интересах сквозного кератопротезирования. Вестник офтальмол 1973; 2: 7–10.
7. Якименко С.А. Двухэтапный метод кератопротезирования с одномоментным интраламеллярным укреплением бельма. В кн.: Тез. докл. международной конференции офтальмологов городов-побратимов Одессы. Одесса. 1981: 83–6.
8. Jin C.Z., Park S.R., Choi B.H., Park K., Min B.-H. In vivo cartilage tissue engineering using a cell-derived extracellular matrix scaffold. Artificial Organs. 2007; 31(3): 183–192.
9. Lin Z., Willers G., Xu L., Zheng M.-H. The Chondrocyte: Biology and Clinical Application. Tissue Engineering 2006; 12(7): 1971–84.

Работа поддержана грантом РФФИ № 13-04-12052 офу-м

Prospects of tissue engineering constructions based on cultivated autologous chondrocytes at preparation stages of leucoma to keratoprosthesis

R.A. Gundorova¹, E.V. Kiseleva^{2, 3}, P.V. Makarov¹, Yu.A. Kapitonov¹, T.A. Kanukova¹

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

² Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian

³ Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University
tk007@bk.ru

We report the results of an experimental study involving the use of tissue-engineering products in the form of autologous cartilage equivalents for the preparation of corneal tissue to keratoprosthesis operation. In the study, we optimized methods of chondrocyte isolation and cultivation, and cartilage equivalent preparation and demonstrated the healing of the tissue-engineering structure and its histological resemblance to cartilage tissue.

Keywords: tissue engineering, autologous cartilage equivalent, keratoprosthesis.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:65–70

References

1. Gundorova R.A., Oganessian O.G., Makarov P.V., Iluridze S.L. Autoconjunctival plastics of the cornea - the operation of choice for sealing noninfectious corneal defects. In: Proc. of scientific and practical conference "Theoretical and clinical research as a basis of medical and surgical treatment of eye injuries". Moscow; 2000:45–6. (In Russian).
2. Chernetsky I.S., Makarov P.V., Belyaev D.S., Kuznetsova I.A. On the history and prospects of keratoprosthetics. Russian Ophthalmological Journal 2009; 2:47–51. (In Russian).
3. Fedorov S.N., Moroz Z.I., Zuyeva V.K. Keratoprosthetics. Moscow: Meditsina; 1982. (In Russian).
4. Gundorova R.A., Bojko A.V., Chentsova E.V. Autotransplantation of the cartilage tissue in surgical treatment of after born leucoma. Vestnik oftalmologii 1982; 3:22–5. (In Russian).
5. Bedilo V.Ya., Tarabukin V.I. The value of tissue transplantation for preventing the destruction of the cornea in its prosthetics. Oftalmologicheskij zhurnal 1979; 7:394–6. (In Russian).
6. Ushakov N.A. On the choice of a rational method of leucoma strengthening for the penetrating keratoprosthetics. Vestnik oftalmologii 1973; 2:7–10. (In Russian).
7. Yakymenko S.A. Two-stage keratoprosthetics with simultaneous intralamellar strengthening of leucoma. In: Proc. of international scientific ophthalmological conference. Odessa; 1987:83–6. (In Russian).
8. Jin C. Z., Park S. R., Choi B. H., Park K., Min B.-H. In vivo cartilage tissue engineering using a cell-derived extracellular matrix scaffold. Artificial Organs 2007; 31(3):183–192.
9. Lin Z., Willers G., Xu L., Zheng M.-H. The Chondrocyte: Biology and Clinical Application. Tissue Engineering 2006; 12(7):1971–84.

Диагностика и лечение диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека

Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»

Представлены российские клинические рекомендации для врачебной практики ведения пациента с диабетической ретинопатией и диабетическим макулярным отеком, утвержденные на президиуме ООО «Всероссийская ассоциация врачей-офтальмологов» (www.avo-portal.ru) 19 декабря 2013 г.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, макулярный отек, лечение, классификация, факторы риска.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:71–84

ВВЕДЕНИЕ

Руководство дает рекомендации по врачебной практике в целом, а не по лечению конкретного пациента. Они должны отвечать потребностям большинства пациентов, однако для некоторых пациентов они могут и не быть оптимальными. Следование рекомендациям не может гарантировать успешного результата во всех ситуациях. Не следует полагать, что эти практические советы включают все подходящие методы лечения или не включают другие методы лечения, направленные на получение наилучших результатов. Возможно, что другие пациенты нуждаются в других подходах к лечению. Окончательное решение о пригодности того или иного лечения для данного конкретного пациента врач должен принимать самостоятельно с учетом всех обстоятельств, выявленных у пациента. Руководство — это не стандарты лечения, которым необходимо следовать в каждой ситуации. Каждая рекомендация оценена с точки зрения ее важности для процесса лечения. Эта оценка «важности для процесса лечения» отражает то, насколько значимым, по мнению экспертов, было бы улучшение качества лечения пациента за счет соблюдения этой рекомендации. Значимость каждой рекомендации характеризуют тремя уровнями.

- Уровень А — соответствует наиболее важным рекомендациям.
- Уровень В — соответствует рекомендациям средней степени важности.
- Уровень С — соответствует рекомендациям, имеющим невысокую важность.

Кроме того, каждая рекомендация оценена на основании уровня доказательности научными данными, подкрепляющими эту рекомендацию. «Оценки уровня доказательности» также распределяются по трем уровням.

- Уровень I — соответствует данным, полученным по крайней мере в одном хорошо проведенном, хорошо спланированном рандомизированном контролируемом

исследовании. Сюда могут входить и метаанализы данных рандомизированных контролируемых исследований.

- Уровень II — соответствует данным, полученным в:
 - хорошо спланированных нерандомизированных исследованиях;
 - хорошо спланированных когортных исследованиях или исследованиях типа «случай-контроль», предпочтительно проведенных более чем в одном центре;
 - в сериях исследований, проведенных в разное время (как интервенционных, так и неинтервенционных).
- Уровень III — соответствует данным, происходящим из одного из следующих источников:
 - описательных исследований;
 - клинических наблюдений;
 - отчетов экспертных комитетов/организаций (согласованного мнения экспертной группы, подтвержденного мнением независимых экспертов).

Оценка важности и убедительности доказательств указана после каждой рекомендации.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сахарный диабет определяют как метаболическое расстройство множественной этиологии, которое характеризуется хронической гипергликемией и нарушениями метаболизма углеводов, белков и жиров, возникающими в результате нарушений секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

Диабетическая ретинопатия — это хроническое прогрессирующее заболевание микрососудов сетчатки, поражающее пациентов, длительное время страдающих сахарным диабетом, и являющееся распространенной причиной слепоты.

Диабетический макулярный отек — это грозное микрососудистое осложнение сахарного диабета, которое может привести к значимому снижению остроты зрения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Сахарный диабет (СД; англ. Diabetes mellitus, DM) является самым распространенным неинфекционным заболеванием в мире. По оценкам Международной федерации диабета (IDF), в 2010 г. диабетом в мире страдали более 285 млн человек (около 6,5 % населения Земли) и еще 344 млн (почти 8 %) имели нарушение толерантности к глюкозе. При этом заболеваемость варьирует в широких пределах: от 1,8 % в Чили до 30,9 % в государстве Науру.

По данным статистических исследований, каждые 10–15 лет число страдающих диабетом удваивается, что подчеркивает медико-социальную значимость проблемы. Также следует отметить, что со временем увеличивается доля людей, больных I типом сахарного диабета. Это связано с улучшением качества медицинской помощи населению и увеличением срока жизни лиц с диабетом I типа (Н.Т. Старкова, 2002).

По данным Государственного регистра, по состоянию на 01.01.2009 в России зарегистрировано 3 029 397 больных СД, в т. ч. с СД I типа — около 294 тыс. человек (из них детей — 18 028, подростков — 9 574), II типа — 2 млн 736 тыс. человек. Заболеваемость в России в 2008 г. составила 212,4 случая на 100 тыс. населения.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является основной причиной слепоты у трудоспособного населения развитых стран и входит, наряду с возрастной макулодистрофией (ВМД) и глаукомой, в число ведущих причин снижения зрения в возрастной группе старше 65 лет (4,8 % по данным ВОЗ, 2004). Подсчитано, что слепота у больных СД развивается в 25 раз чаще, чем в среднем в популяции (Л.К. Мошетьева с соавт., 2009). Несмотря на то, что данные о распространенности ДР варьируют в значительных пределах, бесспорным является тот факт, что чем больше «стаж» СД, тем выше шансы на развитие ДР. В среднем патологические изменения сетчатки выявляются примерно у 80 % пациентов, страдающих СД в течение 10 и более лет (Р.Л. Kertes и соавт., 2007).

Следует также учитывать возможные значительные расхождения между фактической и регистрируемой распространенностью как СД, так и ДР. Например, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в Москве, фактическая распространенность СД II типа превышала регистрируемую у мужчин в 2,0, а у женщин — в 2,37 раза, а фактическая распространенность ДР превосходила регистрируемую в 4,8 раза (Ю.И. Сунцов и соавт., 1998).

КЛАССИФИКАЦИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Общепринятой является одобренная ВОЗ классификация ДР, предложенная в 1991 г. Е. Kohner и М. Porta, в соответствии с которой выделяют три формы (стадии) заболевания.

- Непролиферативная ретинопатия (ДР I), или фоновая ДР. Характеризуется патологическими изменениями в пределах сетчатки в виде микроаневризм, небольших кровоизлияний темного цвета в центральной зоне глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки, экссудативных очагов желтого или белого цвета с четкими или расплывчатыми границами, локализованных в центральной части глазного дна, и отека сетчатки в макулярной области или по ходу крупных сосудов.

- Препролиферативная ретинопатия (ДР II) — стадия клинических предвестников перехода заболевания в пролиферативную форму. Характеризуется наличием

венозных аномалий (четкообразность, извитость, наличие петель, удвоение и/или выраженные колебания калибра сосудов), интратетинальных микрососудистых аномалий (ИРМА), крупных ретинальных геморрагий, большим количеством твердых и мягких экссудатов.

- Проллиферативная ретинопатия (ДР III) — распространение патологических изменений по поверхности сетчатки или за ее пределы. Характеризуется неоваскуляризацией диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, кровоизлияниями в стекловидное тело, образованием фиброзной ткани в области преретинальных кровоизлияний. Грозными осложнениями данной стадии ДР являются повторные кровоизлияния, способствующие отслойке сетчатки, и неоваскуляризация (рубцов) радужной оболочки, часто приводящая к развитию вторичной неоваскулярной глаукомы. Эти формы заболевания различаются прогнозом в отношении зрения.

Согласно Национальному руководству по офтальмологии (под ред. С.Э. Аветисова и соавт., 2008), выделяют следующие формы ДР.

I. Препролиферативная форма:

а) васкулярная фаза;

б) экссудативная фаза (с отеком макулы, без отека макулы);

в) геморрагическая или экссудативно-геморрагическая фаза.

II. Проллиферативная форма:

а) с неоваскуляризацией;

б) с глиозом I, II, III, IV степени:

— I степень — участки глиоза в заднем полюсе или средней части вдоль сосудистых аркад, не захватывающие диска зрительного нерва (ДЗН);

— II степень — глиоз ДЗН;

— III степень — глиоз ДЗН и в области сосудистых аркад;

— IV степень — циркулярные полосы глиоза, захватывающие ДЗН, сосудистые аркады и темпоральные межаркадные зоны сетчатки;

в) с тракционной отслойкой сетчатки.

Клинически выделяют следующие формы: фокальная, отечная, диффузная отечная, ишемическая, смешанная.

ФАКТОРЫ РИСКА

Вероятность развития ДР имеют все пациенты, страдающие СД. Она увеличивается в зависимости от следующих факторов.

1. Продолжительность диабета. Ретинопатия может быть впервые выявлена как в момент постановки диагноза (редко, преимущественно при СД II типа), так и у пациентов с любой длительностью заболевания. Распространенность ДР возрастает по мере увеличения давности основного заболевания. После 20 лет диабета почти все пациенты с СД I типа и около 60 % пациентов с СД II типа имеют ДР различных стадий.

2. Тип диабета. При сопоставимой давности заболевания СД I типа чаще, чем СД II типа, осложняется ДР, в том числе пролиферативной стадией. При длительности диабета более 20 лет практически все пациенты с СД I типа имеют ретинопатию, из них 2/3 — пролиферативную форму. При СД II типа сетчатка поражается в половине случаев, а пролиферативная стадия выявляется у каждого пятого пациента (Л.К. Мошетьева и соавт., 2009).

3. Адекватность терапии. Недостаточный контроль над обменными процессами — частая причина развития

и прогрессирования ДР (J. Kanski, 2006). Предложенный ВОЗ и Американской диабетической ассоциацией диагностический критерий риска развития ретинопатии (уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л) оспаривается более поздними исследованиями как недостаточно точный (Т. Wong и соавт., 2008). Также есть данные, что при СД II типа пролиферативная ДР в 2 раза чаще развивается у больных, получающих инсулинотерапию, по сравнению с пациентами, принимающими сахароснижающие препараты.

4. Беременность. Является фактором риска развития и активного прогрессирования ретинопатии у пациенток с СД.

5. Артериальная гипертензия. Контроль и компенсация гипертонии снижают вероятность прогрессирования ретинопатии.

6. Нефропатия. Выявлена прямая зависимость между состоянием почек и прогрессированием ДР (J. Kanski, 2006).

7. Прочие. Курение, ожирение и гиперлипидемия также повышают вероятность развития и быстрого прогрессирования ДР.

Отдельно выделяют факторы высокого риска значительного снижения зрения при пролиферативной ДР (Diabetic Retinopathy Study Research Group, DRS, 1979):

- преретинальное кровоизлияние;
- кровоизлияние в стекловидное тело;
- неоваскуляризация сетчатки площадью более 1/2 ДЗН;
- неоваскуляризация ДЗН, занимающая более 1/3 его площади.

ОСЛОЖНЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Ниже приводятся поражения (осложнения), связанные с диабетической ретинопатией.

Катаракта. Катаракту определяют как помутнение хрусталика; она часто встречается у лиц пожилого возраста. У пациентов с СД возрастная катаракта возникает раньше. Для больных СД более молодого возраста характерна особая форма катаракты, называемая катарактой «снежинки». Кроме того, у больных СД более молодого возраста встречается редкая форма осмотической обратимой катаракты, которая обусловлена быстрыми изменениями водно-электролитного баланса на фоне тяжелого неконтролируемого СД.

Глаукома. Первичная глаукома может быть острой или хронической. Раньше полагали, что у пациентов с СД повышен риск развития первичной хронической глаукомы с уменьшением поля зрения. Однако из работ, опубликованных в последнее время, следует, что СД не увеличивает риск развития глаукомы, просто глаукому у пациентов с СД обнаруживают быстрее. У пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) повышен риск развития вторичной глаукомы, в особенности неоваскулярной (рубцовой) глаукомы.

Окклюзия вен сетчатки / отек ДЗН. У пациентов с СД повышен риск поражения зрительного нерва, обусловленного окклюзией сосудов; это поражение отличается от нейропатии зрительного нерва, специфичной для СД (см. ниже) и обычно возникающей у пациентов старшего возраста с СД II типа и артериальной гипертензией. Это поражение может быть формой ишемической нейропатии зрительного нерва.

Отслойка сетчатки. Отслойка сетчатки вызывается скоплением жидкости между нейронным слоем сетчатки

и пигментным эпителием сетчатки; у пациентов без СД она чаще всего возникает из-за разрыва сетчатки (регатогенная отслойка сетчатки). У пациентов с ПДР конденсация и сморщивание стекловидного тела в сочетании с кровоизлиянием и фиброзом (и глиозом) могут приводить к тракционной отслойке сетчатки. Тракционная отслойка сетчатки может прогрессировать в комбинацию тракционной и регматогенной отслойки сетчатки. Поражение макулы приводит к потере центрального зрения.

Рубеоз радужки и рубцовая глаукома. Рубеозом радужки называют рост новых сосудов в радужке глаза в результате выраженной ишемии сетчатки. Рубеоз — неоваскуляризация радужки (РНР) — может вызывать тяжелую форму глаукомы (см. ниже) с ростом новых сосудов в углу передней камеры (УПК). В отсутствие лечения РНР ведет к закрытию путей оттока водянистой влаги в УПК глаза фиброваскулярной тканью.

Нейропатия зрительного нерва. У пациентов с СД в редких случаях может возникать нейропатия зрительного нерва; она проявляется отеком ДЗН, который сопровождается постепенным снижением остроты зрения.

Другие поражения глаз при сахарном диабете. Нередко возникает паралич глазных мышц, в особенности у пациентов с СД II типа. Кроме того, часто встречается эпителиопатия роговицы, которая является причиной медленного заживления повреждений эпителия, в особенности после операций на глазах.

ДИАГНОСТИКА

Первичное обследование — ключевые моменты сбора анамнеза.

- Длительность сахарного диабета [A:I].
- Контроль гликемии в прошлом (уровень HbA1c) [A:I].
- Прием лекарственных препаратов [A:III].
- Анамнез (наличие ожирения [A:III], заболеваний почек [A:II], системной артериальной гипертензии (АГ) [A:I], уровней липидов в сыворотке крови [A:II], беременности [A:I]).
- Офтальмологический анамнез [A:III].

Первичное физикальное обследование (ключевые элементы):

- Острота зрения [A:I].
- Измерение ВГД [A:III].
- Гониоскопия по показаниям (при подозрении на неоваскуляризацию радужки или повышение ВГД) [A:III].
- Проведение биомикроскопии с помощью щелевой лампы [A:III].
- Офтальмоскопия с широким зрачком, включая стереоскопическое исследование заднего полюса [A:I].
- Исследование периферических отделов сетчатки и стекловидного тела — лучше всего проводить при помощи обратной офтальмоскопии или биомикроскопии с помощью щелевой лампы в комбинации с контактными линзами Гольдмана, это позволяет оценить состояние сетчатки в макулярной области и определить наличие интратетинального серозного отека [A:III].

Вспомогательные исследования.

- Фотография глазного дна редко бывает полезной при минимальной ДР или в тех случаях, когда отмечено стабильное течение ДР (нет изменений по сравнению с предыдущей картиной глазного дна) [A:III].
- Флюоресцентную ангиографию (ФАГ) применяют в качестве метода, позволяющего оценить причину(ы) снижения остроты зрения неясной этиологии [A:III]. При

помощи ангиографии можно выявить состояние капилляров сетчатки [А:П] или источники экссудации из капилляров, приводящие к макулярному отеку как возможной причине потери зрения. При этом ФАГ не относится к числу методов, применяемых в качестве стандартного обследования пациентов с СД [А:П].

ЛЕЧЕНИЕ И ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ДР И ДИАБЕТИЧЕСКИМ МАКУЛЯРНЫМ ОТЕКОМ (ДМО)

Нарушение зрения — отдаленное последствие СД, вызывающее наибольшие опасения. Потеря зрения у больных СД может быть обусловлена несколькими состояниями, к числу которых относится диабетическая и гипертензивная ретинопатия, повышенный риск окклюзии сосудов сетчатки, образование катаракты и глаукома. Оптимизм, однако, внушает тот факт, что на ранних стадиях ретинопатию можно остановить, а данные нескольких исследований говорят о том, что распространенность пролиферативной ретинопатии и/или тяжелой потери зрения за последние годы уменьшилась. Например, мета-анализ, сравнивающий данные за 1986–2008 гг. с данными за 1975–1985 гг., показал, что частота прогрессирования СД I типа, пролиферативной ретинопатии и тяжелой потери зрения снизилась примерно на две трети (Т. Wong и соавт., 2009).

Достижение хороших результатов лечения ДР возможно при осуществлении комплексного подхода, направленного на:

- стабилизацию уровня гликемии;
- нормализацию артериального давления;
- коррекцию нарушений липидного обмена;
- проведение лазеркоагуляции сетчатки;
- интравитреальное введение ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF);
- интравитреальное введение кортикостероидов.

При офтальмологическом наблюдении и лечении пациентов с СД необходим дифференцированный подход, зависящий от типа ДР и размера макулярного отека.

Лечение методом фотокоагуляции. С начала 1980-х гг. лазерная коагуляция является основным методом лечения ДМО. В 1979 г. Blankenship и соавт. сообщили о том, что у пациентов с симметричным макулярным отеком и препролиферативной ретинопатией, которым проводилась лазерная коагуляция, частота потери зрения через 2 года была ниже, чем у пациентов из контрольной группы (частота потери зрения на 2 или более строки составила 23 % в группе лазерной коагуляции против 43 % в контрольной группе). Решающей работой, после которой лазерная коагуляция прочно утвердилась в качестве метода лечения диабетической макулопатии, стало исследование «Лечение диабетической ретинопатии на ранней стадии» (ETDRS). 2244 пациента прошли рандомизацию, по результатам которой части пациентов на ранней стадии заболевания проводили фокальную лазерную коагуляцию и лазерную коагуляцию по типу «решетки», в то время как другой части пациентов лазерную коагуляцию проводили значительно позже. Лазерную коагуляцию проводили следующим образом.

- Фокальное лечение микроаневризм и других участков фокальной экссудации путем нанесения ожогов (пятен) размером 50–100 мкм с целью получения четкого белого кольца вокруг области экссудации.
- Области диффузной экссудации и зоны облитерации капилляров (не соприкасающиеся с фовеолярной аваску-

лярной зоной) в пределах 2 диаметров диска от центра обрабатывали лазером по типу «решетки» с использованием пятен размером 50–200 мкм, расположенных друг от друга на расстоянии одного диаметра пятна.

- Очаги поражения, расположенные в пределах 500 мкм от фовеа, на первом этапе не обрабатывали, однако в последующие сеансы их обработка в случае необходимости допускалась (не ближе чем 300 мкм от фовеа).

Исследование показало, что для глаз с клинически значимым макулярным отеком (КЗМО) частота умеренной потери зрения (увеличение угла зрения в 2 раза или потеря зрения 15 или более букв по шкале ETDRS) через 3 года снижалась с 24 до 12 % (уровень 1). В глазах без КЗМО, не получавших никакого лечения, частота потери зрения была низкой. КЗМО определяли как соответствие одному или нескольким из следующих критериев.

1. Утолщение сетчатки в области фовеа или в пределах 500 мкм от фовеа.

2. Твердые экссудаты в области фовеа или в пределах 500 мкм от фовеа, если они сопровождаются утолщением близлежащей сетчатки.

3. Область или области утолщения сетчатки площадью не менее площади диска, которые по крайней мере частично расположены в пределах одного диаметра диска от фовеа.

Хотя в исследование включали пациентов с нормальным центральным зрением и КЗМО, очевидную пользу от лечения получали пациенты с исходной остротой зрения <6/9, а наибольшую пользу — пациенты с остротой зрения от 6/12 до 6/24. Если говорить о пациентах с КЗМО и нормальной остротой зрения, то данные исследования ETDRS указывали на возможную пользу лазерной коагуляции, после которой частота потери зрения (2 строки в таблицах Снеллена) снижалась на 5–10 % (уровень 1). Важно отметить, что в исследовании ETDRS пользой считали замедление прогрессирования потери зрения, т. е. даже в случае применения лазерной коагуляции доля пациентов с потерей зрения увеличивалась, хотя и с меньшей скоростью. Следует также отметить, что «поражения, подлежащие лечению» (т. е. микроаневризмы, из которых выделяется экссудат, или диффузная экссудация в макуле), выявлялись на ФАГ. В отсутствие утолщения сетчатки, выявляемого при клиническом обследовании (КЗМО), подтверждение экссудации методом ФАГ обычно не считают показанием для лечения (в стандартной клинической практике). Оптическая когерентная томография (ОКТ) в определенной степени изменила эту ситуацию, так как при помощи ОКТ жидкость в сетчатке можно обнаружить на очень ранней стадии, когда исследование глазного дна еще не позволяет этого сделать, и данные исследования ETDRS, возможно, нельзя экстраполировать на эту группу пациентов.

В следующем исследовании R. Oik и соавт. (2000) показали, что у пациентов с диффузной макулопатией, которым проводили лазерную коагуляцию по типу «решетки» в зонах утолщения сетчатки, острота зрения (ОЗ) значительно улучшилась.

Исследовательская сеть DRCR.net провела рандомизированное контролируемое исследование 323 глаз, в котором сравнивали разные методы лечения ДМО — легкую лазерную коагуляцию макулы по типу «решетки» и обычную лазерную коагуляцию (прямое воздействие / по типу «решетки») в модификации ETDRS.

Лазерную коагуляцию (фокальную / по типу «решетки») в модификации ETDRS проводили следующим образом:

- все просачивающиеся микроаневризмы, расположенные на расстоянии 500–3000 мкм от фовеа, обрабатывали прямым воздействием лазера с нанесением ожогов размером 50 мкм (импульсами длительностью 0,05–0,1 с);
- обесцвечивание (побеление) собственно микроаневризмы не требовалось, однако необходимым условием было образование под микроаневризмой сероватой зоны. Коагуляцию по типу «решетки» проводили в зонах утолщения сетчатки;
- коагуляцию по типу «решетки» проводили от 500 до 3000 мкм выше и ниже и до 3500 мкм темпоральнее. Пятна наносили друг от друга на расстоянии, составляющем 2 диаметра ожога; при этом никаких ожогов в пределах 500 мкм от диска не наносили.

Легкую лазерную коагуляцию макулы по типу «решетки» проводили следующим образом:

- пятна, расположенные друг от друга на расстоянии 2–3 диаметров ожога, наносили по всей макуле, вне зависимости от локализации микроаневризм;
- всего наносили 200–300 едва видимых ожогов размером 50 мкм (в том числе на неутонченную сетчатку).

Через 12 мес. толщина центральной подобласти в группе «коагуляция в модификации ETDRS» уменьшилась на 88 мкм, а в группе «только решетка» — на 49 мкм ($p = 0,02$); при этом объем сетчатки уменьшился на 0,8 и 0,4 мм соответственно ($p = 0,03$). По исходам, связанным с ОЗ, обе группы существенно не различались, хотя лазерная коагуляция в модификации ETDRS (фокальная / по типу «решетки») вызывала более значительное уменьшение толщины сетчатки. Таким образом, данное исследование подкрепило дальнейшее применение метода лазерной коагуляции в модификации ETDRS (уровень 1).

Субпороговая лазерная коагуляция. Субпороговая микроимпульсная лазерная коагуляция была разработана как метод лечения, который теоретически позволяет избежать повреждения внутренней нейросенсорной сетчатки и тем самым уменьшает вероятность таких потенциальных осложнений, как парацентральные скотомы и увеличение рубцов, возникших в результате лечения. Впервые метод был описан в конце 1990-х гг., и с того времени в ряде рандомизированных клинических исследований были получены данные, позволяющие сравнить его с лазерной коагуляцией в модификации ETDRS. S. Sivaprasad и соавт. (2012) сообщили результаты исследования серии случаев (25 глаз), длительность наблюдения составила 3 года. Авторы показали, что в 92 % случаев зрение улучшалось или стабилизировалось, а через 2 года отек в 92 % случаев разрешался; при этом через 3 года в 28 % случаев отек возникал вновь (уровень 2). J. Figueira и соавт. (2009) провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование по сравнению субпороговой микроимпульсной коагуляции диодным лазером и коагуляции обычным зеленым аргоновым лазером; были изучены 84 глаза. Авторы показали, что через 12 мес. между исследуемыми группами отсутствовала статистически значимая разница по таким показателям, как ОЗ ($p = 0,88$), толщина сетчатки ($p = 0,81$) или восприятие зрительных контрастов ($p = 0,87$) (уровень 1).

S. Vujosevic и соавт. (2010) провели проспективное рандомизированное исследование 62 глаз (50 пациентов), в котором для лечения ДМО проводили либо субпороговую микроимпульсную коагуляцию диодным лазером, либо лазерную коагуляцию в модификации ETDRS. При

этом до и после лечения проводили микропериметрию и визуализацию методом аутофлюоресценции глазного дна (АФГД). Через 12 мес. статистически значимой разницы между 2 исследуемыми группами по таким параметрам, как острота зрения при максимальной коррекции или толщина центральной зоны сетчатки, выявлено не было ($p = 0,48$ и $p = 0,29$). Чувствительность центральной области сетчатки в случае микроимпульсной лазерной коагуляции улучшалась, а в случае лазерной коагуляции в модификации ETDRS падала. Кроме того, в группе микроимпульсной коагуляции сохранялась АФГД. Таким образом, микроимпульсная лазерная коагуляция может стать новым, менее агрессивным методом лазерной терапии, пригодным для лечения клинически значимого ДМО (уровень 1). В настоящее время выпускается также установка для микроимпульсной коагуляции зеленым лазером, хотя соответствующие данные рандомизированных клинических исследований еще не опубликованы. Оптимальные параметры микроимпульсной коагуляции диодным лазером еще не установлены, и широкого распространения этот метод пока не получил. В большинстве учреждений основным методом лазерной терапии ДМО остается стандартная лазерная коагуляция (сверхпороговая).

В клинической практике исходы лазерной коагуляции, применяемой для лечения ДМО, не столь хороши, как в научных исследованиях. Результаты лазерной коагуляции зависят от ряда факторов, к числу которых относится сама лазерная установка, факторы, связанные с пациентом, а также факторы, связанные с оператором лазерной установки. Чтобы получать воспроизводимые результаты, лазерную коагуляцию сетчатки должен проводить опытный оператор (уровень А).

Польза от лазерной коагуляции, проводимой по модифицированному протоколу ETDRS (в сравнении с отсутствием лечения или с легкой лазерной коагуляцией по типу «решетки»), подкрепляется научными данными 1-го уровня доказательности. Согласно недавно опубликованным данным, сходных результатов можно достичь при использовании субпороговой микроимпульсной коагуляции диодным лазером (уровень 2).

Хотя лазерная коагуляция снижает риск потери зрения и оказывает долговременный эффект, очевидно, что восстановить зрение с использованием только лазерной коагуляции гораздо труднее. Сегодня наиболее эффективной стратегией, позволяющей сохранить и восстановить зрение у пациентов с ДМО, затрагивающим центр макулы, и снижением ОЗ до 20/32 или ниже, являются интравитреальные инъекции ингибиторов VEGF в сочетании с немедленной или отсроченной фокальной лазерной коагуляцией (уровень 1).

Интравитреальные инъекции кортикостероидов. В патогенезе ДМО участвуют различные процессы, в частности повышение концентрации факторов проницаемости сосудов (например, VEGF), потеря плотных контактов между эндотелиальными клетками и продукция медиаторов воспаления. Кортикостероиды способны подавлять все перечисленные процессы, в связи с чем их изучали в качестве возможных средств лечения ДМО. Потенциальная польза от интравитреальных инъекций кортикостероидов показана в многочисленных исследованиях серии случаев, однако до последнего времени данные рандомизированных контролируемых исследований были довольно скудными.

Группа DRCR.net провела рандомизированное контролируемое исследование с периодом наблюдения

3 года, в котором сравнивали лазерную коагуляцию в модификации ETDRS (как определено выше) и инъекции интравитреального триамцинолона — ИВТА (без консерванта) в дозе 1 или 4 мг (Аллерган, США). Все пациенты, у которых сохранялся отек, могли получать повторное лечение с интервалом 4 мес. Через 4 мес. средняя ОЗ в группе «триамцинолон 4 мг» была выше, чем в группах «триамцинолон 1 мг» и «лазерная коагуляция» ($p < 0,001$). Через год статистически значимая разница между группами по средней ОЗ отсутствовала. Через 2 года средняя ОЗ в группе с лазерной коагуляцией была выше, чем в двух других группах. Результаты ОКТ находились в согласии с данными ОЗ: в группе «триамцинолон 4 мг» эффект, выявленный во время визита через 4 мес., превышал эффекты в двух других группах (уровень 1). Анализ подгруппы псевдофакичных пациентов, проведенный в рамках данного исследования, показал, что катаракта не являлась фактором, влияющим на результат лечения, тем самым было подтверждено, что полезный эффект лазерной коагуляции не зависит от состояния хрусталика. 3-летние результаты наблюдения за 309 глазами были опубликованы в 2009 г. Изменение буквенного показателя ОЗ относительно исходного значения в группе с лазерной коагуляцией составило +5, а в каждой из групп с триамцинолоном — 0. Кумулятивная вероятность операции по поводу катаракты к окончанию 3-го года в группе с лазерной коагуляцией составила 31 %, а в группах «триамцинолон 1 мг» и «триамцинолон 4 мг» — 46 и 83 % соответственно ($p < 0,001$ для всех попарных сравнений групп между собой). Недостаток этого 3-летнего исследования состоял в том, что в течение полных 3 лет наблюдали лишь за 36 % пациентов.

L. Gillies и соавт. (2007) провели рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование по сравнению ИВТА и плацебо у пациентов с рефрактерным ДМО; в исследование были включены 69 глаз (43 пациента). Повторные инъекции проводились по мере необходимости, а лазерную коагуляцию можно было проводить в соответствии с заранее установленными правилами. Через 3 мес. в группе ИВТА ОЗ при максимальной коррекции (ОЗМК) и толщина центральной зоны сетчатки статистически значимо улучшились. Через 2 года различия все еще были статистически значимыми, но стали менее выраженными. Улучшение ОЗ по крайней мере на 5 букв отмечалось у 56 % пациентов, получавших ИВТА, и лишь у 26 % пациентов, получавших плацебо ($p = 0,006$); при этом средний прирост ОЗ в группе ИВТА на 5,7 буквы превышал средний прирост ОЗ в группе плацебо (уровень 1). По прошествии 2 лет исследование стало открытым, и пациенты, исходно получавшие плацебо, смогли получить ИВТА в соответствии с заранее установленными правилами. Через 5 лет улучшение ОЗ на >5 букв было выявлено в 42 % глаз, в которые с самого начала проводились интравитреальные инъекции триамцинолона, и в 32 % глаз, в которые вначале проводились инъекции плацебо; однако эта разница не была статистически значимой ($p = 0,4$). Также между обеими группами не было выявлено различия в уменьшении средней толщины центральной зоны сетчатки. Применение ИВТА на более раннем этапе не снижало потребности в повторном лечении в последующие годы.

Это исследование отличается от исследования DRСR.net тем, что на момент включения у большинства пациентов было документировано отсутствие эффекта лазерной коагуляции. Дополнительная лазерная коагуля-

ция в соответствии с протоколом была проведена менее чем половине пациентов из группы плацебо, поскольку дальнейшая лазерная терапия была признана бесполезной. Напротив, в исследование DRСR.net не включали глаза, для которых польза от лазерной коагуляции не ожидалась. Авторы сделали вывод о том, что ИВТА можно применять для некоторых глаз, рефрактерных к лазерной коагуляции, т. е. в качестве salvage-терапии (терапии спасения) (уровень 2).

Кортикостероиды и лазерная коагуляция. В ряде исследований изучали ИВТА в качестве дополнения к фокальной лазерной коагуляции макулы. L. Gillies и соавт. (2007) провели проспективное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по сравнению ИВТА в дозе 4 мг и плацебо, применяемых в течение 6 недель перед лазерной коагуляцией по поводу ДМО. По доле пациентов, у которых ОЗМК увеличилась на ≥ 5 букв, обе группы не различались ($p = 0,8$), несмотря на то, что через 6 мес. средняя толщина центральной области макулы в группе ИВТА была на 50 мкм ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,016$). Из исследования был сделан вывод о том, что польза от применения этих методов в комбинации друг с другом (и их синергизм) не доказаны. Группа DRСR.net провела сравнение фокальной лазерной коагуляции макулы, проведенной через 4 недели после субтеноновой инъекции триамцинолона в дозе 40 мг, и лазерной коагуляции самой по себе; в исследование были включены 129 глаз с ОЗ 20/40 или выше. Ни по ОЗ ($p = 0,94$), ни по толщине центральной зоны сетчатки ($p = 0,46$) группы статистически значимо не различались, и авторы сделали вывод о том, что польза от подобного комбинированного лечения маловероятна, и не рекомендовали для пациентов этой категории переходить к исследованию III фазы (уровень 1).

Группа DRСR.net также провела сравнение следующих методов лечения ДМО, затрагивающего центр макулы: ИВТА в комбинации с лазерной коагуляцией, лазерной коагуляции самой по себе и инъекций ранибизумаба в двух разных дозах (более подробная информация приведена в разделе «Ранибизумаб», DRСR.net, 2010 г.). Это исследование показало, что в группах пациентов, получавших ранибизумаб, исходы, связанные со зрением, были лучше, чем в группе пациентов, получавших кортикостероид; исключение составляли глаза, которые в начале исследования были псевдофакичными (результаты для таких глаз были сходными) (уровень 1).

Основным недостатком ИВТА являются побочные эффекты. Согласно 2-летним результатам исследования L. Gillies (2007), в 44 % глаз из группы триамцинолона применялся препарат для лечения глаукомы (а в 5,9 % была проведена трабекулэктомия); при этом в группе плацебо препарат для лечения глаукомы применялся лишь в 3 % глаз. Операция по поводу катаракты была проведена в 54 % глаз, леченых триамцинолоном, и в 0 % глаз из группы плацебо. Через 5 лет трабекулэктомия была проведена в 9 % глаз из группы ИВТА (0 % в группе плацебо), препараты для лечения глаукомы применялись в 56 % глаз, а операция по поводу катаракты была проведена в 71 % глаз. По данным исследования DRСR.net, описанного выше, через 3 года доля глаз, в которых была проведена операция по поводу катаракты, в группе «ИВТА 4 мг» составила 83 %, а в группе «лазерная коагуляция» — 31 %. Доля глаз, в которых в какой-либо из визитов ВГД повысилось более чем на 10 мм рт. ст., в группе «ИВТА 4 мг» составила 33 %, а в группе «лазерная коагуляция» — 4 %. Доля глаз, в которых применялась

терапия для снижения ВГД, в группе «ИВТА 4 мг» составила 12 %, а в группе «лазерная коагуляция» — 3 %; в 5 % глаз из группы «ИВТА 4 мг» была проведена операция по поводу глаукомы (уровень 1).

Недавно появились интравитреальные биодegradуемые системы доставки лекарств с медленным высвобождением, которые оказались перспективными в плане лечения ДМО. В одном исследовании у пациентов с ДМО сравнивали интравитреальную систему доставки дексаметазона в дозе 700 мкг (эта система продается под названием Ozurdex® Allergan) с интравитреальной системой доставки дексаметазона в дозе 350 мкг и просто наблюдением (171 глаз, по 57 глаз в каждой группе, наблюдение в течение 180 дней). Исходно средняя ОЗ во всех группах составляла 54 буквы. Через 90 дней доля глаз, в которых ОЗМК увеличилась по крайней мере на 10 букв, в группе «дексаметазон 700 мкг» статистически значимо превысила долю таких глаз в группе наблюдения (33 % против 12 %; $p = 0,007$). В день 180-й статистически значимой разницы между этими группами не было выявлено (30 % против 23 % соответственно). В группе «дексаметазон 350 мкг» статистически значимая разница с группой наблюдения по доле глаз, в которых ОЗМК увеличилась по крайней мере на 10 букв, была выявлена через 60 дней (23 % против 9 %), но не через 90 или 180 дней. В день 90-й, в группе «дексаметазон 700 мкг» также было выявлено статистически значимое улучшение по сравнению с группой наблюдения таких параметров, как толщина центральной зоны сетчатки ($p < 0,01$) и просачивание флуоресцеина ($p < 0,001$) (уровень 1). Поскольку период наблюдения в этом исследовании был довольно коротким, в нем могли быть недооценены возможные побочные эффекты, в частности катаракта. В настоящее время продолжаются дальнейшие исследования.

Недавно для лечения ДМО разработан небидegradуемый интравитреальный имплантат с замедленным высвобождением флуоцинолона ацетонида (Илувиен®); время высвобождения составляет до 36 мес. Интравитреальный имплантат с флуоцинолоном ацетонида для лечения ДМО изучали в исследовании FAME. В этом исследовании 956 пациентов прошли рандомизацию, по результатам которой они получали имплантат с флуоцинолоном в низкой дозе, имплантат с флуоцинолоном в высокой дозе или имитацию инъекции. Через 24 мес. доля пациентов, у которых ОЗМК увеличилась по крайней мере на 15 букв, в группе с низкой дозой составила 28,7 %, а в контрольной группе — 16,2%; примерно такие же результаты были получены и через 3 года (уровень 1). Если рассматривать только те глаза, в которых в исходном состоянии имелся хрусталик (факичные), то в группе с низкой дозой операция по поводу катаракты была проведена в 75 % случаев, а в контрольной группе — в 23 % случаев; в 16,3 % глаз отмечено ВГД, превышающее 30 мм рт. ст., а в 3,1 % глаз была проведена операция, направленная на снижение ВГД. Заранее спланированный анализ по подгруппам показал, что особенную пользу от нового метода лечения (по сравнению с контролем) получают пациенты, у которых длительность ДМО составляет более 3 лет. Данный лекарственный препарат в настоящее время одобрен в Великобритании для лечения ДМО в тех случаях, когда другие варианты лечения не дают эффекта. За счет применения флуоцинолона ацетонида более длительного действия можно уменьшить частоту вмешательства, что даст этому препарату преимущества перед интравитреальными инъекциями стандартных ингибиторов VEGF, однако при

оценке пользы от его применения следует учитывать более высокий риск побочных эффектов.

Разрабатываются и другие системы доставки кортикостероидов, в том числе транссклеральный спиральный имплантат с триамцинолоном ацетонида (I-vation). Результаты исследований этого имплантата ожидаются.

Таким образом, по эффектам, наблюдаемым через 3 года, монотерапия интравитреальными инъекциями триамцинолона (без консерванта) уступает лазерной коагуляции, что подкрепляется данными 1-го уровня доказательности. Кроме того, данные 1-го уровня доказательности говорят о том, что интравитреальные инъекции триамцинолона (без консерванта) в комбинации с лазерной коагуляцией уступают по эффективности инъекциям ранибизумаба в комбинации с немедленной или отсроченной лазерной коагуляцией (исключение составляют псевдофакичные пациенты). Данные 1-го уровня доказательности подтверждают, что для лечения ДМО эффективен имплантат, медленно высвобождающий флуоцинолон. Особый интерес представляют препараты кортикостероидов более длительного действия, так как они позволяют уменьшить частоту вмешательств, что может дать им практическое преимущество перед ингибиторами VEGF. При использовании интравитреальных кортикостероидов следует учитывать, что они часто вызывают повышение ВГД; эти препараты особенно подходят для пациентов, которые уже являются псевдофакичными.

Ранибизумаб — интравитреальный ингибитор VEGF. Известно, что у пациентов с ДР уровни VEGF в стекловидном теле и сетчатке повышены. Действуя на белки плотных контактов, VEGF повышает проницаемость сосудов и играет существенную роль в развитии макулярного отека.

В исследовании READ-2 (Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes — ранибизумаб для лечения отека макулы при СД) сравнивали эффекты интравитреальных инъекций ранибизумаба в дозе 0,5 мг, лазерной коагуляции в комбинации с ранибизумабом и лазерной коагуляции самой по себе; в исследование были включены 126 глаз, ранее не получавших лечения. Это исследование показало, что через 6 мес. (первичная конечная точка) среднее увеличение ОЗМК в группе «ранибизумаб как средство монотерапии» значительно превышало таковое в группе лазерной коагуляции (+7,24 буквы в сравнении с -0,43 буквы в группе лазерной коагуляции, $p = 0,0001$ через 6 мес.). Между группами «ранибизумаб как средство монотерапии» и «комбинированная терапия» статистически значимой разницы не было выявлено. В соответствии с протоколом исследования после 6 мес. пациенты из всех групп могли получать лечение по мере необходимости. Двухлетние результаты показали, что в группах ранибизумаба зрение оставалось стабильным на фоне применения препарата каждые 2 мес. по схеме pro re nata («по необходимости») (уровень 1).

Исследование RESOLVE («Безопасность и эффективность ранибизумаба при ДМО») — это рандомизированное, контролируемое, двойное слепое, многоцентровое исследование II фазы, в котором через 12 мес. оценивали безопасность и эффективность ранибизумаба как средства лечения ДМО. Пациентов рандомизировали в 3 исследуемые группы: «ранибизумаб 0,3 мг», «ранибизумаб 0,5 мг» и «имитация инъекции». В первые 3 мес. они получали инъекции с интервалом в месяц. Впоследствии все пациенты в случае необходимости могли получать лазерную коагуляцию (в зависимости от установленных критериев

лечения). Через месяц дозу ранибизумаба можно было удвоить путем увеличения вводимого объема раствора в 2 раза (с 0,05 до 0,1 мл) при условии, что толщина центральной зоны сетчатки составляла >300 мкм, либо если одновременно выполнялись два условия: толщина центральной зоны сетчатки (ТЦЗС) составляет >225 мкм, а отек сетчатки со временем предыдущего обследования уменьшился на <50 мкм. Через 12 мес. среднее увеличение ОЗМК в исследуемых группах с ранибизумабом составило 10,3 буквы, в то время как в группе «имитация инъекции» она в среднем снизилась на 1,4 буквы ($p < 0,0001$). Кроме того, средняя толщина ТЦЗС в группах с ранибизумабом снизилась на 194 мкм, в то время как в группе «имитация инъекции» она снизилась на 48,4 мкм ($p < 0,0001$) (уровень 1).

Исследование III фазы по оценке эффективности и безопасности ранибизумаба у пациентов с нарушениями зрения, вызванными ДМО (RESTORE), представляло собой рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое исследование с 3 исследуемыми группами: «ранибизумаб 0,5 мг в комбинации с имитацией лазерной коагуляции», «ранибизумаб в комбинации с лазерной коагуляцией» и «имитация инъекции в комбинации с лазерной коагуляцией». В исходном состоянии ОЗ у пациентов составляла 78–39 букв. В течение одного года у пациентов, получавших ранибизумаб в комбинации с лазерной коагуляцией, среднее увеличение ОЗ составило 5,9 буквы. У пациентов, получавших ранибизумаб как средство монотерапии, ОЗ увеличилась в среднем на 6,1 буквы. При этом у пациентов, которым была проведена только лазерная коагуляция, ОЗ увеличилась в среднем на 0,8 буквы ($p < 0,0001$). В подгруппе глаз, в которых ТЦЗС, определенная при помощи ОКТ, составляла не менее 400 мкм, польза от применения ранибизумаба (по сравнению с лазерной коагуляцией) была более существенной, чем для глаз с менее выраженным отеком.

В рамках исследований RISE и RIDE, проведенных в США, оценивали эффективность ранибизумаба при ДМО. Никаких дополнительных нежелательных явлений в этих исследованиях ранибизумаба у лиц с ДР не было выявлено.

В 2010 г. были опубликованы результаты исторического (ключевого) исследования DRCCR.net, в котором сравнивали интравитреальный ранибизумаб в дозе 0,5 мг в комбинации с немедленной лазерной коагуляцией (фокальной / по типу «решетки»), ранибизумаб в дозе 0,5 мг в комбинации с отсроченной лазерной коагуляцией (не ранее чем через 24 недели после инъекции ранибизумаба), ИВТА в дозе 4 мг в комбинации с немедленной лазерной коагуляцией и имитацию инъекции в комбинации с немедленной лазерной коагуляцией. Важность этого исследования определяет необходимость понимания применявшихся в нем критериев включения и схемы лечения. В это исследование включали пациентов с ДМО, с исходной ОЗ от 78 до 24 букв (приблизительно 6/9–6/90) и ТЦЗС ≥ 250 мкм (по данным ОКТ). Согласно полученным данным, через год у пациентов, получавших интравитреальный ранибизумаб в дозе 0,5 мг в комбинации с немедленной или отсроченной лазерной коагуляцией, ОЗМК увеличилась сильнее, чем у пациентов, которым проводилась только лазерная коагуляция (уровень 1). Через год в обеих группах с ранибизумабом средний прирост ОЗМК составил 9 букв; при этом в группе «лазерная коагуляция / имитация инъекции» он составил 3 буквы, а в группе «триамцинолон / лазерная коагуляция» — 4 буквы. Улучшение ОЗМК в группе «ИВТА 4 мг в комбинации с немедленной лазерной коагуляцией»

статистически значимо не превышало ее улучшение в группе «лазерная коагуляция в отдельности». Однако в первой из названных групп уменьшение ТЦЗС, определенное при помощи ОКТ, было более выраженным, чем в группе «лазерная коагуляция в отдельности». Анализ подгруппы пациентов, глаза которых в начале исследования были псевдофакичными, показал, что улучшение ОЗМК в случае применения триамцинолона 4 мг в комбинации с лазерной коагуляцией у них было примерно таким же, что и в случае инъекций ранибизумаба. Отсюда можно заключить, что отсутствие статистически значимого улучшения ОЗМК в группе триамцинолона в целом могло быть обусловлено образованием катаракты и/или операцией по поводу катаракты у тех пациентов, у которых имелся хрусталик (факичных пациентов). Результаты, полученные через 2 года, оказались сходными (уровень 1). В обеих группах с ранибизумабом ОЗМК увеличилась не менее чем на 15 букв примерно у 30 % пациентов; при этом в группе «лазерная коагуляция» доля таких пациентов составила 15 %, а в группе с триамцинолоном — 21 %. Доля пациентов, у которых ОЗМК уменьшилась более чем на 15 букв, в группах с ранибизумабом составила 2 %, в то время как в группах с лазерной коагуляцией и триамцинолоном она составила 8 %. Данные, полученные через 2 года, показали, что в группе «лазерная коагуляция в отдельности» среднее увеличение ОЗМК составило +2 буквы, в группе «ранибизумаб + немедленная лазерная коагуляция» — +7 букв, а в группе «ранибизумаб + отсроченная лазерная коагуляция» — +10 букв.

Схема интравитреальных инъекций ранибизумаба в исследовании DRCCR.net.

- Пациенты получали 4 нагрузочные дозы ранибизумаба с интервалом в месяц.
- После этого инъекции продолжали проводить при каждом ежемесячном обследовании для пациентов, относящихся к категории «улучшение», т. е. для пациентов, у которых ОЗ составляла < 84 букв и имелись доказательства улучшения (снижение ТЦЗС на 10 % или улучшение ОЗ на 5 букв и более).
- В каждый момент, в который принималось решение о повторной инъекции, проводилась одна инъекция, если удовлетворялись критерии повторной инъекции (вместо того чтобы продолжать курс инъекций, как рекомендовано в инструкции по применению ранибизумаба, приведенной ниже).
- Если ОЗ составляла ≥ 84 букв или ТЦЗС составляла < 250 мкм, повторная инъекция могла быть проведена на усмотрение исследователя («критерии успеха»).

К первому году медиана числа инъекций ранибизумаба в группе с немедленной лазерной коагуляцией составила 8, а в группе с отсроченной лазерной коагуляцией — 9. Для тех глаз, за которыми наблюдали все 2 года, медиана числа дополнительных инъекций в группе «ранибизумаб + немедленная лазерная коагуляция» составила 2, а в группе «ранибизумаб + отсроченная лазерная коагуляция» — 3. Также было показано, что в группах с ранибизумабом ретинопатия в целом прогрессировала медленнее (уровень 1).

Для псевдофакичных глаз комбинация ИВТА и лазерной коагуляции была эффективнее лазерной коагуляции самой по себе. Однако в Великобритании такой препарат триамцинолона без консерванта (Триварис) не продается. В случае если ранибизумаб применяется по той же схеме, что и в описанном исследовании, то в ходе лечения глаза необходимо обследовать каждый месяц.

В ЕС ранибизумаб утвержден для лечения ДМО, затрагивающего центр макулы. Первоначально NICE не рекомендовал Государственной службе здравоохранения (NHS) применять ранибизумаб, однако затем он пересмотрел свои рекомендации и выпустил консультативный документ с заключением экспертов (Appraisal Consultation Document, ACD), в котором ранибизумаб был рекомендован как вариант лечения глаз с ДМО и с ТЦЗС более 400 мкм (по данным ОКТ). В этой связи можно предположить, что, начиная с первой половины 2013 г., NHS будет применять ранибизумаб для этой категории пациентов с ДМО, затрагивающим центр макулы.

МОДЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С ДР И ДМО

Отсутствие диабетической ретинопатии:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- повторный осмотр через 12 мес.

Непролиферативная ретинопатия без макулярного отека:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- повторный осмотр через 6 мес.

Непролиферативная ретинопатия с макулярным отеком менее 400 мкм:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия, ОКТ, ФАГ при необходимости;

— интравитреальное введение ингибиторов VEGF (ИВВИА) (ранибизумаб) или фокальная (и/или по типу «решетки») лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) в течение 4–6 нед. с момента диагностики;

— повторный осмотр через 2–3 мес.; при сохранении отека — дополнительная ЛК.

Непролиферативная ретинопатия с макулярным отеком более 400 мкм:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия, ОКТ, ФАГ при необходимости;

— ИВВИА или кристаллические кортикостероиды (ИВВКС)** — с обязательным контролем ВГД;

— фокальная (и/или по типу «решетки») ЛКС через 2 нед. после ИВВИА и через 4 нед. после ИВВКС;

— повторный осмотр через 2–3 мес.; при сохранении отека, по данным ОКТ (или при его рецидиве), возможна дополнительная ЛК в сочетании с ИВВИА;

— осмотр через 6 мес.; в отсутствие эффекта от лечения — витрэктомия.

Непролиферативная ретинопатия с макулярным отеком вследствие нарушения витреоретинального контакта (тракционный):

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия, ОКТ, ФАГ при необходимости;

— витрэктомия, осмотр через 2 мес.

Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия без макулярного отека:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (скрининг);
- панретиальная ЛКС (ПРЛКС); первый сеанс в течение 3–6 нед. с момента диагностики;

— повторный осмотр через 3 мес., при отсутствии стабилизации — дополнительно ЛК.

Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия с макулярным отеком более 400 мкм:

- стандартное офтальмологическое обследование;

— дополнительно — периметрия, ОКТ, ФАГ при необходимости;

— ИВВИА или ИВВКС (при введении кортикостероидов — обязательный контроль ВГД);

— фокальная (и/или по типу «решетки») ЛКС через 2 нед. после ИВВИА и через 4 нед. после ИВВКС;

— ПРЛКС: 1-й сеанс — через 2 нед. после проведения фокальной (и/или по типу «решетки») ЛКС; при наличии ретинопатии высокого риска потери зрения — 1-й сеанс ПРЛКС можно сочетать с ЛК в макулярной области; повторный осмотр через 3 мес.; при отсутствии стабилизации течения ретинопатии — дополнительная ЛК;

— при стабилизации течения ретинопатии — ОКТ-контроль состояния макулярной зоны;

— осмотр через 6 мес.; в отсутствие эффекта от лечения — витрэктомия.

Пролиферативная ретинопатия с кровоизлиянием в стекловидное тело, не препятствующим выполнению ЛКС:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (скрининг);

— ПРЛКС (воздействие на нижние отделы сетчатки при 1-м сеансе), возможно сочетание с ИВВИА;

— повторный осмотр через 3 мес., при отсутствии стабилизации — дополнительная коагуляция сетчатки.

Пролиферативная ретинопатия с кровоизлиянием в стекловидное тело, препятствующим выполнению ЛКС, у пациента, ранее не получавшего ЛК:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (при возможности), В-сканирование;

— повторные осмотры каждые 1–2 нед.; при рассасывании кровоизлияния (даже частичном) — ПРЛКС, оптимально сочетание с ИВВИА;

— при отсутствии возможности выполнить ЛК в течение 3 мес. — витрэктомия;

— после витрэктомии — осмотр через месяц; при наличии активной неоваскуляризации — ПРЛКС (возможно сочетание с ИВВИА).

Пролиферативная ретинопатия с кровоизлиянием в стекловидное тело, препятствующим выполнению ЛКС, у пациента после ранее проведенного ПРЛКС:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (при возможности), В-сканирование;

— повторный осмотр через 4–6 нед.; при рассасывании кровоизлияния — дополнительная коагуляция, оптимально сочетание с ИВВИА;

— при отсутствии возможности выполнить коагуляцию — осмотр через 2–3 мес.; в отсутствие положительной динамики — витрэктомия;

— после выполнения витрэктомии — осмотр через месяц, при необходимости — дополнительная коагуляция.

Пролиферативная ретинопатия с витреоретинальной тракцией без активной неоваскуляризации:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (скрининг), В-сканирование;

— ПРЛКС, первый сеанс в течение 4 нед. с момента диагностики;

— повторный осмотр через 3 мес., в отсутствие стабилизации — витрэктомия;

— после выполнения витрэктомии осмотр через месяц.

Проллиферативная ретинопатия с витреоретиальной тракцией с активной неоваскуляризацией:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (скрининг), В-сканирование;

- ПРЛКС, первый сеанс в течение 2 нед. с момента диагностики в сочетании с ИВВИА;

- повторный осмотр через 2 мес., при отсутствии стабилизации — дополнительная коагуляция или витрэктомия;
- после выполнения витрэктомии осмотр через месяц.

Проллиферативная ретинопатия с тракционной отслойкой сетчатки с вовлечением макулярной зоны:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (скрининг), В-сканирование;

- витрэктомия;
- после выполнения витрэктомии осмотр через месяц.

Проллиферативная ретинопатия с рубцозом радужки без наличия вторичной глаукомы:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (скрининг), гониоскопия, тонометрия;

- ПРЛКС (периферическая), первый сеанс в течение 2 нед. с момента диагностики (при невозможности выполнить ПРЛКС — криоретинопексия), ИВВИА за 2 нед. до ПРЛКС для достижения желаемого миопииаза (за счет подавления рубцоза);

- повторный осмотр через 2 мес., при отсутствии регресса неоваскуляризации радужки или угла передней камеры — дополнительная коагуляция в сочетании с ИВВИА.

Проллиферативная ретинопатия с рубцозом радужки при наличии вторичной глаукомы:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (скрининг), гониоскопия, тонометрия;

- местно — β -адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, кортикостероиды;

- пилокарпин (и содержащие его препараты) не назначать (!!!);

- ПРЛКС в сочетании с ИВВИА, первый сеанс в течение 2 нед. с момента диагностики (при невозможности выполнить ПРЛКС — криоретинопексия);

- повторный осмотр через 2 мес., при отсутствии эффекта — ИВВИА в сочетании с дополнительной лазерной коагуляцией и деструктивными вмешательствами.

Непролиферативная ДР с макулярным отеком при наличии катаракты, препятствующей выполнению лазеркоагуляции сетчатки:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (скрининг и тестирование), по возможности — ОКТ;

- при наличии выраженного отека (биомикроскопия сетчатки или ОКТ-данные) более 300 мкм показаны ИВВИА или ИВВКС за 2 нед. до оперативного лечения; при введении ИВВКС — контроль ВГД;

- удаление катаракты;
- фокальная (и/или по типу «решетки») ЛКС в течение 1–2 нед. с момента удаления катаракты;

- повторный осмотр через 2 мес., при отсутствии стабилизации — ИВВИА в сочетании с дополнительной лазерной коагуляцией.

Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия без макулярного отека при наличии катаракты, препятствующей выполнению ЛКС:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (скрининг);
- удаление катаракты;
- ПРЛКС, первый сеанс в течение 4 нед. с момента удаления катаракты;

- повторный осмотр через 2 мес.; при отсутствии стабилизации — дополнительная ЛКС.

Препролиферативная или пролиферативная ретинопатия с макулярным отеком при наличии катаракты, препятствующей выполнению ЛКС:

- стандартное офтальмологическое обследование;
- дополнительно — периметрия (скрининг);

- ИВВИА или ИВВКС за 2 нед. до оперативного лечения; при введении ИВВКС — контроль ВГД;

- удаление катаракты;
- фокальная (и/или по типу «решетки») ЛК в течение 2 нед. с момента удаления катаракты;

- ПРЛКС, первый сеанс через 2 нед. с момента проведения фокальной (и/или по типу «решетки») ЛКС; при наличии ретинопатии высокого риска потери зрения первый сеанс ПРЛКС сочетать с проведением ЛК и с ИВВИА;

- повторный осмотр через 2 мес., при отсутствии стабилизации — показана дополнительная ЛКС.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ДР И ДМО

- Обсуждать результаты обследования и их значение [А:II].

- Настоятельно рекомендовать пациентам с СД (но без ДР) ежегодно проходить обследования с широким зрачком [А:II].

- Информировать пациентов о том, что эффективность лечения ДР зависит от своевременности вмешательства, даже при хорошем зрении и отсутствии офтальмологических симптомов [А:II].

- Рассказывать пациентам о том, насколько важно поддерживать близкий к нормальному уровень глюкозы и близкое к нормальному артериальное давление, а также снижать уровень липидов в сыворотке [А:III].

- Сообщать результаты офтальмологического обследования лечащему врачу, например семейному врачу, терапевту или эндокринологу [А:III].

- Обеспечивать пациентам, заболевание которых не удается вылечить хирургическим путем или для которых отсутствуют дальнейшие методы лечения, надлежащую профессиональную поддержку и предложить им направление на консультацию, реабилитацию или в службу социальной поддержки (сообразно обстоятельствам) [А:III].

НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

До недавнего времени стандартом лечения ДМО была лазерная коагуляция (фокальная или по типу «решетки»). Исследование ETDRS, проведенное в 1980-х гг., подтвердило пользу лазерной коагуляции при ДМО. В этом исследовании частота умеренной потери зрения (определяемой как уменьшение остроты зрения на 15 букв, или 3 строки по шкале ETDRS) в течение 3 лет после лазерной коагуляции снизилась на 50 %. Кроме того, частота клинически значимого макулярного отека за 3 года снизилась с 74 до 24 %. В 17 % из тех глаз, в которых острота зрения была ниже 20/40 (в единицах Снеллена) и в которых проводилась лазерная коагуляция, отмечено умеренное улучшение зрения. Тем не менее у большинства пациентов с ДМО зрение после лазерной коагуляции не улучшается. Таким образом,

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ

Тяжесть ретинопатии	Наличие КЗМО	Наблюдение (месяцы)	ПРЛК (рассеянным лазерным лучом)	ФАГ	Фокальная ЛК и/или ЛК по типу «решетки»†
Норма или минимальная НПДР	Нет	12	Нет	Нет	Нет
Легкая или умеренная НПДР	Нет	6–12	Нет	Нет	Нет
	Да	2–4	Нет	Как правило	Как правило*‡
Тяжелая НПДР	Нет	2–4	Иногда§	Редко	Нет
	Да	2–4	Иногда§	Как правило	Как правило
ПДР невысокого риска	Нет	2–4	Иногда§	Редко	Нет
	Да	2–4	Иногда§	Как правило	Как правило ‡
ПДР высокого риска	Нет	2–4	Как правило	Редко	Нет
	Да	2–4	Как правило	Как правило	Как правило
Неактивная/инволютивная ПДР	Нет	6–12	Нет	Нет	Как правило
	Да	2–4	Нет	Как правило	Как правило

Примечание. КЗМО — клинически значимый макулярный отек; НПДР — неproлиферативная диабетическая ретинопатия; ПДР — пролиферативная диабетическая ретинопатия; ПРЛК — панретиальная лазерная коагуляция.

* К исключениям относятся: артериальная гипертензия или задержка жидкости, связанная с сердечной недостаточностью, почечная недостаточность, беременность или любые другие состояния, которые могут усугублять макулярный отек. В подобных случаях можно рассмотреть вопрос о том, чтобы отложить лазерную коагуляцию на короткий период, необходимый для лечения. Кроме того, отсрочка лечения КЗМО подходит в тех случаях, когда у пациента не затронут центр макулы, сохраняется очень высокая острота зрения, возможно пристальное наблюдение, и пациент понимает имеющиеся риски.

† В числе возможных вспомогательных методов лечения — интравитреальные инъекции кортикостероидов или препаратов, направленных против фактора роста эндотелия сосудов. Данные 2-летнего наблюдения, полученные из сети клинических исследований по ДР в 2011 г., показали, что интравитреальные инъекции ранибизумаба в комбинации с немедленной или отсроченной лазерной коагуляцией вызывали более значительное увеличение остроты зрения в глазах с псевдофакией, чем лазерная коагуляция сама по себе; сходным образом интравитреальные инъекции триамцинолона ацетонида в комбинации с лазерной коагуляцией также вызывали более значительное увеличение остроты зрения, чем лазерная коагуляция сама по себе. Лица, получающие интравитреальные инъекции препаратов, направленных против фактора роста эндотелия сосудов, могут обследоваться через месяц после инъекции.

‡ Отсрочка фокальной лазерной коагуляции по поводу КЗМО подходит в тех случаях, когда у пациента не затронут центр макулы, сохраняется очень высокая острота зрения, возможно пристальное наблюдение, и пациент понимает имеющиеся риски. Однако возможность применения фокальной лазерной коагуляции также следует рассмотреть, поскольку, хотя улучшение зрения в результате фокальной лазерной коагуляции представляется менее вероятным, стабилизация остроты зрения на текущем уровне является более вероятной. Лечение поражений, расположенных вблизи фовеолярной васкулярной зоны, может нарушить центральное зрение; со временем образовавшиеся лазерные рубцы могут распространиться и вызвать дальнейшее ухудшение зрения. Будущие исследования могут помочь в решении вопроса о том, в какой степени в тех случаях, в которых лазерная коагуляция является небезопасной, уместно применять интравитреальные инъекции кортикостероидов и препаратов, направленных против фактора роста эндотелия сосудов. В случае макулярного отека, не являющегося клинически значимым, может понадобиться более пристальное наблюдение.

§ Для пациентов с ПДР высокого риска имеет смысл рассмотреть возможность применения панретиальной коагуляции. По сравнению с пациентами с СД I типа пациенты с СД II типа получают больше пользы от ранней панретиальной коагуляции при ретинопатии тяжелой неproлиферативной или худшей стадии. Данный метод лечения следует рассматривать для пациентов с тяжелой НПДР и СД II типа. Определить срок проведения панретиальной коагуляции могут помочь и другие факторы, например плохое соблюдение пациентом намеченного плана контрольных обследований, предстоящее удаление катаракты или беременность, а также статус второго глаза.

|| Предпочтительно сначала, до панретиальной коагуляции, провести фокальную лазерную коагуляцию, с тем чтобы минимизировать усугубление макулярного отека под действием панретиальной лазерной коагуляции.

существовала настоятельная необходимость в разработке более эффективных методов лечения ДМО.

Патогенез ДР весьма сложен, однако имеются веские основания полагать, что многие проявления этого заболевания являются следствием нарушения продукции факторов роста. Биохимические нарушения, возникающие у пациентов с СД в результате гипергликемии, приводят к гипоксии, которая, как было показано, вызывает избыточную продукцию различных факторов роста. Микроангиопатия, наблюдаемая при ДР, существенно не отличается от микроангиопатии, возникающей при других состояниях, которые сопровождаются избыточной продукцией VEGF. VEGF — это мощный ангиогенный фактор, который также значительно увеличивает проницаемость сосудов. VEGF вызывает изменения в белках, регулирующих плотные контакты между эндотелиальными клетками сосудов, в результате чего увеличивается проницаемость сосудов.

Таким образом, патологическая гиперэкспрессия VEGF сопровождается вытеканием (экссудацией) из микрососудов сетчатки серозной жидкости, липидов и цельной крови, что определяет клиническую картину, для которой характерны точечные и пятнистые кровоизлияния, а также липидные экссудаты. Кроме того, VEGF способен нарушать плотные контакты между клетками пигментного эпителия сетчатки, что также способствует нарушению целостности гемоторетинального барьера.

В последние годы понимание того, что нарушение продукции VEGF вызывает патологическую неоваскуляризацию глаза (в особенности при ПДР) и экссудативно-геморрагическую возрастную макулодистрофию, привело в разработке лекарственных средств нового поколения — ингибиторов VEGF, специально предназначенных для внутриглазного применения. Показано, что такие ингибиторы VEGF ослабляют экссудативные проявления при ВМД и

позволяют сохранить зрение. Этот же подход логичным образом был распространен и на лечение ДМО, поскольку VEGF является ключевым фактором, определяющим экссудативные проявления при этом заболевании.

В опубликованном в 2009 г. систематическом Кохрановском обзоре всех исследований, проведенных у пациентов с ДМО, отмечено, что, хотя ангиогенные препараты в целом имеют преимущества перед лазерной коагуляцией, доказательств высокого уровня, подкрепляющих однократное или многократное применение первых, имеется недостаточно, так как большинство проведенных исследований были краткосрочными (M. Pagravano, 2009). Однако с тех пор опубликованы результаты многих более крупных исследований. Так, сеть клинических исследований по ДР (DRCR.net) сообщила результаты более долгосрочных исследований. Сеть DRCR.net инициировала серию исследований, призванных определить ту роль, которую играют в лечении ДМО биологические препараты (моноклональные антитела или другие молекулы с нейтрализующей активностью), действующие на VEGF или его рецептор. Кроме того, задача исследований сети DRCR.net состояла в определении того места, которое в лечении ДМО могут занимать противовоспалительные препараты, так как известно, что воспаление также играет роль в диабетической микроангиопатии, а в многочисленных небольших неконтролируемых исследованиях были показаны полезные эффекты, которые при ДМО оказывают кортикостероиды.

К этим исследованиям относятся:

- исследование по сравнению лазерной коагуляции и интравитреальных инъекций триамцинолоном ацетонида (ИВТА) при ДМО. Это было многоцентровое, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование по сравнению эффективности и безопасности ИВТА в дозе 1 или 4 мг, с одной стороны, и лазерной коагуляции, с другой. Через 4 мес. после применения ИВТА отмечалось улучшение остроты зрения, которое сопровождалось уменьшением толщины сетчатки. Однако через 2 года этот эффект пропадал, и в результате у пациентов, которым была проведена лазерная коагуляция, ОЗ была выше, а осложнений возникало меньше (DRCR.net, Ophthalmology, 2008;115: 1447–49). Через 3 года доля пациентов, у которых острота зрения улучшилась более чем на 10 букв, в группах «ИВТА 1 мг» и «ИВТА 4 мг» составила 24 и 37 %, в то время как в группе лазерной коагуляции она составила 44 %;
- исследование по сравнению ранибизумаба в комбинации с лазерной коагуляцией (немедленной или отсроченной) и триамцинолона в комбинации с немедленной лазерной коагуляцией при ДМО. Это было 4-групповое исследование, участников которого рандомизировали в следующие группы: «триамцинолон 4 мг + немедленная лазерная коагуляция», «ранибизумаб 0,5 мг + немедленная лазерная коагуляция», «ранибизумаб 0,5 мг + отсроченная лазерная коагуляция», «лазерная коагуляция + имитация интравитреальной инъекции». У пациентов, получавших ранибизумаб, ОЗ при максимальной коррекции улучшалась сильнее, чем у пациентов, получавших имитацию инъекции и лазерную коагуляцию, причем разница была статистически значимой. Улучшение ОЗ на 10 букв или более было отмечено примерно у 50 % пациентов, получавших ранибизумаб, и лишь у 28 % пациентов, которым проводилась только лазерная коагуляция. В глазах, в которые проводились инъекции триамцинолона в комбинации с немедленной лазерной коагуляцией, ОЗ

вначале улучшалась (примерно в той же степени, что и после применения ранибизумаба), однако через один год полезный эффект пропадал. Анализ по подгруппам показал, что в тех глазах, которые исходно были псевдофакичными, ОЗ улучшалась в среднем на 8 букв, т. е. примерно в той же степени, что и после применения ранибизумаба. Через один год в тех глазах, в которые проводились инъекции ранибизумаба или триамцинолона, вероятность прогрессирования ретинопатии, возникновения кровоизлияний в стекловидное тело или потребности в панретинальной лазерной коагуляции была ниже, чем в глазах, в которых проводилась лазерная коагуляция в комбинации с имитацией инъекции (DRCR.net, Ophthalmology, 2010;117: 1064–77);

- серия клинических исследований ранибизумаба, проведенная фармацевтическими компаниями. В 2006 г. были опубликованы обнадеживающие результаты небольшого исследования I фазы READ-1, включавшего 10 пациентов (D. Chun, 2006): выявлено заметное уменьшение толщины сетчатки (по данным ОКТ), которое сопровождалось увеличением средней ОЗ примерно на 10 букв. Кроме того, это исследование продемонстрировало роль, которую VEGF как критический фактор роста играет в патогенезе ДМО (Q. Nguyen и соавт., 2006). В последующем исследовании II фазы Read-2 участвовали 126 пациентов с ДМО, которых рандомизировали в одну из следующих групп: «только лазерная коагуляция (фокальная / по типу «решетки»», «ранибизумаб 0,5 мг» или «ранибизумаб 0,5 мг в комбинации с лазерной коагуляцией». Через 6 мес. была выявлена незначительная разница между группами, указывающая на преимущество ранибизумаба как средства монотерапии перед лазерной коагуляцией самой по себе или ранибизумабом в комбинации с лазерной коагуляцией. Снижение толщины сетчатки (определенное методом ОКТ) коррелировало с изменениями ОЗ (Q. Nguyen и соавт., 2009).

После этих исследований было проведено несколько исследований, спонсированных фармацевтическими компаниями (исследование фазы II/III RESOLVE и исследование III фазы RESTORE), а также исследования сети DRCR.net.

RESOLVE — это многоцентровое исследование, в котором ранибизумаб в двух дозах (0,3 и 0,5 мг) сравнивали с отсутствием лечения у пациентов с ДМО, затрагивающим центр макулы. При удовлетворении определенных критериев в качестве терапии спасения разрешалось проводить лазерную коагуляцию. Кроме того, вводимый объем препарата разрешалось увеличить в 2 раза при условии, что толщина сетчатки на момент визита в один месяц составляла >300 мкм или вводимый объем составлял 50 мкм и если в любой визит после месяца толщина сетчатки составляла >225 мкм, а отек сетчатки со времени предыдущего визита уменьшился менее чем на 50 мкм. Анализ показал, что средняя острота зрения в объединенной группе ранибизумаба улучшилась на 10 букв, в то время как в контрольной группе она упала на 1,4 буквы. Сходным образом ТЦЗС в группах ранибизумаба (исследуемых группах) снизилась в среднем на 194 мкм, в то время как в контрольной группе она снизилась примерно на 48 мкм.

В исследовании RESTORE ранибизумаб в дозе 0,5 мг применяли один раз в месяц, либо в качестве средства монотерапии, либо в комбинации с лазерной коагуляцией. В этом исследовании 345 пациентов были рандомизированы в одну из следующих групп: «ранибизумаб 0,5 мг +

+ имитация лазерной коагуляции», «ранибизумаб 0,5 мг + лазерная коагуляция» или «имитация инъекции ранибизумаба + лазерная коагуляция». Первичной конечной точкой служило среднее изменение ОЗ при максимальной коррекции; вторичными конечными точками служили: динамика изменения зрения, снижение толщины сетчатки и связанное со зрением функционирование, оцениваемое пациентом. Изменение средней остроты зрения через год показало, что ранибизумаб (в комбинации с активной лазерной коагуляцией или ее имитацией) имеет преимущества (6 букв) перед лазерной коагуляцией самой по себе (0,8 буквы). У более чем трети пациентов из групп с ранибизумабом ОЗ увеличилась на 10 букв; в группе с лазерной коагуляцией доля таких пациентов составляла 15 %. Снижение толщины центральной зоны сетчатки в группах с ранибизумабом почти в 2 раза превышало ее снижение в группе с лазерной коагуляцией. Кроме того, отмечалось значительное улучшение показателей по таким подшкалам анкеты NEIVFQ, как «зрение в целом», «зрение вблизи» и «зрение вдаль», а также функционирование, связанное со зрением, и качество жизни, связанное со здоровьем. Через год ОЗ улучшилась на 15 букв или более примерно в 20 % глаз. Интересно отметить, что когда ранибизумаб применялся у пациентов с неоваскулярной ВМД, доля глаз, в которых ОЗ улучшилась на 15 букв или более, была почти в 2 раза выше, в связи с чем возникает вопрос о причинах подобного различия. Если говорить об исходных характеристиках включенных пациентов, то буквенный показатель ОЗМК должен был находиться в диапазоне от 78 до 39. В исследованиях при неоваскулярной ВМД показатель ОЗМК варьировал от 73 до 23 (так, в исследование RESTORE разрешалось включать пациентов с более высокой ОЗМК, а за границу хорошего зрения принимали более низкую ОЗ). Поскольку в исследование включали глаза с показателем ОЗМК 39 и выше, а допустимый диапазон изменений ОЗМК был уже, в это исследование, вероятно, не были включены глаза с тяжелым необратимым поражением макулы, что и явилось причиной более благоприятных исходов. Если сравнивать с исследованием сети DRCR.net, в которое разрешалось включать глаза с более низкой ОЗМК (23 буквы), то доля глаз, в которых ОЗМК увеличилась на 15 букв, составила 30 %. Анализ по подгруппам с различной ОЗ (>73 букв, от 61 до 73 букв и <60 букв) показал, что в группе с наиболее высокой ОЗ в исходном состоянии улучшение ОЗ является минимальным; тем самым подкрепляется предположение о том, что допуск в исследование пациентов с более высокой ОЗМК ограничивает возможность улучшения ОЗ. Удивительно, что наиболее благоприятные исходы в группах с ранибизумабом и лазерной коагуляцией наблюдались в подгруппах с самой низкой ОЗ. Во всех исследуемых группах наблюдалось статистически значимое снижение ТЦЗС. Наиболее значительное

снижение отмечалось в группах ранибизумаба и триамцинолона в качестве средства монотерапии.

За нежелательными явлениями пристально наблюдали с использованием критериев кооперированного исследования антиагрегантов; явления артериальной тромбоэмболии, явления венозной тромбоэмболии, неоптимальные кровоизлияния равномерно распределялись по всем группам.

Проведены еще два исследования III фазы у пациентов с ДМО: RISE и RIDE (табл. 2). Это были многоцентровые, рандомизированные исследования с имитацией инъекции в качестве контроля. Включенных пациентов рандомизировали в одну из трех групп: «имитация», «ранибизумаб 0,3 мг» или «ранибизумаб 0,5 мг». В обоих исследованиях доля пациентов, у которых ОЗ увеличилась на 15 букв, в группах ранибизумаба более чем в 2 раза превышала их долю в группе с имитацией инъекции (Genentech, <http://www.gene.com>).

ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ, СПЕЦИАЛИЗИРУЮЩИХСЯ НА ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГЛАЗ

Медицинские учреждения, предоставляющие высококачественные услуги в области диабетических поражений глаз, должны иметь/осуществлять (уровень В):

- системы, обеспечивающие первичное и повторное приглашение на прием лиц с СД, которые должны регулярно проходить скрининг на ретинопатию;
- процедуру скрининга диабетических поражений глаз, в частности ретинопатии, макулопатии и катаракты;
- процедуру скрининга диабетических поражений глаз для женщин с СД, в том числе диабетом беременных;
- специальное подразделение, предоставляющее услуги по лечению диабетических поражений глаз;

Таблица 2. Рандомизированные контролируемые клинические исследования с применением ранибизумаба у больных с ДР и ДМО

Характеристики	RESOLVE	RESTORE	DRCR.net
Длительность, мес.	12	12 («базовое исследование»)	24
N пациентов	151	345	691 чел., 854 глаз
Частота инъекций	3 ежемес., далее – по потребности		4 ежемес., далее – по потребности
Наличие контрольной группы	Да	Да	Да
Плцебо-контролируемое	Да	Да	Да
Группы пациентов			
1	Лущ 0.3 мг	Лущ 0.5 мг	Лущ + немедл. лазер
2	Лущ 0.5 мг	Лущ 0.5 мг + лазер	Лущ + отсроч. лазер
3	Имитация инь.	Лазер	Лазер
4	-	-	Триамц. + лазер
N пациентов в группах			
1	51	116	188/106
2	51	118	187/112
3	49	111	293/163
4	н/а	н/а	186/103
Тип ХНВ	н/а	н/а	н/а

- регулярный мониторинг лиц с СД, которые получали лечение по поводу ретинопатии.

Кроме того, такие медицинские учреждения должны:

- координировать свою деятельность с другими учреждениями, хорошо знать, в чем состоит сфера ответственности других учреждений, предоставляющих всестороннее лечение, и каких потребителей они обслуживают;
- действовать совместно с учреждениями, предоставляющими медицинскую и социальную помощь, на основе совместной оценки медицинских потребностей, отвечающих специфическим потребностям местной популяции, применяя холистический подход, как описано в общей модели выбора для ведения хронических заболеваний;
- предоставлять лицам с СД эффективное и безопасное лечение в разной обстановке, в том числе у пациента дома, в соответствии с общепризнанными стандартами, в том числе с руководством NSF по СД;
- принимать во внимание эмоциональное, психологическое и психическое состояние пациента;
- принимать во внимание расовое неравенство и неравенство в доступе к лечению;
- обеспечивать внимательное отношение сотрудников к лицам с задержкой умственного развития и доступность услуг для них;
- иметь эффективные клинические сети с четким клиническим лидерством в учреждениях разного профиля, которые четко определяют роль и ответственность каждого члена группы, осуществляющей лечение СД;
- обеспечить для лиц с СД доступность различных вариантов, позволяющих проводить самостоятельное лечение и отвечающих индивидуальным предпочтениям;
- принимать во внимание услуги, предоставляемые учреждениями социальной помощи и добровольцами;
- предоставлять пациенту/ухаживающему лицу/семье обучающие материалы по СД не только при постановке

диагноза, но и в процессе ведения пациента на каждом этапе лечения;

- предоставлять обучающие материалы по ведению СД другим сотрудникам и организациям, которые поддерживают лиц с СД;
- иметь сотрудников, которые прошли надлежащее обучение, посещают курсы повышения квалификации и обладают надлежащими навыками и знаниями в ведении лиц с СД;
- предоставлять комплексную (мультидисциплинарную) помощь, учитывающую переход пациента из детского во взрослое учреждение и из взрослого учреждения в учреждение для лиц пожилого возраста;
- иметь интегрированные информационные системы, регистрирующие индивидуальные потребности, в том числе информацию об эмоциональном состоянии пациента, его социальном статусе, образовании и экономическом положении, а также информацию биомедицинского характера, что позволяет предоставлять комплексную (мультидисциплинарную) помощь в учреждениях разного профиля и помогает планировать лечение;
- регистрировать информацию по исходам лечения СД, в том числе предоставлять ее в национальные системы сбора данных и аудиторские службы;
- осуществлять необходимые мероприятия организационного характера, например проводить на местном уровне совещания по смертности и осложнениям СД, с тем чтобы учиться на ошибках и повышать безопасность пациентов;
- при разработке и мониторинге предоставляемых услуг принимать во внимание опыт пациентов, в том числе показатели исходов, сообщаемые пациентами;
- следить за получением пациентами услуг, реагировать на неявку пациентов, вести мониторинг жалоб и нежелательных ситуаций.

Diagnostics and treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema

All-Russian Public Society "Association of Ophthalmology Doctors"

The paper presents clinical recommendations for managing patients with diabetic retinopathy and diabetic macular edema, approved by the presidium of All-Russian Association of Ophthalmology Doctors (www.avo-portal.ru) on Dec. 19, 2013.

Keywords: diabetic retinopathy, macular edema, therapy, classification, risk factors, diagnostics.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:71–84

НЕВАНАК® – СОВРЕМЕННЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ВОСПАЛЕНИЕМ И БОЛЬЮ

- Пролекарственная структура обеспечивает превосходное проникновение в ткани глаза^{1,2,4}
- Пролекарственная структура минимизирует негативное воздействие на роговицу^{3,4}
- Исчезновение болевого синдрома уже в 1-ый день после операции у 83% пациентов³
- Более сильный противовоспалительный эффект, чем у диклофенака 0,1% и кеторолака 0,5%, в переднем и в заднем отрезках глаза^{4,5}



Источники: 1. Gamache DA, Graff G, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflammation*. 2000;244:357-370. (Гамаче ДА и др. Непафенак — уникальное нестероидное пролекарство с потенциальной полезностью в лечении посттравматического воспаления глаза: 1. оценка противовоспалительной эффективности. *Воспаление*, 2000;244:357-70). 2. Ke T-L, Graff G, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. in vitro bioactivation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation*. 2000;244:371-384. (Ке ТЛ, Графф Г, Спеллман ЖМ, Янни ЖМ. Непафенак — уникальное нестероидное пролекарство с потенциальной полезностью в лечении посттравматического воспаления глаза: 2. In vitro биоактивация и проникновение сквозь внешние барьеры глаза. *Воспаление*, 2000;244:371-384). 3. Lane SS, Modi SS, Lehmann RP, Holland EJ. Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:53-58. (Лэйн СС, Моды СС, Лехманн Р, Холланд ЕЖ. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2007;33:53-5). 4. Lindstrom R, Kim T. Nepafenac: Ocular permeation and inhibition of retinal inflammation; an examination of data and opinion of clinical utility. *Curr Med Res & Opin*. 2006;22:397-404. (Линдстром Р, Ким Т. Непафенак: проникновение в глаз и торможение воспаления в сетчатке; обсуждение данных и рассмотрение мнений. *Кур мед рес и мнение*. 2006;22:397-404). 5. Kapin MA, Yanni JM, Brady MT, et al. Inflammation-mediated retinal edema in the rabbit is inhibited by topical nepafenac. *Inf lammation*. 2003;27:281 -291. (Капин МА, Янни ЖМ, Бради МТ и др. Воспаление опосредованный отек сетчатки у кроликов, подавляемый с помощью топического непафенака. *Воспаление*. 2003;27:281-291).

Информация предназначена для медицинских
и фармацевтических работников

Alcon®

© 2014 Novartis Март 2014 RUS14NEV003

Рег уд.: ЛП-001118 от 03.11.2011
ООО «Алкон Фармацевтика»
Тел.: (495) 258 52 78.
Факс: (495) 258 52 79

Неванак®
(непафенак 0,1%,
капли глазные)

Эффективность применения фиксированной комбинации Дуопрост при первичной открытоугольной глаукоме

А.А. Арутюнян

Глазной центр «Восток-Прозрение», Москва

Цель работы — оценка эффективности применения фиксированной комбинации дуопрост у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 148 пациентов (244 глаза) в возрасте от 42 до 90 лет (в среднем $71,2 \pm 10,4$ года) с ПОУГ, разделенных на три группы в зависимости от предшествующей терапии. В результате применения фиксированной комбинации дуопрост уровень офтальмотонуса снизился более чем на 27 %. Полученные данные указывают на высокую эффективность и хорошую переносимость препарата.

Ключевые слова: глаукома, аналоги простагландинов, фиксированные препараты, дуопрост.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:86–89

Глаукома является ведущей причиной необратимой потери зрения [1]. Единственным эффективным и клинически подтвержденным методом лечения этого заболевания является снижение внутриглазного давления (ВГД) [2], и большинство офтальмологов едины во мнении, что лечение глаукомы нужно начинать с гипотензивной медикаментозной терапии. Глазные капли должны отвечать ряду очень важных требований, реализация которых, скорее всего, сделает лечение наиболее эффективным. Во-первых, для создания условий, необходимых для сохранения зрительных функций, капли должны обладать такой гипотензивной эффективностью, которая позволила бы снизить уровень офтальмотонуса до зоны индивидуальной нормы. Во-вторых, снижение ВГД до уровня индивидуальной нормы должно сохраняться до очередной инстилляцией, поддерживая 24-часовой контроль ВГД. В-третьих, гипотензивное действие препарата должно сохраняться в течение длительного времени, т. е. к нему не должно развиваться привыкания. Рекомендованные врачом капли не должны обладать системным действием, или оно должно быть минимальным, так как гипотензивная терапия, как правило, рассчитана на длительный период. Не меньшее значение имеют и местные побочные эффекты. При значительной выраженности они могут послужить причиной отказа больного от лечения.

В процессе терапии глаукомы, особенно длительной, очень важным является сохранение качества жизни пациента [2]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что изменение привычного образа жизни, вызванное фактом болезни, необходимостью четкого выполнения рекомендаций врача, очень болезненно переносится пациентом и часто является причиной отказа от предписанного лечения. Кроме того, больные глаукомой, несмотря на прием препаратов, не чувствуют очевидного улучшения зрения. Этим и другими факторами обосновывается одно из главных положений медикаментозного лечения — монотерапия [3]. Такой подход, безусловно, предпочтителен с учетом возможно длительной терапии при необходимости сохранения качества жизни. Но какой бы высокой гипотензивной эффективностью ни обладал препарат, при продвинутых стадиях первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) рассчитывать на долгосрочный и желаемый успех монотерапии удастся далеко не всегда. А число пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями заболевания на этапе первичного выявления составляет более 62 %. В подобных условиях препараты с фиксированной комбинацией позволяют улучшить как соблюдение терапии, так и качество жизни [4–6]. Кроме того, теоретически использование препаратов с фиксированной комбинацией может повысить безопасность

их применения из-за снижения воздействия бензалкония хлорида, консерванта многих глазных капель, который, как было показано, оказывает раздражающее действие на конъюнктиву [7, 8]. Наиболее логичной представляется комбинация препаратов, оказывающих влияние на различные факторы повышения офтальмотонуса при минимальной выраженности побочных эффектов и сохранении высокого качества жизни пациента. В этом смысле одним из наиболее удачных следует признать сочетание бета-блокаторов и аналогов простагландинов, поскольку первые подавляют выработку водянистой влаги, а вторые — улучшают ее отток. Подобное сочетание выгодно еще и потому, что позволяет добиться выраженного гипотензивного эффекта при применении капель один раз в сутки. Ранее считалось, что аналоги простагландинов снижают уровень офтальмотонуса только за счет усиления увеосклерального оттока, но, по данным последних исследований, препараты этой фармакологической группы также улучшают отток водянистой влаги через трабекулу [6, 9–11]. Второй компонент — неселективный блокатор адренорецепторов — оказывает гипотензивное действие за счет подавления секреции внутриглазной жидкости клетками беспигментного эпителия цилиарного тела.

Цель работы — оценить эффективность и безопасность применения препарата Дуопрост у пациентов с ПОУГ в рамках открытого многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе глазных кабинетов городских поликлиник 20 городов России. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 148 пациентов (244 глаза) с ПОУГ в возрасте от 42 до 90 лет (средний возраст составил $71,2 \pm 10,4$ года). Гендерное распределение пациентов было следующим: 98 женщин (66 %) и 50 мужчин (34 %). Пациенты были распределены в 3 группы.

В 1-ю группу вошли 22 пациента (41 глаз) с впервые выявленной глаукомой, не получавших ранее гипотензивной терапии. Во 2-ю группу вошли 88 пациентов (145 глаз), уже получавших гипотензивную монотерапию (бета-блокаторы или ингибиторы карбоангидразы). В этой группе пациентам заменили монотерапию на терапию фиксированной комбинацией Дуопрост. В 3-й группе (38 пациентов, 58 глаз) дуопрост был добавлен для усиления ранее назначенной, но недостаточно эффективной гипотензивной терапии. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, общесоматическому статусу. Основным критерием включения было повышение ВГД выше 25 мм рт. ст. Критерием оценки эффективности служили данные тонометрии (тонометрия по Маклакову, груз массой 10 г). Общую и местную переносимость рассматривали как важный элемент в оценке безопасности препарата. Срок наблюдения составил 3 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе (вновь выявленные больные) распределение пациентов по стадиям было следующим: начальная стадия — 10 глаз, развитая стадия — 31 глаз. При одинаковом исходном уровне ВГД ($26,9 \pm 2,2$ мм рт. ст.) среднее снижение офтальмотонуса в целом по группе составило $8,9 \pm 2,4$ мм рт. ст. Максимальное снижение ВГД было получено через 2 мес. после начала терапии ($17,8 \pm 1,6$ мм рт. ст.). Достоверной разницы в снижении офтальмотонуса в зависимости от стадии заболевания не отмечено. Снижение офтальмотонуса по сравнению с исходным во всех случаях было достоверным ($p < 0,05$). В целом по группе ВГД было снижено на 33,2 % от исходного уровня.

Во 2-й группе, где пациенты получали монотерапию (бета-блокаторы или ингибиторы карбоангидразы), распределение пациентов по стадиям было следующим: начальная стадия — 26 глаз, развитая стадия — 106 глаз, далеко зашедшая стадия — 12 глаз. Исходный уровень ВГД в среднем был на верхней границе нормы ($27,1 \pm 3,0$ мм рт. ст.). Перевод пациентов на дуопрост позволил снизить и стойко нормализовать ВГД уже через месяц от начала терапии, прежде всего при начальной и развитой стадиях заболевания. Среднее снижение офтальмотонуса в целом по группе составило $8,8 \pm 2,8$ мм рт. ст. Более выраженное снижение ВГД в первый месяц можно объяснить тем, что перевод на новую терапию был осуществлен без периода отмыкания. У одного пациента с развитой и у 3 пациентов с далеко зашедшей стадиями заболевания, несмотря на достоверное снижение, стойкой нормализации офтальмотонуса не получено. У этих пациентов терапия была усилена назначением ингибиторов карбоангидразы (дорзопт) с вероятной перспективой хирургического лечения. В зависимости от стадии ПОУГ снижение ВГД на 29,2 % наблюдалось при 1-й стадии, на 32,4 % — при 2-й стадии и на 35,2 % — при 3-й стадии.

Наиболее сложной оказалась 3-я группа — пациенты, которые уже получали гипотензивную терапию, но нормализации ВГД не было достигнуто. Назначение дуопроста предполагало усиление гипотензивного эффекта. И хотя очевидной перспективой у большинства пациентов этой группы (больные с развитой — 11 глаз и далеко зашедшей — 47 глаз стадиями глаукомы) было хирургическое вмешательство, от выполнения которого они по разным причинам воздерживались, комбинированная терапия рассматривалась как вынужденная, но необходимая мера. Исходный уровень ВГД был выше, чем в 1-й и 2-й группах ($30,22 \pm 3,64$ мм рт. ст.). Через месяц лечения ВГД снизилось на $7,65 \pm 1,7$ мм рт. ст. в целом по группе; через 2 мес. этот показатель составил $8,32 \pm 2,7$ мм рт. ст. Максимальное снижение ВГД при развитой и далеко зашедшей стадиях заболевания отмечено на 2-м и 3-м месяце наблюдения. Среднее снижение от исходного уровня составило $8,54 \pm 3,2$ мм рт. ст. (таблица).

Таблица. Влияние дуопроста на динамику ВГД у больных с ПОУГ, мм рт. ст.

Группы	Стадии (n)	Сроки наблюдения			
		исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
1-я	I (10)	26,0 ± 1,4	18,2 ± 1,4	18,0 ± 1,3	17,8 ± 1,7
	II (31)	27,3 ± 2,4	18,2 ± 1,4	17,7 ± 1,7	17,8 ± 1,5
	III (-)	—	—	—	—
2-я	I (26)	26,4 ± 2,8	18,7 ± 1,5	18,4 ± 1,5	18,5 ± 1,6
	II (106)	27,3 ± 3,1	18,6 ± 1,7	18,2 ± 1,7	18,2 ± 1,7
	III (12)	26,6 ± 2,4	17,4 ± 1,6	17,1 ± 1,4	16,9 ± 1,4
3-я	I (-)	—	—	—	—
	II (11)	31,7 ± 3,0	22,3 ± 1,3	22,6 ± 1,5	23,0 ± 1,3
	III (47)	29,9 ± 3,7	21,7 ± 1,7	21,1 ± 1,6	21,2 ± 1,4

Анализ гипотензивного действия дуопроста в целом по группам показал следующее. В 1-й группе (монотерапия дуопростом) уровень офтальмотонуса по отношению к исходному снизился на 33,2 %; во 2-й группе (перевод на дуопрост) — на 32 %; в 3-й группе (добавление дуопроста) — на 27,9 %. Эти показатели свидетельствуют о высокой гипотензивной эффективности исследуемого препарата. Несмотря на то, что снижение офтальмотонуса получено во всех случаях, достижение стойкой нормализации ВГД в течение всего периода наблюдения было различным по группам в зависимости от исходного его уровня и стадии глаукомного процесса (рисунок).

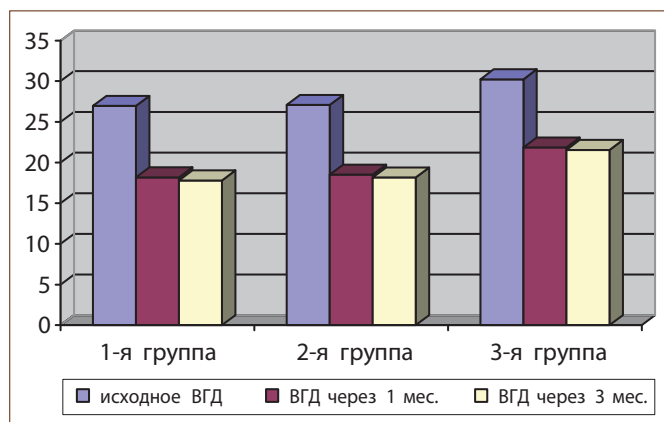


Рисунок. Среднее колебание ВГД в группах у пациентов, получавших дуопрост.

Переносимость препарата была хорошая. Ни в одном случае не было оснований для его отмены. Гиперемия конъюнктивы возникла у 3 пациентов (1 %) через неделю после назначения препарата и постепенно регрессировала через 3–4 недели. В 3 % случаев пациенты отмечали чувство жжения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важными задачами местной гипотензивной терапии при ПОУГ является приверженность больного к лечению, повышение эффективности терапии, уменьшение токсичного влияния консер-

вантов, улучшение качества жизни пациента. Все это возможно реализовать в условиях применения фиксированного препарата Дуопрост. Препарат эффективен в качестве монотерапии на старте лечения, а также при его назначении для усиления гипотензивной терапии при продвинутых стадиях глаукомы. Гипотензивная терапия дуопростом важна также в случае ориентированности пациента на хирургическое лечение. Предоперационная подготовка таких пациентов предполагает максимально низкий уровень ВГД перед хирургическим вмешательством. Хорошая переносимость и удобство применения — дополнительные аргументы в пользу этого препарата.

Литература

1. Quigley H.A. Glaucoma. Lancet 2011, Apr 16; 377(9774): 1367–77.
2. EGS guidelines, 3rd ed. 2008. 138 P.
3. Tsai J.C., McClure C.A., Ramos S.E. et al. Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. J. Glaucoma 2003, Oct; 12(5): 393–8.
4. Козлова И.В., Аюбян А.И., Решикова В.С. Аналог простагландинов — глаупрост: гипотензивная эффективность и безопасность у пациентов с первичной глаукомой. Новости глаукомы 2011. 3: 17–9.
5. Еричев В.П., Козлова И.В., Аюбян А.И., Дугина А.Е. Новая фиксированная комбинированная форма для гипотензивной терапии глаукомы. Глаукома 2011; 4: 22–7.
6. Ловпаче Д.Н., Киселева Т.Н., Рамзанова К.А. Опыт применения аналога простагландинов препарата Глаупрост 0,005 % при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами. Российский офтальмологический журнал 2012. 5(1): 42–5.
7. Manni G., Centofanti M., Oddone F. et al. Interleukin 1 beta tear concentration in glaucomatous and ocular hypertensive patients treated with preservative-free nonselective beta-blockers. Am J. Ophthalmol 2005, Jan; 139(1): 72–7.
8. Cracknell K.P., Grierson I. Prostaglandin analogues in the anterior eye: their pressure lowering action and side effects. Exp Eye Res 2009, Apr; 88(4): 786–91.
9. Konstas A.G., Mocan M.C., Katsanos A. et al. Latanoprost/timolol fixed combination for the treatment of glaucoma. Expert Opin Pharmacother 2013, Sep; 14(13): 1815–27.
10. Quaranta L., Biagioli E., Riva I. et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. J. Ocul Pharmacol Ther 2013, May; 29(4): 382–9.
11. Inoue K., Fujimoto T., Higa R. et al. Efficacy and safety of a switch to latanoprost 0,005 % + timolol maleate 0,5 % fixed combination eyedrops from latanoprost 0,005 % monotherapy. Clin Ophthalmol 2012; 6: 771–5.

The efficiency of fixed Duoprost combination used in the treatment of primary open angle glaucoma

L.L. Arutyunyan

"Vostok Prozrenie" Ophthalmic Center, Moscow, Russia
luslev@yandex.ru

The paper assesses the medical effect of using Duoprost fixed combination to treat patients with primary open-angle glaucoma (POAG). We conducted a retrospective analysis of case histories of 148 POAG patients (244 eyes) aged 42 to 90 (averagely 71.2 ± 10.4 years) divided into three groups depending on the prior therapy. As a result of Duoprost administration, the level of IOP dropped by over 27 %. The obtained data point to high efficiency and good tolerability of the drug.

Keywords: glaucoma, prostaglandin analogues, Duoprost fixed combination.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:86–9

References

1. Quigley H.A. Glaucoma. Lancet 2011, Apr 16; 377(9774): 1367–77.
2. EGS guidelines, 3rd ed. 2008. 138 P.
3. Tsai J.C., McClure C.A., Ramos S.E. et al. Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. J Glaucoma 2003, Oct; 12(5): 393–8.
4. Kozlova I.V., Akopjan A.I., Rjashchenko V.S. A prostaglandin analogue Glauprost: hypotensive efficacy and safety for patients with primary glaucoma. Novosti glaucomy 2011. 3: 17–9 (in Russian).
5. Elichev V.P., Kozlova I.V., Akopyan A.I., Dugina A.E. A new fixed-combination preparation for hypotensive glaucoma therapy. Glaucoma 2011; 4: 22–7.
6. Lovpache D.N., Kiseleva T.N., Ramazanov K.A. The use of Glauprost 0,005 %, a prostaglandin analogue, in the treatment of patients with primary open angle glaucoma and its potentials for combined therapy. Russian Ophthalmological Journal 2012. 5(1): 42–5 (in Russian).
7. Manni G., Centofanti M., Oddone F. et al. Interleukin 1 beta tear concentration in glaucomatous and ocular hypertensive patients treated with preservative-free nonselective beta-blockers. Am J Ophthalmol 2005, Jan; 139(1): 72–7.
8. Cracknell K.P., Grierson I. Prostaglandin analogues in the anterior eye: their pressure lowering action and side effects. Exp Eye Res 2009, Apr; 88(4): 786–91.
9. Konstas A.G., Mocan M.C., Katsanos A. et al. Latanoprost/timolol fixed combination for the treatment of glaucoma. Expert Opin Pharmacother 2013, Sep; 14(13): 1815–27.
10. Quaranta L., Biagioli E., Riva I. et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and metaanalysis. J. Ocul Pharmacol Ther 2013, May; 29(4): 382–9.
11. Inoue K., Fujimoto T., Higa R. et al. Efficacy and safety of a switch to latanoprost 0.005 % + timolol maleate 0.5 % fixed combination eyedrops from latanoprost 0,005 % monotherapy. Clin Ophthalmol 2012; 6: 771–5.

Влияние сосудистой терапии на результаты лечения ранибизумабом у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации

И.Г. Долгова, И.М. Рыбина, Е.А. Разгуляева

ГАУЗ ТО Областной офтальмологический диспансер, Тюмень

Врачи, у которых находятся под наблюдением пациенты с влажной формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД), часто не согласовывают между собой схемы назначаемых препаратов, что приводит к нежелательным последствиям. Нами оценивалась эффективность препарата Ранибизумаб у 40 пациентов в возрасте 62 ± 11 лет с диагнозом ВМД, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ). В 12,5 % случаев выявлен рецидив активности ХНВ, что потребовало дополнительного введения препарата, из них у 50 % пациентов выявлена связь снижения зрения на пораженном глазу с проведенным у смежных специалистов сосудистым лечением. Таким образом, в связи с отсутствием доказательной базы о пользе или вреде сосудистой терапии при ВМД, осложненной ХНВ, следует с осторожностью подходить к назначению сосудистых препаратов, а также информировать пациентов о возможных рисках такого лечения, совместно со смежными специалистами определять соотношение риск/польза для каждого конкретного случая.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, антивазопролиферативная терапия, неоваскулярная мембрана, рецидив.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:90–94

Различные заболевания сетчатки и зрительного нерва, обусловленные как общими, так и местными нарушениями кровообращения, занимают значительное место среди причин инвалидности по зрению. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) остается одной из основных причин, приводящих к слепоте в экономически развитых странах [1, 2]. Это заболевание проявляется необратимым поражением макулярной зоны с прогрессирующим ухудшением центрального зрения. Степень тяжести процесса зависит от формы ВМД и близости пораженного участка глазного дна к центральной ямке сетчатки.

«Влажная» (неоваскулярная) форма встречается лишь у 10 % пациентов, однако именно она в 90 % случаев является причиной слепоты от ВМД вследствие появления хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) [2].

Ранибизумаб (луцентис) — единственное на сегодняшний день терапевтическое средство, проде-

монстрировавшее возможность не только остановить потерю зрения у пациентов с ВМД, но и улучшить его. В России препарат зарегистрирован в 2008 г., и уже накоплен более чем 5-летний опыт использования препарата при данной патологии. Учитывая отсутствие других патогенетически обоснованных и эффективных вариантов лечения неоваскулярной ВМД, луцентис на сегодняшний день — «золотой» стандарт лечения данного заболевания [3, 4].

В основе поражения лежит ишемия — наиболее частый патологический процесс, сопровождающий или вызывающий глазную патологию. Поскольку ВМД развивается у пациентов старшей возрастной группы, поражение сосудов часто затрагивает разные органы и системы. Такие пациенты обычно получают сочетанное лечение сосудистой церебральной и кардиальной патологии.

Известно, что наиболее часто в комплексном профилактическом лечении ишемических заболеваний применяют:

- препараты, улучшающие кровообращение в системе сосудов головного мозга, такие как барвинка, пентоксифиллин, ницерголин, циннаризин;
- средства, расширяющие периферические сосуды и улучшающие кровообращение на капиллярном уровне — ксантиноланикотинат;
- витамины — средства, улучшающие окислительно-восстановительные и обменные процессы в организме;
- биостимуляторы;
- антиоксиданты и др.

Среди вазодилататоров прямого действия, которые в свою очередь могут быть артериальными, венозными и артериоларно-венозными, значительное место занимают нитраты, расслабляющие гладкие мышцы артерий и вен. Но, по некоторым данным, в условиях общего перераспределения кровотока система кровоснабжения глаза может попадать в зону «обкрадывания». Поэтому более обоснованным оказалось применение препаратов, действующих через местные факторы и способствующих уменьшению сосудистого тонуса и улучшению гидродинамических показателей крови.

Сосудорасширяющие средства миотропного действия много лет применяют с целью усиления периферического кровообращения в областях, где оно нарушено вследствие острого или хронического сужения сосудов или их спазма. Из вазодилататоров в настоящее время наиболее широко применяют никотиновую кислоту, ксантиноланикотинат, препараты барвинка, пентоксифиллин. Ксантиноланикотинат снижает уровень фибриногена в крови и агрегационную способность тромбоцитов, уменьшает вязкость крови. Алкалоидом пуринового ряда является также пентоксифиллин, который оказывает легкое сосудорасширяющее действие, почти не влияя на гемодинамические показатели. В основе действия пентоксифиллина лежит его влияние на гидродинамические свойства крови. Этот препарат улучшает реологию крови, а также метаболизм тканей.

Однако терапия, направленная на расширение сосудов, часто является недостаточной для улучшения кровообращения, а иногда даже может усугубить ишемию глаза за счет развития синдрома «обкрадывания». Необходимо увеличение перфузии, особенно на уровне прекапилляров и артериокапилляров. Миотропные сосудорасширяющие средства способны повышать церебральный кровоток в физиологических условиях, однако при сосудистой патологии, которая часто сопровождается ишемией головного мозга и глаза или является ее причиной, пораженные участки сосудов слабее реагируют на данные препараты. Кроме того, в плохо снабжаемых кровью участках кровообращение может улучшаться за счет повышения артериального давления.

Таким образом, с одной стороны, медикаментозная терапия сосудистых поражений головного

мозга позволяет улучшить гемодинамику и микроциркуляцию, но, с другой стороны, увеличение кровоснабжения может привести к прогрессированию течения неоваскулярной ВМД и к рецидиву заболевания после проведенной анти-VEGF терапии.

В нашей практике выявлены случаи рецидивов активности ХНВ после курса терапии препаратами, улучшающими гемодинамику и микроциркуляцию. Это заставило нас проанализировать конкретные клинические случаи и откорректировать тактику ведения пациентов, получающих курс интравитреального введения (ИВВ) лувентиса. Данные пациенты обратились с жалобами на снижение зрения после курса консервативной терапии с применением внутривенных сосудистых препаратов, которые назначили в качестве профилактического лечения имеющихся у них хронических заболеваний: ишемической болезни сердца (ИБС), церебросклероза, остеохондроза.

ЦЕЛЬ работы — проанализировать случаи рецидива активности ХНВ после применения внутривенных препаратов, улучшающих микроциркуляцию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в Тюменском областном офтальмологическом диспансере с 2011 по 2013 г. находились 40 пациентов (40 глаз) в возрасте 62 ± 11 лет с ХНВ, которым было выполнено ИВВ ранибизумаба (луцентиса) — от 3 до 5 инъекций до достижения стабилизации клинической картины по данным остроты зрения и оптической когерентной томографии (ОКТ).

Всем пациентам были проведены стандартные офтальмологические обследования: визометрия, авторефрактометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, а также ОКТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 5 из 40 пациентов (12,5 %) отмечены рецидивы активности ХНВ, что потребовало проведения повторного курса лечения, состоящего из 3–5 ежемесячных инъекций лувентиса. При этом у 3 пациентов (3 глаза) в возрасте от 60 до 70 лет, 1 мужчина и 2 женщины, с влажной формой ВМД и классической ХНВ четко прослеживается связь между прохождением курса внутривенных инъекций сосудистых препаратов и ухудшением зрительных функций. Давность заболевания до начала лечения не превышала 4 мес. У 2 пациентов очевидной взаимосвязи такого рода не установлено. Приводим описание 3 клинических случаев, демонстрирующих рецидив активности ХНВ вследствие проведенных курсов консервативной внутривенной терапии сосудистыми препаратами.

Клинический пример 1. Пациент А., 62 лет, впервые обратился в сентябре 2011 г. с диагнозом влажная макулодистрофия, активная ХНВ на правом глазу.

Соматический статус: ИБС, стенокардия, гипертоническая болезнь ФК 2, компенсация. Находится на диспансерном учете у кардиолога. При обращении: Vis OD=0,2 н/к, по данным ОКТ, выявлена неоваскулярная отслойка пигментного эпителия (ОПЭ), отслойка нейроретина (ОНЭ).

Пациент получил курс люцентиса № 5, была достигнута фаза стабилизации, показатели после курса лечения: Vis OD=0,5 н/к, по данным ОКТ, отмечается уменьшение ОНЭ. На контрольном осмотре, через 2 мес. после последней инъекции, зрительные функции оставались прежними, по данным ОКТ, без изменений.

Однако через месяц пациент обратился с жалобой на снижение зрения и усиление пятна перед правым глазом. При осмотре: Vis OD=0,1 н/к, ВГД=19,0 мм рт. ст., по данным ОКТ, фиброваскулярная ОПЭ. Из анамнеза выяснено, что пациент

неделю назад прошел курс внутривенных инъекций с применением трентала и никотиновой кислоты.

Пациенту потребовалось проведение повторного курса ИВВ ранибизумаба в дозе 0,5 мг трехкратно ежемесячно для достижения ремиссии. После лечения острота зрения на правом глазу 0,3 н/к, по данным ОКТ, положительная динамика с уплощением фиброваскулярной ОПЭ (рис. 1, 2).

Клинический пример 2. Пациентка В., 67 лет, обратилась в клинику в августе 2012 г. с диагнозом ВМД обоих глаз: правый глаз – стадия рубцевания, левый глаз – ХНВ, активная стадия.

Исходно острота зрения OD/OS = 0,02 н/к – 0,2 н/к; ВГД OU = 19/17 мм рт. ст. По данным ОКТ, на левом глазу отек макулы – толщина центральной зоны сетчатки (ЦЗС) до 410 мкм.

Из анамнеза: наблюдается у терапевта с диагнозом вегетососудистая дистония.

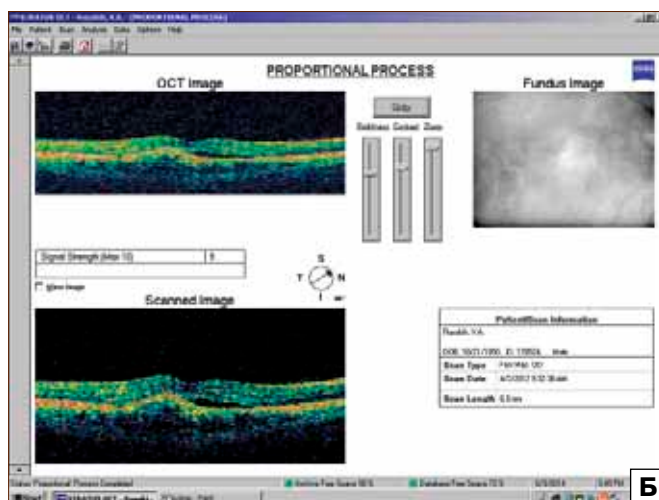
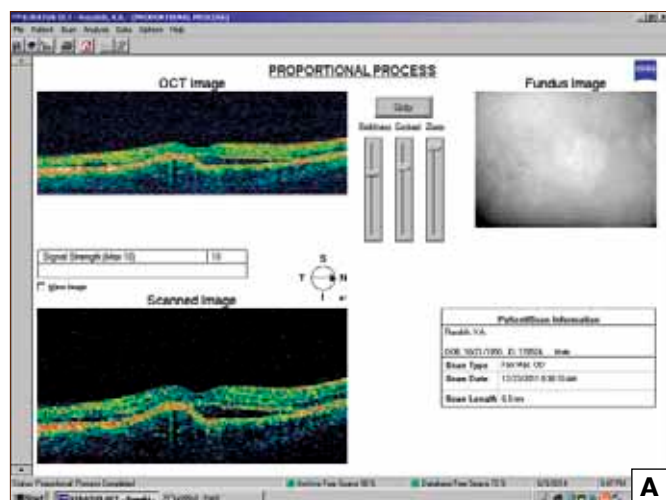


Рис. 1. По данным ОКТ неоваскулярная ОПЭ, серозная ОНЭ. А – исходно, до начала лечения; Б – после первых 3 инъекций ранибизумаба.

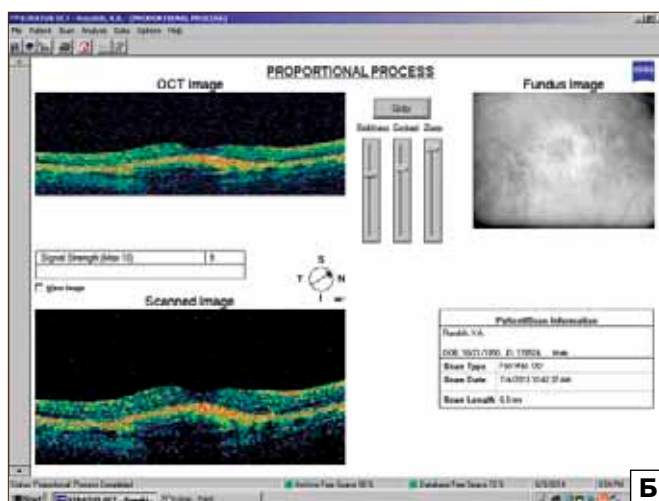
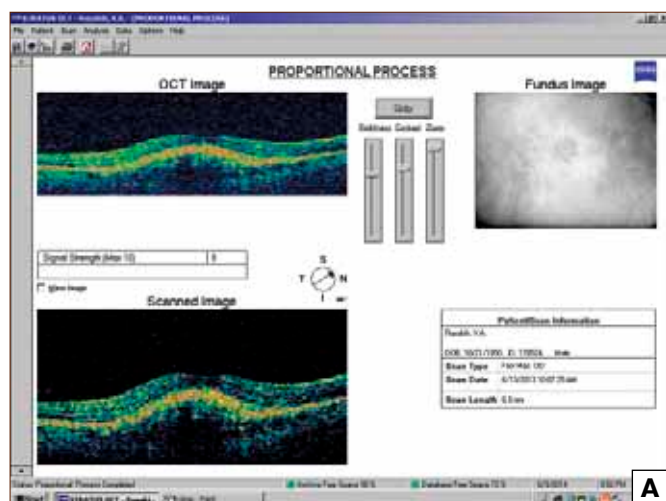


Рис. 2. По данным ОКТ фиброваскулярная ОПЭ. А – увеличение площади ХНВ – рецидив после сосудистого лечения; Б – после дополнительных 3 инъекций ранибизумаба.

Проведен курс из 3 инъекций ранибизумаба, достигнута стадия стабилизации: острота зрения левого глаза 0,4 н/к, по данным ОКТ: положительная динамика, снижение толщины ЦЗС до 240 мкм. При контрольном осмотре через месяц сохраняется фаза стабилизации.

Через 3 недели пациентка обращается с жалобой на снижение остроты зрения до 0,1 н/к на левом глазу, проводится ОКТ и выявляется рецидив отека в макуле. После беседы с пациенткой выясняется, что был проведен курс лечения вегетососудистой дистонии внутривенно препаратами церебролизин, кавинтон № 10 в условиях стационара.

Для ликвидации рецидива активности ХНВ и стабилизации остроты зрения потребовалось проведение курса лечения препаратом ранибизумаб (3 инъекции). После лечения острота зрения на левом глазу 0,3 н/к, по данным ОКТ, отек макулярной области не выявлено.

Клинический пример 3. Пациентка С., 70 лет, проходила лечение в октябре 2012 г. по поводу ВМД обоих глаз: правый глаз — сухая форма ВМД, левый глаз — влажная форма ВМД, активная ХНВ.

Исходно острота зрения на правом глазу 0,6 н/к, левый глаз 0,1 н/к, ВГД — 18/19 мм рт. ст. По данным ОКТ, на левом глазу отек макулярной зоны: толщина ЦЗС до 580 мкм.

Из анамнеза: наблюдается у терапевта с диагнозом гипертоническая болезнь 2 ФК, компенсация. Проведен курс из 3 инъекций ранибизумаба, достигнута фаза стабилизации, в дальнейшем на контрольных осмотрах без отрицательной динамики (острота зрения на левом глазу 0,5 н/к, по данным ОКТ, толщина сетчатки в макулярной зоне до 239 мкм).

Пациентка обратилась самостоятельно через 3 мес. после последней инъекции с жалобой на ухудшение зрения. Из анамнеза: прошла курс внутривенного лечения препаратом трентал № 10 в/м, принимала также витамины группы В. Через 3 дня после курса сосудистой терапии отметила снижение зрения.

При осмотре острота зрения на левом глазу 0,1 н/к, по данным ОКТ, рецидив отека НЭ, толщина ЦЗС до 560 мкм. Потребовалось проведение повторного курса ранибизумаба из 3 инъекций, осложнений не отмечено, достигнута фаза стабилизации, острота зрения после лечения 0,4 н/к, ВГД — OS = 18 мм рт. ст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных обследования 40 пациентов за 3 года показал, что в 12,5 % случаев возник рецидив заболевания. В 3 случаях рецидив активности ХНВ был связан с проведением курсов консервативной внутривенной терапии, направленной на стимуляцию микроциркуляции в зонах нарушенного кровообращения, с использованием таких сосудистых препаратов, как трентал, кавинтон, никотиновая кислота. Данные курсы были проведены с целью профилактики сосудистых нарушений, но привели к рецидиву активности ХНВ на пораженном глазу. Это послужило основанием для разработки рекомендаций пациентам после проведения терапии ранибизумабом.

1. При необходимости проведения сосудистой терапии головного мозга следует совместно с неврологом/кардиологом определять соотношение риск/польза для каждого конкретного пациента.

2. Даже небольшой опыт наблюдения показывает, что следует с осторожностью подходить к назначению сосудистых препаратов у пациентов с влажной формой ВМД, особенно если это не является жизненно необходимым.

3. Если терапия необходима, следует проводить ее после стабилизации процесса в сетчатке (достижение стабильной остроты зрения, снижение макулярного отека) с обязательным ежемесячным мониторингом пациента, понимая, что он находится в группе высокого риска рецидива влажной формы ВМД.

4. В период стабилизации следует информировать пациентов о возможных осложнениях после лечения активными сосудистыми препаратами.

Литература

1. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахиди Х.П., ред. Офтальмология: Национальное Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 141–7.
2. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал 2011; 2: 4–9.
3. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология: руководство для врачей. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2004.
4. Кански Дж., Милевски С., Дамато Б., Тэннер В. Заболевания глазного дна: пер. с англ. Москва: МЕДпресс-информ; 2009.

* Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

The impact of vascular therapy on the results of Ranimizumab treatment of patients with the neovascular form of age-related macular degeneration

I.G. Dolgova, I.M. Rybina, E.A. Razgulyaeva

Regional Ophthalmological Center, Tyumen, Russia
rins09@mail.ru

A major problem in the treatment of the wet form of age-related macular degeneration (AMD) is that doctors who manage the patient often fail to coordinate the prescribed treatment plans, which causes undesirable effects. We assessed the effect of Ranibizumab in the treatment of 40 patients aged 62 ± 11 with AMD complicated by choroidal neovascularization (CNV). In 12.5 % of patients we detected a relapse of CNV activity, which required additional administration of Ranibizumab. Half of these cases revealed a link between vision deterioration in the affected eye and systemic treatment of cardiovascular diseases offered by other doctors. Since there are no proven data on positive or negative effects of vascular medications for the treatment of AMD complicated by CNV, we believe that caution must be taken when prescribing cardiovascular drugs and patients must be informed of possible risks of such treatment. All doctors involved in the patient's management should together assess the benefit/risk ratio in each particular case.

Keywords: age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy, neovascular membrane, relapse.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:90–4

References

1. Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroev V.V., Takhchidi Kh.P., eds. Ophthalmology: National Guidance. Moscow: GOETAR-Media; 2008: 141–7 (in Russian).
2. Neroev V.V. Russia's nation-wide epidemiological non invasive study of patients with wet age-related macular degeneration. Russian Ophthalmological Journal 2011; 2: 4–9 (in Russian).
3. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. Ophthalmopharmacology: Guidance for practitioners. Moscow: GOETAR-Media; 2004 (in Russian).
4. Kanski J., Milewski S., Damato B., Tenner B. Diseases of the ocular fundus. Elsevier Mosby; 2005.

266187/LUC/A4/06.14/1000

Отражение **Вашего успеха** в глазах пациента



Луцентис – современный стандарт терапии патологии сетчатки¹⁻⁵

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ Луцентис/Lucentis®

Лекарственная форма. Ранибизумаб, раствор для внутривитреального введения, 10 мг/мл. Показания. Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации у взрослых (ВМД). Лечение снижения остроты зрения, связанного с диабетическим отеком макулы (ДМО) в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагуляцией (ЛК) у пациентов, у которых ранее проводилась ЛК. Лечение снижения остроты зрения, вызванного отеком макулы вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены сетчатки или ее ветвей) (ОВС). Лечение снижения остроты зрения, вызванного хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), обусловленной патологической миопией (ПМ). Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза - 0,5 мг (0,05 мл). Содержимое одного флакона препарата Луцентис следует использовать для проведения только одной интравитреальной инъекции. Между введениями двух доз препарата следует соблюдать интервал не менее 1 месяца. ВМД, ДМО, ОВС. Во время лечения препаратом Луцентис осуществляется еженедельный контроль остроты зрения. Инъекции ранибизумаба выполняются еженедельно и продолжаются до достижения максимальной стабильной остроты зрения, определяемой на трех последовательных еженедельных визитах на фоне введения ранибизумаба. Лечение препаратом Луцентис возобновляется в случае выявления при мониторинге снижения остроты зрения, связанной с ВМД, ДМО или макулярным отеком вследствие ОВС и продолжается до достижения стабильной остроты зрения также на трех последовательных еженедельных визитах. В клинических исследованиях терапия ранибизумабом сочеталась с применением лазерной коагуляции при ДМО или ОВС. При назначении обоих методов терапии в течение одного дня, ранибизумаб следует вводить спустя как минимум 30 минут после ЛК. Ранибизумаб можно также применять у пациентов с предшествующим использованием ЛК, ХНВ, обусловленной ПМ. Лечение препаратом Луцентис начинается с однократной инъекции. При выявлении признаков активности заболевания, определяемых при периодическом контроле состояния, рекомендуется возобновить лечение препаратом Луцентис. Периодичность контроля устанавливает лечащий врач. 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. 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, регментация отслойки 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 и системного 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 эндогенного фактора роста А (VEGF-A) возможно развитие артериальных тромбоэмболических осложнений. При наличии у пациентов факторов риска развития тромбоэмболических осложнений, таких как инсульт, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, препарат следует назначать только в случае, если польза от терапии превышает возможный риск. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии повышения риска возникновения системных нежелательных явлений при двусторонней терапии. Ранибизумаб, как все терапевтические препараты, обладает иммуногенными свойствами. Применение ранибизумаба у пациентов с системными инфекционными заболеваниями в активной фазе или с сопутствующими заболеваниями глаз (отслойкой 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 неосложненной ишемической патологии 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 автомобилем и работать с механизмами. При возникновении таких симптомов, пациентам не следует управлять автомобилем или работать с механизмами до снижения выраженности временных зрительных нарушений. Взаимодействие. Взаимодействие ранибизумаба с другими лекарственными препаратами не изучалось. Побочное действие. Частота развития нежелательных явлений оценивалась следующим образом: возникающие «очень часто» ($\geq 1/10$), «часто» ($\geq 1/100$), «иногда» ($\geq 1/1000$), «редко» ($\geq 1/10000$), «очень редко» ($< 1/10000$). Очень часто – интраокулярное воспаление, повышение 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, слезодарит, синдром «сухого» глаза, покраснение глаза, чувство зуда в глазу, насморк, головная боль и артралгия. Часто – дегенеративные изменения сетчатки, порывание сетчатки, разрыв сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, разрыв пигментного эпителия, снижение остроты зрения, кровоизлияние в стекловидное тело, порывание стекловидного тела, увеит, ирит, иридоциклит, катаракта, субконъюнктивная катаракта, помутнение задней капсулы хрусталика, тоновый кератит, эрозия роговицы, клеточная опалесценция в передней камере глаза, нечеткость зрения, кровоизлияние в месте инъекции, внутриглазное кровоизлияние, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, отекмоле из глаз, фотопсия, светобоязнь, чувство дискомфорта в глазах, отек век, болезненность век, гиперемия конъюнктивы, инсульт, грипп, инфекция мочеполовых путей*, ангина, тревога, тошнота, кашель, аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница, эритема). Не часто – слепота, эндофтальмит, гипопион, птериды, кератопатия, слезки радужки, отклонения в роговице, отек роговицы, стрии роговицы, боль и раздражение в месте инъекции, атропические ощущения в глазу, раздражение век. Серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой введения препарата, включали эндофтальмит, регментацию отслойки сетчатки, разрыв сетчатки и катаракту вследствие ятрогенной травмы. * - наблюдалось только у пациентов с ДМО. Форма выпуска. Раствор для внутривитреального 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. Применение для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также полную инструкцию по применению.

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

1. Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 г. № 1520-н г. Москва, зарегистрирован в Минздраве РФ 25.03.2013 г., рег. № 27866. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации.
2. Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 г. № 1276-н г. Москва, зарегистрирован в Минздраве РФ 25.03.2013 г., рег. № 27874. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при возрастной макулярной дегенерации.
3. Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 г. № 1276-н г. Москва, зарегистрирован в Минздраве РФ 25.03.2013 г., рег. № 27874. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при возрастной макулярной дегенерации.
4. Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 г. № 1492-н г. Москва, зарегистрирован в Минздраве РФ 19.03.2013 г., рег. № 27776. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке.
5. Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 г. № 1491-н г. Москва, зарегистрирован в Минздраве РФ 5.03.2013 г., рег. № 27480. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при тромбозе вен сетчатки.

* Возрастная макулярная дегенерация

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

ООО «Новartis Фарма»,

125315, Москва, Ленинградский проспект, 72/3

Телефон: +7 (495) 967-1270, Факс: +7 (495) 967-1268

<http://www.novartis.ru>

ЛУЦЕНТИС
РАНИБИЗУМАБ

Улучшает зрение. Возвращает надежду.

267511/LUC/20X280.06.14/4000

Опыт применения «Лютакс АМД Плюс» в лечении возрастной макулярной дегенерации

О.И. Сарыгина, Т.Д. Охочимская

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

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из ведущих причин слепоты и слабовидения в мире, и, несмотря на последние научные достижения в лечении поздних стадий заболевания, прогноз по зрению часто остается неутешительным. Доказано, что наиболее действенны в профилактике прогрессирования ВМД курсы консервативного лечения на ранних стадиях заболевания. В работе изучена эффективность применения препарата «Лютакс АМД Плюс» у 56 пациентов в возрасте от 45 до 76 лет (в среднем $57,0 \pm 4,5$ года) с сухой формой ВМД (соответствует стадиям AREDS 2–3 по международной классификации) с помощью комплекса клинично-функциональных методов исследования (визометрия, офтальмоскопия, фоторегистрация изменений глазного дна, компьютерная периметрия, микропериметрия, оптическая когерентная томография). Доказано положительное влияние «Лютакс АМД Плюс» на остроту зрения и функциональную активность сетчатки, что позволяет рекомендовать применение «Лютакс АМД Плюс» в комплексном лечении данной категории пациентов.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, лечение, лютеин, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, черника.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:96–101

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной тяжелого, необратимого нарушения зрения в развитых странах. В США поздние стадии ВМД (неоваскулярная ВМД, географическая атрофия) выявлены примерно у 1,75 млн человек в возрасте 40 лет и старше, у 7,3 млн — начальная и промежуточная стадии ВМД. Частота неоваскулярной формы ВМД составляет 15–20 % от общего числа заболевших, но именно эта форма является основной причиной значительной потери зрения при ВМД. По данным Экспертного совета по ВМД, распространенность ВМД в России составляет более 15 человек на 1000 населения [1, 2].

Известно, что частота заболевания увеличивается с возрастом. По данным исследования Beaver Dam Eye Study, заболеваемость ВМД для лиц в возрасте от 43 до 54 лет составляет менее 10 %, в возрастной группе от 75 до 85 лет этот показатель в 3 раза выше. По данным исследования Los Angeles Latino Eye Study, далеко зашедшая форма ВМД не встречалась у лиц в возрасте от 40 до 49 лет, однако

ее распространенность составляла 8,5 % у лиц старше 85 лет. В европейском исследовании EUREYE Study распространенность поздней стадии ВМД составляла 1 % среди лиц в возрасте от 65 до 69 лет и 12 % — в возрастной группе старше 80 лет [3, 4].

Факторами риска развития ВМД помимо возраста являются: курение, этническое происхождение (например, у представителей белой расы ВМД встречается чаще, чем у представителей негроидной расы), низкий уровень антиоксидантов и полиненасыщенных жирных кислот в организме, наследственность и др. [2, 5, 6].

В настоящее время наиболее часто применяемая классификация ВМД — AREDS (Age-Related Eye Disease Study), которая используется в международных клинических исследованиях. Согласно классификации AREDS, выделяют 4 стадии ВМД: AREDS-1 — отсутствие ВМД (отсутствие или небольшое количество мелких друз диаметром < 63 мкм); AREDS-2 — ранняя стадия ВМД (множественные мелкие друзы, небольшое количество друз среднего размера — $63 \text{ мкм} \leq \text{диаметр} < 125 \text{ мкм}$ или измене-

ния пигментного эпителия сетчатки); AREDS-3 — промежуточная стадия ВМД (множественные друзы среднего размера, по крайней мере одна большая друза с диаметром >125 мкм, географическая атрофия, не затрагивающая центральной ямки); AREDS-4 — поздняя стадия ВМД (географическая атрофия в области центральной ямки, хориоидальная неоваскуляризация, серозная и/или геморрагическая отслойка нейроэпителия (НЭ) или пигментного эпителия (ПЭ), геморрагии, отложения липидного экссудата, дисковидный рубец) [7, 8].

Несмотря на значительные достижения последних лет в лечении ВМД, перспективный прогноз по зрению остается для многих больных неутешительным, особенно на поздних стадиях заболевания. Поэтому особую актуальность приобретает профилактика данного заболевания и лечение на ранних стадиях, когда еще сохраняются высокие зрительные функции [2–4].

Многочисленные международные многоцентровые исследования (Baltimor Study — 1994, Beaver Dam Eye Study — 1998, POLA-1999–2006, AREDS-1-2001, AREDS-2-2006–2013, EDCCS (Seddon) — 1994–2001, Bernstein-2002, LAST-2004, CARMA-2009) доказали эффективность применения антиоксидантов, лютеина и зеаксантина, витаминов (С, Е, А), микроэлементов (меди, селена, цинка), полиненасыщенных жирных кислот в профилактике и лечении ВМД [9, 10].

Как известно, лютеин и зеаксантин являются растительными пигментами, относящимися к группе гидроксилированных кислородсодержащих каротиноидов — ксантофиллов. В отличие от других каротиноидов, ксантофиллы содержат гидроксильные группы и обладают полярностью, что делает их липофильными и позволяет встраиваться внутрь липопротеиновых мембран [10].

Наличие системы сопряженных двойных связей обуславливает два основных свойства лютеина: поглощение синие-фиолетовой части спектра с переходом в синглетное состояние (максимум поглощения — 460 нм) и нейтрализацию окислителей и свободных радикалов.

В растениях пигменты ксантофиллы выполняют фотозащитную функцию, поглощая часть солнечного спектра, недоступную хлорофиллу, рассеивая избыточную энергию и нейтрализуя свободные радикалы, интенсивно образующиеся при фотосинтезе [4, 11].

Биосинтез лютеина осуществляется в растениях путем гидроксилирования α -каротина. Человек и животные получают лютеин только с пищей. Среди всех каротиноидов лютеин обладает самой высокой биодоступностью — почти 80 %. На его усвояемость наибольшее влияние оказывает наличие липидов в пище. Для усвоения лютеина необходимо употребление некоторого количества липидов (жиров). Максимальная концентрация лютеина в организме

человека наблюдается в глазу, особенно в сетчатке (в 10 000 раз больше, чем в плазме крови). При этом в желтом пятне сетчатки сконцентрировано до 70 % лютеина и зеаксантина от их общего содержания в глазу [12].

Основной функцией лютеина в глазу является увеличение остроты зрения за счет уменьшения хроматических аберраций. Устранение «абберационного ореола» связано с фильтрованием зрительно-неэффективной части спектра до ее попадания на фоторецепторы. Функция фотопroteкции обеспечивается тем, что лютеин уменьшает поток наиболее агрессивной части видимого спектра — синие-фиолетовой, так как именно эта часть спектра соответствует диапазону поглощения лютеина. Лютеин также обеспечивает защиту от свободных радикалов, образующихся на прямом свете, что снижает риск помутнения хрусталика и прямого разрушения сетчатки под действием свободных радикалов [2, 4].

Лютеин уменьшает образование и накопление пигмента липофусцина — важного фактора старения сетчатки. Механизм этого явления до конца не ясен, возможно, в его основе лежит антиоксидантный эффект. Помимо «засорения» оптических поверхностей, липофусцин выделяет свободные радикалы под действием синего света. Лютеин за счет фильтрации агрессивного синего света снижает токсичность липофусцина [10, 12].

«Лютакс АМД Плюс» содержит незаменимые омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в дозе 150 мг (из них докозагексаеновой кислоты — 64,5 мг, эйкозапентаеновой кислоты — 9 мг). Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты являются одними из наиболее важных омега-3 ПНЖК. Организм человека практически не способен синтезировать эти жирные кислоты, что обуславливает необходимость их поступления с пищей [13].

Доказано, что достаточное потребление омега-3 ПНЖК снижает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и атеросклероза. Небольшое количество омега-3 ПНЖК в диете (~1 % от общего количества калорий) необходимо для нормального роста и развития детей [14].

Высокая концентрация докозагексаеновой кислоты в сером веществе головного мозга (около 3 % от сухого веса) и в наружных сегментах палочек фоторецепторных клеток в сетчатке указывает, что эта кислота является жизненно необходимой для нормального функционирования мозга и глаз. Омега-3 ПНЖК обеспечивают приток энергии для передачи нервных импульсов. Употребление омега-3 позволяет повысить мыслительные способности и улучшить запоминание информации [15, 16].

Кроме того, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты играют важную роль в поддержании гомеостаза воспалительных реакций. Эйкозапентаеновая кислота является предшественником тромбоксанов, простагландинов и лейкотриенов —

высокоактивных иммуно-воспалительных регуляторов. Недавно описаны окисленные метаболиты эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот — резолвины, докозатриены и нейтропротектины, которые обладают как противовоспалительными, так и защитными свойствами [17].

В состав «Лютакс АМД Плюс» входят антоцианы черники (лат. *Vaccinium myrtillus*), которые обладают широким спектром воздействия на орган зрения: выраженным антиоксидантным действием; способствуют укреплению стенок кровеносных сосудов, повышают их эластичность (необходимы для синтеза коллагена, влияющего на эластичность сосудистой стенки; стимулируют синтез мукополисахаридов); стабилизируют фосфолипиды эндотелиальных клеток, предупреждают агрегацию тромбоцитов; активизируют обмен веществ на тканевом уровне; улучшают микроциркуляцию и стимулируют приток крови к сетчатке глаза, ускоряют регенерацию светочувствительного пигмента сетчатки родопсина, повышая его чувствительность к изменениям интенсивности света, улучшают остроту зрения при пониженной освещенности, в сумерках (куриная или ночная слепота), адаптируют к интенсивному свету, предупреждают истощение запасов родопсина [18–20].

«Лютакс АМД Плюс» представляет собой сбалансированную комбинацию каротиноидов лютеина и зеаксантина, омега-3 докозагексаеновой и эйкозапентаеновой жирных кислот, антоцианинов из экстракта черники, витаминов Е и С, а также микроэлементов меди и цинка (табл. 1).

Таблица 1. Состав «Лютакс® АМД Плюс»

Компоненты «Лютакс® АМД Плюс»	Количество, мг
Омега-3-жирные кислоты	150
Докозагексаеновая кислота	64,5
Эйкозапентаеновая кислота	9
Витамин С	120
Витамин Е	40
Цинк	15
Медь	0,5
Лютеин	3
Зеаксантин	0,19
Антоцианы	5

ЦЕЛЮ исследования явилась оценка терапевтической эффективности и переносимости БАД «Лютакс АМД Плюс» (Santen) при сухой форме ВМД при ежедневном приеме в течение одного месяца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены больные с сухой формой ВМД (стадии 2–3 международной классификации AREDS). Всего обследовано 56 пациентов (106 глаз), из них 37 (66 %) женщин и 19 (34 %) мужчин в возрасте от 45 до 76 лет (средний возраст $57,0 \pm 4,5$ года). У 6 пациентов был включен в иссле-

дование один глаз, так как у 4 пациентов на парном глазу изменения на глазном дне соответствовали стадии AREDS-1 (отсутствие ВМД), а у 2 пациентов острота зрения на парном глазу была ниже 0,05 из-за атрофии зрительного нерва сосудистого генеза.

Курс лечения включал ежедневный прием «Лютакс АМД Плюс» по одной капсуле один раз в день в течение 30 дней.

Критериями включения в исследование являлись возраст от 40 до 75 лет, диагноз «ранняя и промежуточная стадии ВМД» (соответствует стадиям 2–3 международной классификации AREDS), отсутствие тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых, легочных заболеваний, выраженной недостаточности почек, сопутствующих органических заболеваний ЦНС, диабета. Обязательным условием было получение до включения в исследование письменного информированного согласия пациентов (после получения письменной информации) на участие в данном исследовании.

Критериями исключения являлись возраст моложе 40 лет и старше 75 лет, выраженные помутнения оптических сред глаза, препятствующие оценке эффективности препарата, наличие в анамнезе отслойки сетчатки, наличие тяжелых соматических заболеваний, употребление алкоголя более 80 г/день, беременность или кормление грудью, деменция, конкурентное лечение другими препаратами.

Исследование проводили на базе отдела патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца. Больным проводилось комплексное обследование до и после лечения. Активный период наблюдения составил 30 дней.

При обследовании определяли максимально скорректированную остроту зрения, проводили статическую компьютерную периметрию, биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию (включавшую в т. ч. и осмотр глазного дна с 3-зеркальной линзой), фоторегистрацию глазного дна, тонометрию, оптическую когерентную томографию (ОКТ).

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), среднее повышение или снижение световой чувствительности в обобщенном поле зрения по сравнению с возрастной нормой (MD), уровень дисперсии (LV), коэффициент достоверности (RI). LV является маркером степени однородности дефектов поля зрения, в норме $LV < 25$. Повышение этого показателя свидетельствует об увеличении глубины и выраженности скотом. RI является маркером ложно положительных или ложно отрицательных ответов и должен быть от 0,7 до 1,0.

Изменения структуры сетчатки в центральной зоне на фоне лечения анализировались при проведе-

нии оптической когерентной томографии на приборе Stratus 3000 OCT (Carl Zeiss Jena, Германия). 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.

Микропериметрия проводилась с помощью прибора МР-1 (Nidek, Япония), в котором объединены цифровая немидриатическая фундус-камера и компьютерный микропериметр, что дает возможность проводить цветное фотографирование глазного дна и периметрию.

Исследование проводится в инфракрасных лучах, что позволяет получить высококачественные фотографии глазного дна с узким зрачком и проводить наложение данных периметрии на снимок глазного дна с выделением абсолютных и относительных скотом. Такое наложение изображений возможно благодаря применению функции автоматического слежения за фиксацией пациента и позволяет выявить корреляцию между органическими изменениями и функциональными нарушениями, возможна количественная оценка зрительных функций пациента. Использовался паттерн из 40 стимулов, проецирующийся на центральную зону в 10° по стратегии 4–2. Стимул интенсивности Гольдмана III предъявляли в течение 200 мс при фоновой яркости 1,27 кд/м². Для количественной оценки вычислялось среднее значение светочувствительности в дБ.

Все пациенты, проходившие лечение, жалоб на непереносимость препарата, общие или местные аллергические реакции или какие-либо побочные действия не предъявляли. Режим, кратность приема препарата пациентами не нарушались.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне лечения проводилась субъективная оценка изменений зрения вдаль, комфорта при чтении, качества зрения в сумерках, а также динамики общего самочувствия (улучшение, без перемен, ухудшение). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты субъективной оценки изменений остроты зрения у больных на фоне приема «Лютакс АМД Плюс», абс. (%)

Динамика	Зрение вдаль	Комфорт при чтении	Зрение в сумерках	Общее самочувствие
Улучшение	39 (70)	42 (75)	27 (48)	22 (39)
Без динамики	17 (30)	12 (25)	29 (52)	32 (57)
Ухудшение	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4)

Таблица 3. Динамика показателей световой чувствительности на фоне приема «Лютакс АМД Плюс» (М ± m)

Показатель	MS	MD	LV	RI
До лечения	15,37 ± 0,51	5,91 ± 0,54	11,13 ± 0,25	0,90 ± 0,01
После лечения	18,64 ± 0,52	4,71 ± 0,45	12,05 ± 0,36	0,93 ± 0,01

Примечание. М — среднее арифметическое значение; m — средняя квадратичная ошибка.

На фоне приема «Лютакс АМД Плюс» в течение 30 дней отмечалось повышение среднего показателя (М ± m) максимально корригируемой остроты зрения с 0,70 ± 0,05 до 0,75 ± 0,04 после лечения, что коррелировало с данными, полученными при субъективной оценке изменений зрения.

На фоне лечения у больных выявлена положительная динамика показателей световой чувствительности поля зрения: снижение среднего дефекта и повышение средней световой чувствительности поля зрения (табл. 3). Этот эффект проявлялся уже непосредственно после лечения. Уровень дисперсии в обеих группах не подвергался статистически значимым изменениям на протяжении всего периода наблюдений. Коэффициент достоверности у всех обследованных пациентов был высоким и составлял в среднем 0,90–0,93.

При сравнительном анализе толщины сетчатки в фовеа, состояния слоя ПЭ и слоя нервных волокон на соответствующих томографических срезах существенных различий до и после лечения не обнаружено. Толщина сетчатки в центральной зоне до и после лечения практически не менялась и составила 186,0 ± 11,2 и 189,0 ± 10,3 мкм соответственно.

Методом микропериметрии изучалось влияние «Лютакс АМД Плюс» на ретинальную функцию в центральной зоне сетчатки. До лечения светочувствительность в центральной зоне сетчатки в среднем по группе составляла 11,52 ± 3,20 дБ, после лечения — 13,48 ± 4,6 дБ. Светочувствительность в центральной зоне сетчатки в среднем по группе после лечения повысилась на 15 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные в ходе исследования результаты, можно сделать вывод о положительном влиянии БАД «Лютакс АМД Плюс» на качество зрения пациентов с сухой формой ВМД. На фоне применения «Лютакс АМД Плюс» отмечена 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 микропериметрии, выявлено положительное воздействие «Лютакс АМД Плюс» на функциональную активность центральных отделов сетчатки. «Лютакс АМД Плюс» хорошо переносился пациентами, не вызывал общих или местных аллергических реакций. Полученные результаты позволяют рекомендовать БАД «Лютакс АМД Плюс» к применению у лиц

с сухой формой ВМД (соответствует стадиям 2–3 по международной классификации AREDS).

Литература

1. Нероев В.В., Рябина М.В., Чиковани К.Р., Нероева Н.В. Современные представления и подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал 2008; 1(1): 6–9.
2. Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Шадричев Ф.Е. Возрастная макулярная дегенерация. Клинические рекомендации. Офтальмология. Под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006, 238 с.
3. Егорова Т.Е. Антиоксиданты в лечении и профилактике сухой формы возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы. Клиническая офтальмология 2010; 11(2): 69–71.
4. Измайлов А.С. Возрастная макулярная дегенерация. Лечение сухой формы ВМД. Клиническая офтальмология 2014; (1): 10–5.
5. Claver C. AMD Genetics. Effects of AMD-causing genes worst in smokers and those with poor diets. Eurotimes 2012; 17(3): 28.
6. Delcourt C. Age-related macular degeneration. Modifiable risk factors for AMD. Ed. by F. B. Loures: "Thea Portugal", 2010: 21–9.
7. Davis M.D., Gangnon R.E., Lee L.Y. et al. Age-Related Eye Disease Study Group. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. Arch Ophthalmol 2005; 123(11): 1484–98.
8. Ferris F.L., Davis M.D., Clemons T.E. et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. Arch Ophthalmol 2005; 123(11): 1570–4.
9. Delcourt C., Carriere I., Delage M. et al. Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47(6): 2329–35.
10. Гартнер Д.К. Лютеин и зеаксантин — новые перспективы для сохранения здоровья глаз. Клиническая офтальмология 2005; (1): 13–6.
11. Armstrong G.A., Hearst J.E. Genetics and molecular biology of carotenoid pigment biosynthesis FASEB J 1996; 10(2): 228–37.
12. Трофимова Н.Н., Зак П.П., Островский М.А. Функциональная роль каротиноидов желтого пятна сетчатки глаза. Сенсорные системы 2003; 17(3): 198–208.
13. Connor W.E. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. Am. J. Clin. Nutr 2000; 71(1 Suppl.): 171–5.
14. Мартынов А.И., Чельцов В.В. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологической практике. Фармакологические эффекты и терапевтическое применение. Методические рекомендации. М.; 2007.
15. Ross B.M., Seguin J., Sieswerda L.E. Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? Lipids in Health and Disease 2007; (6): 21–30.
16. Киселева Т.Н. Полиненасыщенные жирные кислоты омега-3: роль в патогенезе заболеваний глаз и перспективы применения в офтальмологии. Вестник офтальмологии 2010; 126(6): 58–62.
17. Lands W.E. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. FASEB J 1992; 6(8): 2530–6.
18. Bell D. R., Gochenaur K. Direct vasoactive and vasoprotective properties of anthocyanin-rich extracts. J Appl Physiol 2006; 100(4): 1164–70.
19. Roy S., Khanna S., Alessio H.M. et al. Anti-angiogenic property of edible berries. Free Radic Res 2002; 36(9): 1023–31.
20. Ставицкая Т.В. Применение экстракта черники в офтальмологии. Клиническая офтальмология 2002 (2): 86–8.

Using Lutax AMD Plus in the treatment of age-related macular degeneration

O.I. Sarygina, T.D. Okhotsimskaya

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
tata123@inbox.ru

Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of blindness and visual impairment in the world. Despite recent scientific advances in the treatment of advanced stages of the disease, the vision prognosis is often disappointing. The most effective way to prevent AMD progression proves to be conservative treatment conducted in courses in the early stages of the disease. We studied the effect of Lutax AMD Plus in 56 patients aged 45 to 76 (averagely, 57 ± 4.5 years) with the "dry" form of AMD (which corresponds to AREDS 2-3 stages in the international classification) using a set of clinical and functional methods (best corrected visual acuity testing, ophthalmoscopy, fundus photoregistration, computer perimetry, microperimetry, optical coherence tomography) and established a positive effect of the drug on visual acuity and functional activity of the retina, which allows us to recommend Lutax AMD Plus for the treatment of such patients.

Keywords: age-related macular degeneration, treatment, lutein, omega-3 polyunsaturated fatty acids, Vaccinium myrtillus.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:96–101

References

1. Neroev V.V., Ryabina M.V., Chikovani K.R., Neroeva N.V. Modern concepts and approaches to the treatment of age-related macular degeneration. Russian Ophthalmological Journal 2008; 1(1): 6–9 (in Russian).
2. Astakhov Yu.S., Lisoehkina A. B., Shadrachev F.E. Age-related macular degeneration. Clinical recommendations. In: Moshetova L.K., Nesterov A.P., Egorov E.A. eds. Ophthalmology: Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2006; 238 (in Russian).
3. Egorova T.E. Antioxidants in treatment and prophylaxis of dry type of age-related macular degeneration. Review. Klinicheskaya oftal'mologiya 2010; 11 (2): 69–71 (in Russian).
4. Izmaylov A.S. Age-related macular degeneration. Treatment of the dry form of AMD. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2014; (1): 10–5 (in Russian).
5. Claver C. AMD Genetics. Effects of AMD-causing genes worst in smokers and those with poor diets. Eurotimes 2012; 17(3): 28.
6. Delcourt C. Age-related macular degeneration. Modifiable risk factors for AMD. Ed. by F. B. Loures: "Thea Portugal", 2010: 21–9.

7. *Davis M.D., Gangnon R.E., Lee L.Y. et al.* Age-Related Eye Disease Study Group. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(11): 1484–98.
8. *Ferris F.L., Davis M.D., Clemons T.E. et al.* A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. *Arch Ophthalmol* 200; 123(11): 1570–4.
9. *Delcourt C., Carriere I., Delage M. et al.* Plasma lutein and zeaxanthin and other carotenoids as modifiable risk factors for age-related maculopathy and cataract: the POLA Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(6): 2329–35.
10. *Garther D.C.* Lutein and zeaxanthin — new perspectives for preservation of eye health. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2005; (1): 13–6 (in Russian).
11. *Armstrong G.A., Hearst J.E.* Genetics and molecular biology of carotenoid pigment biosynthesis *FASEB J* 1996; 10(2): 228–37.
12. *Trofimova N.N., Zak P.P., Ostrovskiy M.A.* The functional role of carotenoids in macular retina. *Sensornye sistemy*. 2003; 17(3): 198–208 (in Russian).
13. *Connor W.E.* Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(1 Suppl.): 171–5.
14. *Martynov A.I., Chel'tsov V.V.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiology practice. Pharmacological effects and therapeutic use. Guidelines. Moscow. 2007 (in Russian).
15. *Ross B.M., Seguin J., Sieswerda L.E.* Omega-3 fatty acids as treatments for mental illness: which disorder and which fatty acid? *Lipids in Health and Disease* 2007; (6): 21–30.
16. *Kiseleva T.N.* Omega-3 nonsaturated fatty acids: role in pathogenesis of ocular diseases and perspective in ophthalmology. *Vestnik oftal'mologii* 2010; 126(6): 58–62 (in Russian).
17. *Lands W.E.* Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. *FASEB J* 1992; 6(8): 2530–6.
18. *Bell D.R., Gochenaur K.* Direct vasoactive and vasoprotective properties of anthocyanin-rich extracts. *J Appl Physiol* 2006; 100(4): 1164–70.
19. *Roy S., Khanna S., Alessio H.M. et al.* Anti-angiogenic property of edible berries. *Free Radic Res* 2002; 36(9): 1023–31.
20. *Stavitskaya T.V.* Extracts of *Vaccinium myrtillus* in Ophthalmology. *Klinicheskaya oftal'mologiya* 2002 (2): 86–8 (in Russian).

Особенности физиологии ганглиозных клеток в аспектах патогенеза нейродегенеративных заболеваний сетчатки

М.В. Зуева

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

В обзоре рассматриваются различные аспекты физиологии ганглиозных клеток (ГК) сетчатки, их морфологические и функциональные особенности, которые в значительной степени определяют чувствительность ГК к метаболическим нарушениям, характеризующим ретинальную патологию разного генеза. При таких заболеваниях, как диабетическая ретинопатия, глаукома и связанная с возрастом макулярная дегенерация, с одной стороны, и болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, с другой стороны, значительную роль играют метаболические расстройства, связанные с избыточным освобождением глутамата, образованием реактивных форм кислорода, конечных продуктов гликирования и окисления липидов, и митохондриальные нарушения. Современные представления о физиологии ГК позволяют определять адекватные методы их исследования, способствующие развитию новых методов диагностики, расширению представлений о патогенезе ретинальных нарушений при нейродегенеративных расстройствах и обоснованию новых патогенетически адекватных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: ганглиозные клетки сетчатки, физиология и классификация ганглиозных клеток, парво- и магноцеллюлярная системы, нейродегенерация сетчатки и мозга, механизмы патогенеза.

Российский офтальмологический журнал 2014; 3:102–107

Для глаукомы, диабетической ретинопатии (ДР), связанной с возрастом макулярной дегенерации (ВМД) результаты многих исследований выявляют целый ряд сходных признаков, таких как возраст начала заболевания, зависимость от метаболического синдрома нарушения в митохондриях, нарушения транспортных процессов (например, в эндолизосомальном пути и аксональном транспорте) [1]. Эти и другие повреждения вызываются в основном реактивными формами кислорода (ROS) и разнообразными процессами, связанными с производством радикалов: конечных продуктов гликирования (AGEs), окисления липидов (ALEs), оксистеролов. Измененный метаболизм может приводить к появлению агрессивных глиальных клеток, продуцирующих радикалы, которые в свою очередь сшивают белки и липиды с AGEs и ALEs.

Расширение знаний о механизмах каскада событий, приводящих к гибели клеток сетчатки при

глаукоме, ДР и ВМД и прежде всего ганглиозных клеток (ГК), привело к появлению общего описательного термина «нейродегенеративные заболевания сетчатки». Общие конечные патофизиологические пути этих возрастных заболеваний включают особую форму метаболического стресса, приводящего к недостаточному поступлению питательных веществ к соответствующей целевой структуре (к зрительному нерву, сетчатке) [цит. по 1].

Во время метаболического стресса освобождение глутамата инициирует смерть нейронов, мембраны которых содержат ионотропные глутаматные рецепторы (N-метил-D-аспартат — NMDA-рецепторы). К ним относятся ГК и определенного типа амакриновые клетки. В качестве основных причин гибели нейронов при активации NMDA-рецепторов рассматривают вход кальция и натрия внутрь клеток, генерацию свободных радикалов, связанную с формированием AGEs и/или ALEs, а также дефекты в дыхательной цепи митохондрий.

С другой стороны, в патофизиологических механизмах таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера (AD) и болезнь Паркинсона (PD), значительную роль играют митохондриальные нарушения. Дефекты в дыхательной цепи при этих заболеваниях (как и при наследственной оптической нейропатии Лебера) схожи по возрасту, в котором они возникают, и по метаболическим расстройствам [1, 2].

Селективное вовлечение в патологический процесс и гибель различных субпопуляций ГК, роль этих нарушений в потере зрительных функций в значительной степени связаны с морфологическими и функциональными особенностями ГК, определяющими чувствительность клеток к окислительному стрессу, ишемии, глутаматной эксайтотоксичности и другим молекулярным событиям, характеризующим патофизиологические механизмы нейродегенеративных заболеваний сетчатки.

ГК сетчатки имеют очень высокую скорость обмена веществ. Длинные аксоны повышают уязвимость клеток к таким факторам, как метаболический стресс при гипоксии, экспозиция к повышенному уровню свободных радикалов, механическое сжатие (например, в *lamina cribrosa*) и специфическое фотохимическое повреждение, прежде всего синим светом, потенциально нарушающим сетчатку и ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) [3]. По сравнению с другими нейронами ЦНС аксоны ГК не миелинизированы со стороны сетчатки и миелинизируются только по выходе из нее по другую сторону решетчатой пластинки. В отличие от ГК сетчатки, другие крупные миелинизированные нейроны, как правило, функционируют в иных условиях: они теряют свою миелиновую муфту только на периферическом конце аксона. Эта специфическая особенность ГК сетчатки приводит к так называемому несоответствию импеданса [4], компенсация которого требует затрат значительного количества энергии. По этой причине аксоны ГК имеют множество отростков, заполненных многочисленными митохондриями. Кроме того, распределение митохондрий отражает соответствующие функциональные потребности различных участков аксонов ГК: характерно высокое содержание митохондрий в аксонах, расположенных в сетчатке, в перипапиллярной и папиллярной зонах ниже решетчатой пластинки и значительное сокращение количества митохондрий в миелинизированных волокнах зрительного нерва [5].

Хотя ГК сетчатки имеют высокие энергетические потребности, микроциркуляторное русло сетчатки не может формировать такую же плотную сеть, как в мозге, поскольку внутренним слоям сетчатки необходимо оставаться прозрачными, чтобы позволять свету проходить к фоторецепторам. Как отмечает R.H. Funk [6], «природа создала компромисс между метаболическими потребностями ней-

ронов и их минимально достаточной поддержкой кровоснабжением». По сравнению с капиллярами в других органах капилляры сетчатки — очень тонкие, имеют относительно разреженную сеть и высокую скорость кровотока [6]. Причем на артериолярной стороне капиллярной сети, где больше кислорода, сеть шире, чем на веноулярной стороне. Таким образом, достаточный минимум снабжения кислородом нейронов и глиальных клеток определяет плотность ветвления сосудов в сетчатке.

Аналогично другим крупным нейронам ЦНС, ГК сетчатки в высокой степени склонны к накоплению продуктов отхода метаболизма, которые не могут быть удалены из клетки. В эпизодах повышения ВГД, так же как и в эпизодах олигемии-гипоксии и последующей реперфузии, резко возрастает производство свободных радикалов и ROS [7], индуцирующих смерть ГК. Для компенсации действия этих повреждающих факторов ГК обладают высокой активностью эндогенных антиоксидантных систем (глутатионредуктазы, каталазы, супероксиддисмутазы) [8], но ГК сетчатки остаются более уязвимыми к окислительному стрессу, чем, например, клетки Мюллера или клетки ретинальных сосудов. Другим механизмом, связанным с производством радикалов, является отмеченное выше образование AGEs и ALEs. Накопление AGEs в ходе реакции Майяра (Maillard) связано с риском диабетической нейропатии и ДР, при которой ГК являются самой чувствительной клеточной популяцией сетчатки [9, 10]. Их накопление связано также с риском ВМД [11–13] и болезни Альцгеймера [14]. В диабетической сетчатке накопление AGEs/ALEs может оказывать существенное влияние на функцию клеток ретинальных сосудов [12, 15].

Как показали исследования, нейронные сети сетчатки, представляющей собой чрезвычайно тонкую многослойную структуру, еще до передачи сигналов в мозг осуществляют обработку изображения, масштабы которой были неизвестными еще десятилетие назад [16]. Представления о фундаментальном плане строения сетчатки на современном уровне знаний пока остаются неизменными [17], но открыты некоторые новые механизмы обработки изображения, преобразующие в сетчатке и мозге сигналы в зрительные ощущения, в частности связанные с особенностями физиологии ГК [18].

Сетчатка человека содержит огромное количество клеток, из них около 6,5 млн колбочек и от 110 до 125 млн палочек [19]. В сетчатке имеется 9 типов биполярных клеток, 2–4 типа горизонтальных клеток, около 22 видов амакриновых клеток и более 20 типов ГК [20]. Соотношение объемов сома/дендриты ГК сетчатки составляет менее 1 % от подобного соотношения для пирамидальных нейронов коры и гиппокампа.

Важными физиологическими аспектами ГК являются особенности их нейрогенеза и синаптогенеза.

Структура сетчатки формируется в соответствии с генетически обусловленным порядком дифференциации ретинальных нейронов [21, 22]. Первыми дифференцируются ГК, вслед за ними — колбочки и горизонтальные клетки, затем — амакриновые клетки и палочки, и последними дифференцируются биполярные клетки. Созревание глиальных клеток Мюллера завершается позднее всех клеточных элементов сетчатки. Синаптогенез развивается по иной схеме [см. обзор 23]. Синапсы амакриновых клеток (с ганглиозными) во внутреннем плексиформном слое (ВПС) появляются первыми. Вслед за ними формируются синапсы от фоторецепторов к горизонтальным клеткам в наружном плексиформном слое (НПС). Последним элементом в формировании схемы синаптических контактов развивающейся сетчатки являются биполярные клетки. Биполярные клетки функционально внедряются между синаптическими элементами НПС и ВПС и формируют последние контакты, необходимые для обеспечения ответов ГК на свет.

Во время постнатального развития установившаяся схема синаптических контактов резко перестраивается, и формируются специфические синаптические пути, в том числе ON- и OFF-каналы зрительной информации. В зрелой сетчатке дендриты большинства ГК узко стратифицированы и разветвляются в специфических подслоях (a и b) ВПС. Образование зрелой схемы синаптических контактов проходит в два этапа. Пренатально и во время раннего постнатального развития формируется множество первичных, беспорядочных синаптических контактов различных клеточных типов. Затем происходит ремоделирование синаптических соединений в тонкую схему эффективных контактов нейронной сети и регуляции клеточной активности [23–25]. Под воздействием спонтанной синаптической активности (еще до зрительного опыта) происходит сужение дендритного ветвления ГК в узком подслое в центре ВПС. С началом поступления сенсорной информации (у животных — после открывания глаз) ГК перераспределяют свои дендриты от центра ВПС к двум отдельным подслоям: a или b, в которых они создают синапсы только с одним типом биполяров, соответственно, ON- или OFF-биполярными клетками [20, 24–29].

Чуть более 10 лет назад полагали, что в сетчатке млекопитающих имеется около 55 типов клеток [17]. Сегодня доказано, что сетчатка содержит не менее 60 различных типов нейронов, каждый из которых играет определенную роль в обработке зрительной информации, называемой «зрительным процессингом» [18], который организован в три основных этапа. На первом этапе происходит обработка выходов фоторецепторов, организуемых примерно в 12 параллельных информационных потоках. Синапсы колбочек со структурно и молекулярно отличающимися типами биполярных клеток создают парал-

лельные каналы, отдельно передающие информацию о световом сигнале во внутреннюю сетчатку. На втором этапе выходы этих каналов биполярных клеток объединяются, организуя несколько входов в различные субпопуляции ГК сетчатки. Ответы, опосредованные биполярными клетками, корректируются амакриновыми клетками для создания точных входов в конкретные подтипы ГК. Таким образом, третий этап зрительного процессинга комбинирует активность биполярных и амакриновых клеток для создания разнообразных кодировок видимого мира. Примерно 20 из них сетчатка передает в мозг [18]. Эта схема обработки зрительной информации не считается окончательной. Она остается предметом постоянных дискуссий и подлежит будущей коррекции. Ранее широко принимаемые гипотезы, например, представление о том, что более сложные клетки сетчатки проецируются только в подкорковые центры головного мозга, сегодня подвергаются сомнению [16, 30].

Разнообразие входов в ГК определяет разнообразие их выходов в виде паттерна изменений мембранного потенциала ГК и кода импульсации, с помощью которой информация передается в высшие зрительные центры. Сигналы ГК, направляемые в мозг, служат фундаментальной основой зрения. Информация в них закодирована количеством спайков в пачке импульсов и интервалом между спайками (частотой импульсации) [31]. При этом пространственная интеграция в зрительной коре мало зависит от разнообразия ретинальных ГК, так как у приматов на выходе из сетчатки в мозг передаются сигналы только от двух типов ГК: X и Y. Известно, что при самых различных видах офтальмопатологии (глаукома, врожденная стационарная ночная слепота и др.) небольшое количество сохранившихся нейронов сетчатки может обеспечивать достаточно хорошие зрительные функции. Это объясняется феноменом синаптической пластичности и перекрывающимися функциями избыточного количества нейронов, позволяющими сохранять хорошее зрение при использовании различных входов сетчатки [32, 33]. Разнообразные типы ГК сетчатки представляют собой различные пространственно-временные фильтры, которые избирательно реагируют на специфические особенности зрительной информации [34].

Морфологическая классификация ГК сетчатки основана на признаках, информативных для описания их функций, к которым относятся: геометрия дендритного дерева, уровень ветвления дендритов во ВПС, проекция аксонов в вышележащие структуры мозга. Физиологическая классификация ГК сетчатки кошки, делящая их на типы X, Y (и W), впервые была предложена в совместных исследованиях С. Enroth-Cugel в лаборатории Ragnar Granit в Швеции и J. Robson в США [35, 36]. Они обнаружили базовые различия в пространственной линейности ГК, определив на этом основании X- и Y-типы

клеток. На рисунке 1 показана частота импульсации ГК при разной фазе синусоидального стимула в центре рецептивного поля (РП).

Наиболее успешной морфологической классификацией признана классификационная схема, предложенная В. Boycott и Н. Wässle [37], рассматривающая альфа-, бета-, гамма- и дельта-морфологические типы ГК, которые считаются эквивалентами Y-, X- и W-типов ГК. Альфа- и бета-ГК сетчатки кошки организованы в двухслойную мозаику [38]. OFF-типы (ветвящиеся в субламине а) и ON-типы (ветвящиеся в субламине b) альфа- и бета-клеток образуют тесно упакованные паттерны с минимальным перекрытием поля ветвления их периферических дендритов. Оба клеточных типа имеют наименьший диаметр дендритного ветвления в *area centralis* (эквивалент *fovea* в сетчатке приматов) и с удалением от этой центральной точки постепенно расширяют площадь ветвления (поля) дендритов. Для того чтобы поддерживать низкий коэффициент перекрытия ветвлений, крупнопольные клетки расположены на больших расстояниях друг от друга, т. е. плотность клеток на квадратный миллиметр сетчатки обратно пропорциональна их расстоянию от *area centralis*. Размер тел и дендритного ветвления периферических альфа- и бета-ГК сетчатки десятикратно превышает эти параметры у ГК, локализованных в *area centralis* [39].

Кроме физиологии концентрических рецептивных полей, X- и Y-клетки значительно отличаются друг от друга и в других отношениях. Фазические Y-клетки генерируют короткие (фазные) ON-, OFF- или ON-OFF-разряды, а тонические X-клетки отвечают длительным изменением импульсной активности в ответ на изменение интенсивности (или спектрального состава) излучения. Многочисленные X-клетки сетчатки имеют узкие РП. В сетчатке кошки по морфологическому типу клетки относят к группе бета. Y-клетки обладают широкими РП и более крупным аксоном. Скорость проведения возбуждения по аксону фазической Y-клетки выше скорости проведения по аксону тонической X-клетки. Эти подклассы клеток обеспечивают передачу зрительной информации по двум отдельным и параллельным путям в зрительные центры мозга.

В сетчатке приматов аксоны фазических клеток проецируются в крупноклеточные (магноцеллюлярные) слои латерального коллатерального тела (ЛКТ), а аксоны тонических X-клеток — в мелкоклеточные (парвоцеллюлярные) слои ЛКТ. В сетчатке человека имеется три типа ганглиозных клеток сетчатки, принадлежащих парво- (Р), магно- (М) и кониоцеллюлярной системам (К). Р- и М-клетки — это эволюционно специализированные ГК [40], составляющие основной вход в зрительную систему области головного мозга [41–43].

М-клетки — аналог фазических Y-клеток — крупные, имеют толстые аксоны, собирают информацию от множества клеток сетчатки. М-система

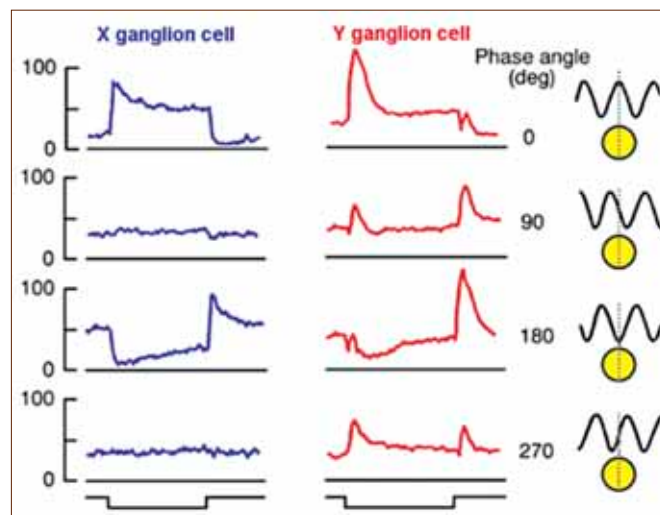


Рис. 1. Нуль-тест для линейной суммации в РП X- и Y-ГК по С. Enroth-Cugell, J. Robson [35], в открытом доступе на <http://webvision.med.utah.edu/book/>. При изменении пространственной фазы паттерн ответа ГК инкрементно сдвигается вправо и влево. В X-клетке, в фазе перехода от света к темноте, в центре РП продуцируется «нулевой ответ». Для Y-клетки нет таких положений стимула, при которых ответ отсутствует. Всегда имеются остаточные реакции, а при «нулевой фазе» транзистентно возрастает импульсация на появление или на удаление стимула.

лучше отвечает на низкие пространственные и высокие временные (темпоральные) частоты, на включение стимула, она нечувствительна к длине волны. М-клетки составляют около 10 % ГК, распределены по сетчатке почти равномерно, доминируют на периферии.

Р-клетки — аналог тонических X-клеток — мелкие, с тонкими аксонами, менее миелинизированы. Ответы Р-клеток более медленные и длительные, клетки лучше отвечают на высокие пространственные и низкие темпоральные частоты, реагируют на цвет. Р-клетки, составляющие 80 % всех ГК, наиболее плотно расположены в фовеа.

К-клетки — разнообразные по размеру, с широким дендритным полем, различают сине-желтый контраст, составляют 9 % ГК [цит. по 44]. Ответы Р-клеток при раздражении центра и периферии РП почти линейны при низких контрастах, а возрастание яркостного контраста приводит к значительной нелинейности ответов Р-клеток [45–47].

Взаимодействие между центром и окружением РП Р-клеток включает нелинейный компонент. На рисунке 2 представлен профиль чувствительности трех компонентов, формирующих рецептивное поле ГК Р-системы [46]. Взаимоотношение центра и окружения (периферии) РП Р-клеток является антагонистическим и цветоопponentным только в фовеа. Вне фовеа и на высоких частотах предъявления стимула взаимоотношения центра и периферии РП Р-клеток не антагонистические. Ответы М-клеток являются нелинейными для функции ответа от яркости и контраста стимула, а с увеличением контраста М-клетки проявляют эффект контрастного

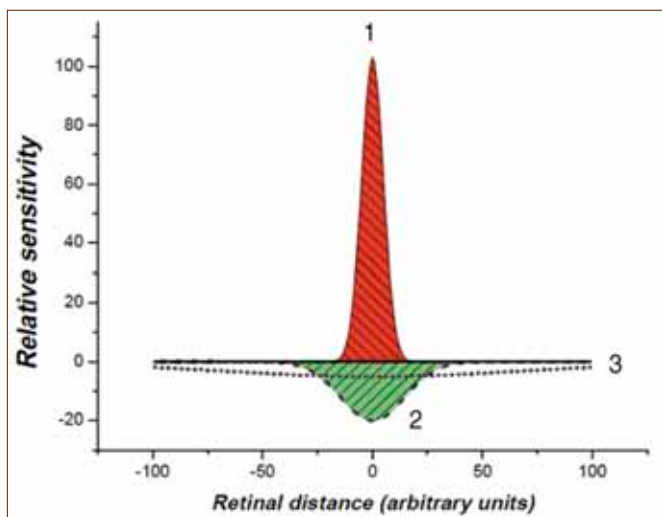


Рис. 2. Профиль чувствительности компонентов, формирующих РП ГК парвосистемы по E. Kaplan, E. Benardete [46]: (1) центр РП; (2) линейная периферия РП; (3) нелинейный механизм.

усиления, аналогичный эффекту для Y-ГК в сетчатке кошки [46, 47]. Большинство М-клеток показывает линейную пространственную суммацию, а меньшинство — нелинейную пространственную суммацию.

Поскольку ГК М-системы имеют крупные рецептивные поля, дисфункция и гибель даже небольшого количества таких клеток вызывает потерю функции в более обширных зонах поля зрения, в то время как гибель даже значительно большего количества клеток парвосистемы в меньшей степени отразится на ретинальной чувствительности в поле зрения [44]. В связи с этим парвоцеллюлярная и магноцеллюлярная системы называют, соответственно, «избыточной» («резервированной») и «неизбыточной» («нерезервированной») системами. В частности, этим объясняют селективную гибель различных субпопуляций ГК при глаукоме [48]. Размер волокон ГК зависит не только от типа ГК, но также от эксцентричности их расположения в сетчатке по отношению к фовеа. Поэтому многие аксоны Р-системы (на периферии) крупнее аксонов М-системы (в центральной сетчатке). Кроме того, аксоны ГК К-системы также значительно крупнее аксонов Р-нейронов.

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что М- и Р-системы не являются полностью независимыми. В коре головного мозга Р-клетки из первичной V1 посылают проекции преимущественно в височную кору (вентральный тракт), а М-клетки — в теменную (дорсальный тракт) [49, 50]. Кроме параллельного анализа информации, эти пути имеют также некоторые перекрестные связи, часть которых носит тормозный характер, а функция других пока не определена. Р-путь в коре разделяется на 2 потока: чисто цветовой канал и канал восприятия формы, связанной с цветом, которые достигают зоны V4 через толстые полосы (стрипы) и интерстрипы

зоны V2 [цит. по 36]. Таким образом, имеется два канала обработки информации о форме, один из которых связан в основном с М-системой и имеет отношение к системе восприятия формы в движении, а второй связан с Р-системой и имеет отношение к системе анализа формы с учетом цвета. Кроме того, имеется канал восприятия движения, связанный только с М-системой, и канал восприятия цвета, связанный только с Р-системой.

Расширение знаний о физиологических особенностях различных субпопуляций ГК и их генкуло-стриарных проекций, определяющих специфику нейродегенеративных изменений в сетчатке и мозге, необходимо для разработки новых методов диагностики, определения маркеров апоптоза ГК и для фундаментального обоснования будущих новых подходов к разработке патогенетически адекватных стратегий терапии нейродегенеративных заболеваний мозга и сетчатки.

Литература

1. Schmidt K.-G., Bergert H., Funk R.H.W. Neurodegenerative Diseases of the Retina and Potential for Protection and Recovery. *Curr. Neuropharmacol* 2008; 6(2): 164–78.
2. Kirkinezos I., Morales C.T. Reactive oxygen species and mitochondrial diseases. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2001; 12: 449–57.
3. Sparrow J.R., Zhou J., Ben Shabat S. et al. Involvement of Oxidative Mechanisms in Blue-Light-Induced Damage to A2E-Laden RPE. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2002; 43: 1222–7.
4. Wang L., Dong J., Cull G., Fortune B., Cioffi G.A. Varicosities of Intraretinal Ganglion Cell Axons in Human and Nonhuman Primates. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2003; 44(1): 2–9.
5. Bristow E.A., Griffiths P.G., Andrews R.M., Johnson M.A., Turnbull D.M. The Distribution of Mitochondrial Activity in Relation to Optic Nerve Structure. *Arch. Ophthalmol* 2002; 120: 791–6.
6. Funk R.H. Blood Supply of the Retina. *Ophthalmic Res* 1997; 29: 320–5.
7. Moreno M.C., Campanelli J., Sane P., et al. Retinal Oxidative Stress Induced by High Intraocular Pressure. *Free Radic. Biol. Med* 2004; 37: 803–12.
8. Kortuem K., Geiger L.K., Levin L.A. Differential Susceptibility of Retinal Ganglion Cells to Reactive Oxygen Species. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2000; 41: 3176–82.
9. Funk R.H., Schmidt K.G. Characteristic Features of Optic Nerve Ganglion Cells and Approaches for Neuroprotection From Intracellular to Capillary Processes and Therapeutic Considerations. *Ophthalmologie* 2004; 101: 1062–70.
10. Stitt A.W., Curtis T.M. Advanced Glycation and Retinal Pathology During Diabetes. *Pharmacol. Rep* 2005; 57(Suppl): 156–68.
11. King A., Gottlieb E., Brooks D.G., Murphy M.P., Dunaief J.L. Mitochondria-Derived Reactive Oxygen Species Mediate Blue Light-Induced Death of Retinal Pigment Epithelial Cells. *Photochem. Photobiol* 2004; 79: 470–5.
12. Stitt A.W., He C.J., Vlassara H. Characterization of the Advanced Glycation Endproduct Receptor Complex in Human Vascular Endothelial Cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1999; 256: 549–56.
13. Stitt A.W. The Maillard Reaction in Eye Diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2005; 1043: 582–97.
14. Ahmed N., Ahmed U., Thornalley P.J., et al. Protein Glycation, Oxidation and Nitration Adduct Residues and Free Adducts of Cerebrospinal Fluid in Alzheimer's Disease and Link to Cognitive Impairment. *J. Neurochem* 2005; 92: 255–63.
15. Schmidt A.M., Hori O., Brett J. et al. Cellular Receptors for Advanced Glycation End Products Implications for Induction of Oxidant Stress and Cellular Dysfunction in the Pathogenesis of Vascular Lesions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 1994; 14: 1521–8.
16. Gollisch T., Meister M. Eye smarter than scientists believed: neural computations in circuits of the retina. *Neuron* 2010; 65: 150–64.
17. Masland R.H. The fundamental plan of the retina. *Nat. Neurosci* 2001; 4: 877–86.
18. Masland R.H. The Neuronal Organization of the Retina. *Neuron* 2012; 76(2): 266–80.
19. Osterberg G. Topography of the layer of rods and cones in the human retina. *Acta Ophthalmol Suppl* 1935; 6: 1–103.
20. Webvision. The Organization of the Retina and Visual System. In: Kolb H., Nelson R., Fernandez E., Jones B., eds. <http://webvision.med.utah.edu/book/>

21. Mu X., Klein W.H. A gene regulatory hierarchy for retinal ganglion cell specification and differentiation. *Semin. Cell Dev. Biol* 2004; 15: 115–23.
22. Mu X., Klein W.H. Gene regulatory networks and retinal ganglion cell development. In: Chalupa L.M., ed. *Eye, Retina, and Visual System of the Mouse*. Cambridge, MA: MIT Press; USA 2008: 321–32.
23. Зueva M.B. Созревание и пластичность зрительной системы: нейрогенез, синаптогенез и миелиногенез. I. Сетчатка и ретино-геникулатные проекции. *Вестник офтальмологии* 2012; 128(3): 37–41.
24. Wong R.O.L. Retinal waves and visual system development. *Ann. Rev. Neurosci* 1999; 22: 29–47.
25. Tian N. Synaptic activity, visual experience and the maturation of retinal synaptic circuitry. *J. Physiol* 2008; 586: 4347–55.
26. He Q., Wang P., Tian N. Light-evoked synaptic activity of retinal ganglion and amacrine cells is regulated in developing mouse retina. *Eur. J. Neurosci* 2011; 33: 36–48.
27. He Q., Xu H.-P., Wang P., Tian N. Dopamine D1 Receptors regulate the light dependent development of retinal synaptic responses. *PLoS One* 2013; 8(11): e79625. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834122/>
28. Tian N., Copenhagen D.R. Visual stimulation is required for refinement of ON and OFF pathways in postnatal retina. *Neuron* 2003; 39(1): 85–96.
29. Xu H.P., Furman M., Mineur Y.S. et al. An instructive role for patterned spontaneous retinal activity in mouse visual map development. *Neuron* 2011; 70(6): 1115–27.
30. Dacey D.M. Origins of perception: retinal ganglion cell diversity and the creation of parallel visual pathways. In: Gazzaniga M.S., ed. *The cognitive neurosciences*, Ed 3, Cambridge, MA: MIT Press; 2004: 281–301.
31. Van Rullen R., Thorpe S.J. Rate Coding vs Temporal Order Coding: What the Retinal Ganglion Cells tell the Visual Cortex. *Neural Computation* 2001; 13(6): 1255–83.
32. Schiller P.H., Sandell J.H., Maunsell J.H. Functions of the ON and OFF channels of the visual system. *Nature* 1986; 322: 824–5.
33. Dryja T.P., McGee T.L., Berson E.L., et al. Night blindness and abnormal cone electroretinogram ON responses in patients with mutations in the GRM6 gene encoding mGluR6. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2005; 102: 4884–9.
34. Buldyrev I., Puthussery T., Taylor W.R. Synaptic pathways that shape the excitatory drive in an OFF retinal ganglion cell. *J. Neurophysiol* 2012; 107: 1795–807.
35. Enroth-Cugell C., Robson J.G. The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *J Physiol* 1966; 187: 517–52.
36. Левашов О.В. Функциональная асимметрия магно- и парвоцеллюлярной систем (М и П) (фазической и тонической) при локальных поражениях мозга и при дислексии: нейробиологический подход. *Асимметрия* 2009; 2: 73–98.
37. Boycott B.B., Wassle H. The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina. *J. Physiol (Lond.)* 1974; 240: 397–419.
38. Wassle H., Boycott B.B., Illing R.-B. Morphology and mosaic of on- and off-beta cells in the cat retina and some functional considerations. *Proc. R. Soc. Lond [B]* 1981; 212: 177–95.
39. Kolb H. Morphology and Circuitry of Ganglion Cells. *Webvision*. In: Kolb H., Nelson R., Fernandez E., Jones B., eds. *The organization of the retina and Visual System*. Available at <http://webvision.med.utah.edu/>
40. Leventhal A.G., Rodieck R.W., Dreher B. Retinal ganglion cell classes in the old world monkey: morphology and central projections. *Science* 1981; 213: 1139–42.
41. Perry V.H., Cowey A. The morphological correlates of X- and Y-like retinal ganglion cells in the retina of monkeys. *Exp. Brain Res* 1981; 43: 226–8.
42. Perry V.H., Oehler R., Cowey A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neurosci* 1984; 12: 1101–23.
43. Shapley R., Perry V.H. Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. *TINS* 1986; 9: 229–35.
44. Sample P.A., Bosworth C.F., Blumental E.Z., Gitkin C., Weiner R.N. Visual function-specific perimetry for indirect comparison of different ganglion cell populations in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2000; 41(7): 1783–90.
45. Kaplan E., Benardete E. The dynamics of primate M retinal ganglion cell. *Vis. Neurosci* 1999; 16(2): 355–68.
46. Kaplan E., Benardete E. The dynamics of primate retinal ganglion cells. *Prog. Brain Res* 2001; 134: 17–34.
47. Kaplan E., Shapley R.M. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986; 83: 2755–7.
48. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *European J. Ophthalmol* 2001; 11(Suppl. 2): S41–S49.
49. Merigan W.H., Maunsell J.H.R. How parallel are the primate visual pathways? *Ann. Rev. Neurosci* 1993; 16: 369–402.
50. Lejnin W., Okhotskaya A., Levashov O. A possible interhemispheric asymmetry of sustained and transient channels in vision. *Perception* 1999; 28: 74–97.

Ganglion cells physiology and neurodegenerative diseases of the retina: the pathogenetic aspect

M.V. Zueva

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
visionlab@yandex

The review examines the various aspects of retinal ganglion cells (RGC) physiology, their morphological and functional features, which largely determine the sensitivity of RGC to metabolic disorders, characterizing the retinal pathology of different genes. In such pathologies as diabetic retinopathy, glaucoma, and age-related macular degeneration on the one hand and Alzheimer's and Parkinson's diseases on the other hand, metabolic disorders associated with excessive release of glutamate, the formation of reactive oxygen species, advanced glycation end products and advanced lipoxidation end products, and mitochondrial disorders play a significant role. Modern scientific concepts of RGC physiology allow determining adequate methods of research that contribute to the elaboration of new diagnostic methods, broadening the awareness of the pathogenesis of retinal disorders occurring in neurodegenerative disorders, and validation of new pathogenetically adequate therapeutic strategies.

Keywords: retina ganglion cells, physiology and classification of ganglion cells, parvo- and magnocellular system, neurodegeneration of the retina and the brain, mechanisms of pathogenesis.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 3:102–7

For English references, see www.igb.ru/eng/roj2014–3

Вдали от аллергии Даже если аллерген Рядом

Надежное устранение симптомов сезонного
аллергического конъюнктивита^{1,4}



Опатанол®
(олопатадин 0,1%,
глазные капли)

- ОПАТАНОЛ® эффективнее других противоаллергических глазных капель²
- ОПАТАНОЛ® обеспечивает лечение всех основных симптомов сезонного аллергического конъюнктивита глаз, улучшая качество жизни пациентов³

1. Курбачева О.М., Павлова К.С. Аллергический конъюнктивит: современный взгляд на актуальную проблему. Российский Аллергологический Журнал №1 - 2011; с.82-87 2. Rosenwasser LJ, O'Brien T, Weyne J. Mast cell stabilization and antihistamine effects of olopatadine ophthalmic solution: a review of pre-clinical and clinical research. Curr Med Res Opin. 2005;21:1377-1388. (Росенвассер Л.Ж., О'Брайен Т, Вейне Ж. Стабилизация мембран тучных клеток и антигистаминовые эффекты офтальмологического раствора олопатадина: обзор доклинических и клинических исследований. Curr Med Res Opin. 2005; 21:1377-1388.) 3. Berger W, Abelson MB, Gomes PJ, Beck M, Kimura S, Westbrook T, Storms W, Galant S. Effects of adjuvant therapy with 0.1 % olopatadine hydrochloride ophthalmic solution on quality of life in patients with allergic rhinitis using systemic or nasal therapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; 95:361-371. (Бергер В., Абельсон М.Б., Гомез П.Ж., Бек М, Кимура С., Вестбрук Т, Стормс В, Галант С. Эффективность дополнительной терапии 0,1 % олопатадина гидрохлорида на качество жизни у пациентов, страдающих аллергическим ринитом и использующих системную или назальную терапию. Анн Аллергия Астма Иммунол. 2005;95:361-371.) 4. Конъюнктивиты, под. ред. Тельновой Е.А., Алгоритмы выбора и предложения ЛС. Российские аптеки, 2010, с.112-117 5. АЙМС глобал 2009-2013.

Alcon®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Регистрационное удостоверение: ЛС-000661 от 07.04.2010

Всемирный офтальмологический конгресс — WOC XXXIV

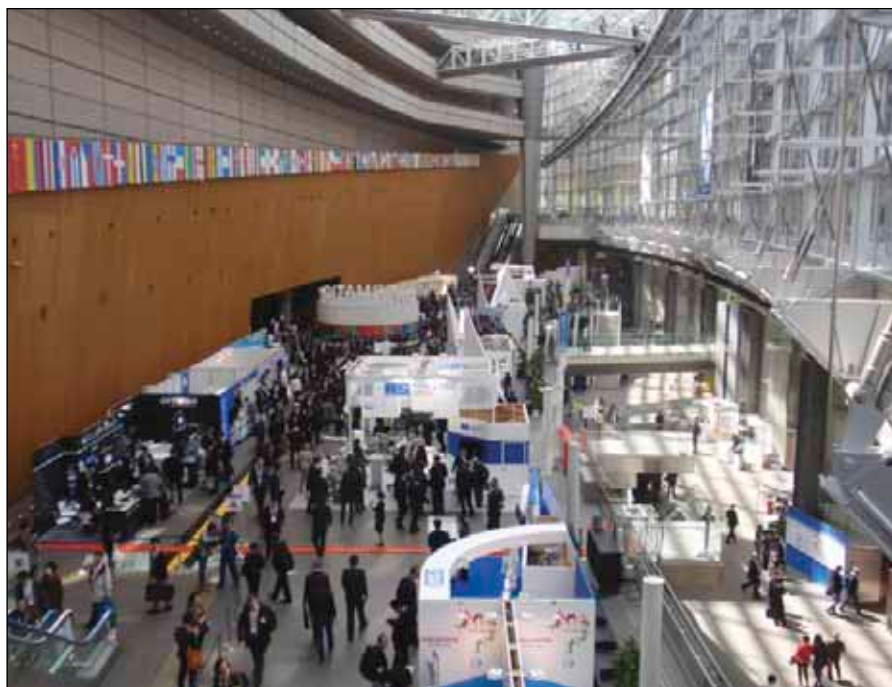


2–6 апреля 2014 г. в Токио прошел XXXIV Всемирный офтальмологический конгресс (WOC), совмещенный с XXIX конгрессом Азиатско-тихоокеанской академии офтальмологии (АРАО) и CXVIII конгрессом Японского офтальмологического общества (JOS).

Конгресс открывали:

Bruce Spivey, президент Международного совета офтальмологии (ICO); Tetsuro Oshika, президент WOC-2014/118th JOS; Makoto Araie, президент АРАО; Shigeru Takano, президент Японской офтальмологической ассоциации (JOA); Tatsuro Ishibashi, президент JOS.

Церемония открытия проходила в присутствии членов императорской семьи. Приветственный адрес участникам конгресса зачитывал кронпринц Японии — Нарухито, старший сын императора Акихито.



На XXXIV WOC было зарегистрировано 18 тыс. делегатов из более чем 120 стран мира.

Отмечалось, что конгресс объединил членов 125 офтальмологических обществ, входящих в ICO, и офтальмологов всего мира. Ко 2 апреля 2014 г. было зарегистрировано 18 тыс. индивидуальных делегатов из более чем 120 стран (не считая сотрудников компаний, участвовавших в выставке оборудования, инструментов и фармацевтической продукции), что позволило признать этот научный форум крупнейшим в истории WOC. Более 50 секций было организовано различными научными обществами.

По сравнению с предыдущими конгрессами научная программа WOC включала значительно большее количество секций, посвященных таким актуальным направлениям офтальмологической науки и практики, как нейроофтальмология, увеиты,

заболевания роговицы, офтальмоонкология, офтальмогенетика, нанотехнологии в офтальмологии, терапия заболеваний сетчатки, глаукома, клеточные технологии, искусственное зрение, рефрактивная хирургия, окулопластика, страбизм и амблиопия, врожденные заболевания глаз, катарактальная и витреомакулярная хирургия и др.

Было организовано несколько серий образовательных семинаров по разным вопросам офтальмологии и медицинских технологий. Обучению молодых специалистов уделялось особое внимание не только на образовательных секциях, на каждой научной сессии часть времени обязательно отводилась для устных докладов молодых ученых.

Среди множества научных сессий можно отметить сессию по нюансам антиVEGF-терапии. S. Wolf (Швейцария) предложил новую классификацию макулярного отека, который ранее разделяли на атрофическую и экссудативную форму. По его мнению, следует учитывать «взаимодействие между двумя формами» и описывать более широкий спектр изменений: от невидимых клинически отклонений (от нормального старения) к ранней, промежуточной и поздней стадии возрастной макулярной дегенерации (ВМД), включающей неоваскулярную форму и географическую атрофию. В исследованиях ANCHOR, AREDS-1 и -2, HARBOR, MARINA наблюдались некоторые противоречия в заключениях о роли витаминных и пищевых добавок. В соответствии с AREDS, высокие дозы антиоксидантов и цинка полезны при развитии неоваскулярной ВМД, но бесполезны при географической атрофии. Сюрпризом оказалось отсутствие лечебного эффекта от приема омега-3-жирных кислот.

Обсуждались схемы проведения антиVEGF-терапии (фиксированное ежемесячное введение, дважды в месяц или гибкая схема) с точки зрения экономичности, пользы и возможных осложнений после лечения. Особое внимание уделялось лечению диабетического макулярного отека ранибизумабом отдельно и в сочетании с лазерной фотокоагуляцией и триамцинолоном.

При влажной форме ВМД применение антиVEGF-препаратов — ранибизумаба (ranibizumab) и авастина (bevacizumab) считается общепринятой нормой. Обнадеживают перспективы применения нового препарата — афлиберцепта (доклад J. Heier, США). Он не зарегистрирован в РФ, но уже применяется в некоторых странах для лечения влажной формы ВМД и диабетического макулярного отека. На конгрессе были приведены данные ВОЗ о том, что около 346 млн людей в мире страдают сахарным диабетом, и прогнозируется увеличение его частоты в ближайшие годы. Так же, как и российских офтальмологов, иностранных коллег волнуют вопросы кратности инъекций антиVEGF-препаратов — здесь необходим индивидуальный подход. Существует потенциальная опасность осложнений в связи

с интравитреальной методикой введения, а также вероятность прогрессирующей атрофии ретинального пигментного эпителия и фоторецепторов из-за многократного действия препарата.

Профессор Mark Tso (США), получивший на конгрессе высокую награду ICO по офтальмопатологии, в своей лекции отмечал, что такие метаболические расстройства, как диабет и рак, имеют сложную и многофакторную этиологию. Клиницисты нуждаются в помощи патофизиологов, гистологов и специалистов других смежных дисциплин не только для улучшения диагностики сегодня, но также для понимания патогенеза этих заболеваний и разработки завтрашних новых технологий, которые лягут в основу кардинально новых стратегий в офтальмологии, предназначенных для сохранения зрения будущих поколений.

Профессор Eberhart Zrenner (Германия) представил серию сообщений по искусственному зрению, посвященных возможностям восстановления зрительных функций с помощью ретинальных имплантатов, конкретным достижениям в этой области за последний год, а также общим принципам и проблемам глазного протезирования. В разработанном его научной группой микроэлектронном протезирующем приборе «Альфа-IMS», питание которого происходит путем трансдермальной индуктивной трансмиссии, чип площадью 9 мм² несет 1,5 тыс. независимых элементов типа «микроэлектрод — усилитель — электрод». Прибор был трансплантирован субретинально 9 практически слепым пациентам с пигментным ретинитом. Микросветодиоды выполняют функцию разрушенных фоторецепторов, воспринимая (считывая) зрительную информацию с частотой 5–7 Гц и посылая ее через микроэлектродные элементы биполярным клеткам сетчатки. Через биполярные клетки сигнал естественным путем передается на ганглиозные клетки и от них — в высшие зрительные центры. После имплантации трое пациентов из 9 стали различать буквы и читать, а у 5 пациентов появилась возможность ориентироваться в зоне 15° зрительного угла, выполняя простые задачи (узнавание предмета, определение его локализации, размера; ориентация, направление движения).

На симпозиуме, посвященном применению антибактериальных препаратов, как для лечения инфекционных заболеваний глаз, так и в качестве предоперационной профилактики осложнений, приводились данные сравнительного изучения хинолоновых антибиотиков. Предпочтение авторы докладов (Т. Oshika, Япония; К. Yao, КНР) отдавали все же моксифлоксацину и левофлоксацину, который применяется в том числе и внутрикамерно, а также офлоксацину. Современные фторхинолоновые антибиотики зарегистрированы, и их получают наши пациенты. Наряду с тем, что по многим обсуждавшимся вопросам мнения большинства отечествен-

ных и ведущих зарубежных специалистов совпадают (например, в тактике хирургического лечения катаракты при разрывах задней капсулы хрусталика; взгляды на этиологию, диагностику и лечение синдрома сухого глаза и др.), многие вопросы продолжают оставаться либо дискуссионными, либо решение в каждой конкретной ситуации принимается индивидуально.

Специальный курс, сопровождающийся видеопрезентациями, — «Женщины в офтальмологии» (председатель и одна из докладчиц — Susan MacDonald из США) лишний раз показал, что, по крайней мере, с проблемой осложненной катаракты (включая узкий зрачок, эндотелиальную дистрофию Фукса, сочетание катаракты с глаукомой, выпадение стекловидного тела и др.) по мастерству и тактике хирургического лечения женщины несколько не уступают коллегам-мужчинам.

На конгрессе была представлена новая офтальмохирургическая аппаратура. Например, различные операционные микроскопы, совмещенные с пахиметром и, что очень ценно, с оптическим когерентным томографом (Германия), а также микроскоп с системой eye tracking, что позволяет на более высоком уровне проводить витреоретинальные и рефракционные операции, удаление инородных тел и др. Можно отметить электрорадионож для трабекулотомии с регуляцией мощности воздействия. При повторных вмешательствах и других ситуациях можно дифференцированно подбирать его интенсивность. Параллельно с разрезом происходит коагуляция окружающих тканей, что снижает риск возникновения гифемы и иных осложнений.

В работе конгресса принимала участие большая делегация сотрудников Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца с докладами по различным проблемам офтальмологии. На секции



Проф. М. В. Зуева — докладчик на XXXIV WOC.

Macula Surgical: Advances in Surgery and Therapy for Macular Diseases проф. М.В. Зуева представила устное сообщение от группы соавторов (В.В. Нероев, И.В. Цапенко, П.А. Бычков, О.И. Сарыгина) на тему “The retinal bipolar and Muller cells function change after the idiopathic macular hole surgery”. Доклад вызвал интерес и обсуждался на секции.

Следующий всемирный офтальмологический конгресс пройдет 5–9 февраля 2016 г. в Гвадалахаре (Мексика), а 16–20 июня 2018 г. WOC будет принимать Барселона (Испания).

*Ученый секретарь ФГБУ
«Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России
канд. мед. наук Е.Н. Орлова*

*Руководитель лаборатории клинической
физиологии зрения им. С.В. Кравкова
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней
им. Гельмгольца» Минздрава России
доктор биологических наук проф. М.В. Зуева*

ПАМЯТИ ЛЬВА ПАВЛОВИЧА ЧЕРЕДНИЧЕНКО



12 июня 2014 г.

на 80 году жизни скончался

Лев Павлович ЧЕРЕДНИЧЕНКО — профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом дополнительного профессионального образования Ставропольского государственного медицинского университета, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАЕН

В школьные годы Лев Чередниченко удивлял одноклассников хорошо поставленным голосом, все говорили о его актерском таланте. Но этот одаренный человек выбрал другой ответственный почетный и трудный путь — профессию врача, которой и посвятил всю свою жизнь.

Становление будущего офтальмолога началось с работы в научном студенческом кружке кафедры офтальмологии Ставропольского государственного медицинского института (СГМИ). Первые его публикации появились в студенческом сборнике в 1958 г. После окончания института Лев Павлович обучался в клинической ординатуре при кафедре глазных болезней Казахского государственного медицинского института, затем работал главным врачом трахоматозного диспансера Южно-Казахстанского края. В 1967 г. поступил в очную аспирантуру при СГМИ по специальности «офтальмология». С 1969 г. продолжил обучение в аспирантуре Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, где успешно защитил кандидатскую диссертацию «Частичная послойная пересадка роговицы, консервированной в препарате А.Л. Шинкаренко». В 1988 г. во ВНИИ ГБ РАМН защитил докторскую диссертацию «Ламеллярная кератэктомия с биологической защитой тканевого ложа».

Работая в офтальмологических учреждениях Ставропольского края, Лев Павлович совершенствовался как хирург, совмещая активную научную, педагогическую и общественную деятельность. Им разработаны и внедрены в практику более 25 новых способов лечения заболеваний органа зрения, разработан микрохирургический инструментарий — лезвиедержатель, корнеоотметчик, корнеофиксатор, получены 8 патентов на изобретения, 30 свидетельств на рацпредложения, опубликовано более 300 научных работ. В 1984 г. профессор Л.П. Чередниченко получил нагрудный знак «Изобретатель СССР», а с 2003 г. стал действительным членом Международной академии авторов научных открытий и изобретений.

С 1989 г. и до последних дней Л.П. Чередниченко возглавлял кафедру офтальмологии Ставропольского государственного медицинского университета. Он вел

большую педагогическую работу, щедро делясь своими знаниями. Под его руководством защищено 20 кандидатских диссертаций.

Огромной заслугой Л.П. Чередниченко является создание специализированного учебно-профессионального научного комплекса — клиники микрохирургии глаза — первой в Ставропольском крае и на Северном Кавказе.

С 1989 г. Лев Павлович был неизменным председателем Ставропольского краевого научного общества офтальмологов, входил в состав правления Общества офтальмологов России, проблемной комиссии по травме органа зрения и профильной комиссии при экспертном совете в сфере здравоохранения Минздрава России. В 2005 г. Лев Павлович был избран действительным членом Европейской академии естественных наук. Профессор Л.П. Чередниченко входил в редакционный совет «Российского офтальмологического журнала» и журнала «Российская педиатрическая офтальмология».

Заслуги и самоотверженный труд профессора Л.П. Чередниченко отмечены благодарностью министерства здравоохранения РСФСР, в 2002 г. он награжден международной медалью, учрежденной лауреатом нобелевской премии П. Эрлихом, за особые достижения в лечебной и социальной медицине, в 2003 г. — серебряной медалью им. И.П. Павлова РАЕН «За развитие медицины и здравоохранения», в 2004 г. — медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», в 2008 г. — медалью «За заслуги перед Ставропольским краем».

Свое мастерство и увлеченность профессией Лев Павлович передал сыну и дочери.

Выражаем глубокое и искреннее соболезнование родным и близким, всем, кому был дорог Лев Павлович Чередниченко, и вместе с ними скорбим о невозможной утрате.

*Администрация и коллектив сотрудников
Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца*