

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Ophthalmological Journal

РОЖ 2014
Том 7 № 4

ROJ 2014
Vol. 7 No. 4



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

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2014 Том 7 № 4

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

ROJ 2014 Vol. 7 No. 4

Главный редактор

В.В. Нероев – профессор, д-р мед. наук, директор ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 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» Минздрава России



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» Минздрава России



Ответственные секретари

Д.О. Арестов – руководитель отдела оргработы и информационного обеспечения ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
О.В. Храмова – заведующая научно-медицинской библиотекой ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

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. Золотарёв – 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 Михазль – 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.

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.

O.V. Khramova – Head Librarian of the Medical Science Library, 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.

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 Ophthalmo-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 Минздрава России
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 № 97888

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Е.С. Вахова, Г.И. Кричевская, Е.В. Яни, Е.В. Светлова. Современные аспекты хламидийной инфекции переднего отрезка глаза: патогенез, клинические формы, лабораторная диагностика, лечение.....</i>	<i>5</i>
<i>В.Д. Захаров, Г.Н. Тагиев. Анализ результатов хирургического лечения отслоек сетчатки, осложненных пролиферативным процессом, с применением способа перибазальной витрэктомии</i>	<i>13</i>
<i>Е.Н. Иомдина, П.В. Лужнов, Д.М. Шамаев, Е.П. Тарутта, Т.Н. Киселева, Г.А. Маркосян, К.А. Рамазанова, О.А. Напылова, И.М. Курьлева, Л.А. Шамкина. Оценка транспальпебральной реофтальмографии как нового метода исследования кровоснабжения глаза при миопии</i>	<i>20</i>
<i>Л.А. Катаргина, О.С. Слепова, Е.В. Денисова, А.В. Старикова, Н.В. Любимова, Н.А. Осипова, М.С. Петровская. Влияние ингибиторов фактора некроза опухоли альфа на показатели общего цитокинового статуса у детей с неинфекционными увеитами</i>	<i>25</i>
<i>С.А. Кочергин, Г.М. Чернакова, Е.А. Клещева, Т.Б. Семенова. Современные подходы к терапии вирусных и невирусных конъюнктивитов.....</i>	<i>32</i>
<i>В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, Е.А. Еремеева, М.В. Рябина, К.А. Рамазанова. Влияние препарата Трайкор на гемодинамику глаза у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации</i>	<i>40</i>
<i>А.В. Степанов, П.И. Золкин, С.Ю. Колычева, К.В. Луговкина, У.Ш. Гамзаева. Предварительная клиническая оценка использования углеродной монофиламентной нити в дренажной хирургии посттравматической глаукомы.....</i>	<i>46</i>
<i>И.А. Филатова, Е.Н. Вериге, И.А. Пряхина, Е.П. Садовская. Роль анатомо-клинических проявлений травмы в выборе метода удаления глаза</i>	<i>52</i>
<i>Л.С. Хамраева, Ю.А. Хамроева, Б.Т. Бузруков. Хирургическое лечение детей с врожденной глаукомой, сочетанной с другими дефектами развития</i>	<i>60</i>

<i>Н.С. Ходжаев, В.В. Черных, А.Н. Трунов. Оценка гипотензивной эффективности глаупроста в контексте изменений иммунобиохимических показателей у больных с первичной открытоугольной глаукомой</i>	<i>64</i>
<i>М.П. Югай, А.А. Рябцева. Изменение внутриглазного давления в ранние сроки после факоэмульсификации катаракты с имплантацией мягкой интраокулярной линзы у пациентов с псевдоэкссфолиативным синдромом</i>	<i>69</i>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>С.В. Флора, П.В. Макаров, Р.А. Гундорова. О перспективах применения кросслинкинга в лечении тяжелых ожогов роговицы (пилотное экспериментальное исследование)</i>	<i>75</i>
--	-----------

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>В.В. Нероев, Е.Н. Орлова, Д.И. Ибрагимов, Е.В. Яни, Е.С. Вахова. Патогенетически обоснованный дифференцированный подход к диагностике и терапии различных клинических форм поражения роговицы при синдроме сухого глаза</i>	<i>81</i>
--	-----------

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>О.А. Киселева, А.М. Бессмертный, А.П. Клейман. Роль ингибиторов ангиогенеза в хирургическом лечении рефрактерной глаукомы.....</i>	<i>88</i>
<i>Т.Н. Киселева. Бета-каротин в комплексном лечении и профилактике возрастной макулярной дегенерации: за и против</i>	<i>94</i>
<i>В.В. Нероев, Н.М. Маглакелидзе, М.В. Зуева. Патофизиология амблиопии: вовлечена ли сетчатка? ...</i>	<i>98</i>
<i>Damian Czepita, Danuta I. Kosik-Bogacka. Eyelid demodicosis</i>	<i>107</i>
<i>Памяти Виктора Владимировича Жарова</i>	<i>111</i>
<i>Памяти Ольги Ивановны Сарыгиной.....</i>	<i>112</i>

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>E.S. Vakhova, G.I. Krichevskaya, E.V. Yani, E.V. Svetlova.</i> Current aspects of Chlamydia trachomatis infection of the anterior eye segment: pathogenesis, clinical forms, laboratory diagnosis, treatment	5
<i>V.D. Zakharov, G.N. Taghiyev.</i> Analysis of the results of surgical treatment of retinal detachment complicated by proliferative process using the method of peribasal vitrectomy	13
<i>E.N. Iomdina, P.V. Luzhnov, D.M. Shamaev, E.P. Tarutta, T.N. Kiseleva, G.A. Markossian, K.A. Ramazanova, O.A. Napylova, I.M. Kuryleva, L.A. Shamkina.</i> An evaluation of transpalpebral rheophthalmography as a new method of studying the blood supply to the eye in myopia	20
<i>L.A. Katargina, O.S. Slepova, E.V. Denisova, A.V. Starikova, N.V. Ljubimova, N.A. Osipova, M.S. Petrovskaya.</i> The impact of tumor necrosis factor alpha-α blockers on the indicators of the total cytokine secretion in children with non-infectious uveitis	25
<i>S.A. Kochergin, G.M. Chernakova, E.A. Kleshcheva, T.B. Semenova.</i> Modern approaches to the treatment of viral and nonviral conjunctivitis	32
<i>V.V. Neroev, T.N. Kiseleva, E.A. Ereemeeva, M.V. Ryabina, K.A. Ramazanova.</i> The effect of Tricor on the ocular blood flow in patients with the dry form of age-related macular degeneration	40
<i>A.V. Stepanov, P.I. Zolkin, S.Yu. Kolycheva, K.V. Lugovkina, U.Sh. Gamzaeva.</i> A preliminary clinical evaluation of the use of monofilament carbon thread in drainage surgery of post-traumatic glaucoma	46
<i>I.A. Filatova, E.N. Verigo, I.A. Prjakhina, E.P. Sadovskaya.</i> The role of anatomic and clinical manifestations of trauma in choosing a method of removal of the eye	52
<i>L.S. Khamraeva, Yu.A. Khamroeva, B.T. Buzrukov.</i> Surgical treatment of children with congenital glaucoma combined with other defects of eye development	60

<i>N.S. Khodzhaev, V.V. Chernykh, A.N. Trunov.</i> Evaluation of antihypertensive effectiveness of Glauprost in the context of changes in the immune and biochemical parameters of patients with primary open-angle glaucoma	64
<i>M.P. Yugay, A.A. Ryabtseva.</i> Change in intraocular pressure in the early period after cataract phacoemulsification with implantation of a soft intraocular lens in patients with pseudoexfoliation syndrome	69

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

<i>S.V. Flora, P.V. Makarov, R.A. Gundorova.</i> On the prospects of cross-linking use in the treatment of severe corneal burns: an experimental pilot study	75
--	----

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

<i>V.V. Neroev, E.N. Orlova, D.I. Ibragimova, E.V. Yani, E.S. Vakhova.</i> A pathogenetically validated differentiated approach to the diagnosis and therapy of various clinical forms of corneal lesions in dry eye syndrome	81
---	----

REVIEWS

<i>O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny, A.P. Kleyman.</i> The role of angiogenesis inhibitors in the surgical treatment of refractory glaucoma	88
<i>T.N. Kiseleva.</i> Beta-carotene supplementation for the treatment and prevention of age-related macular degeneration: pro and contra	94
<i>V.V. Neroev, N.M. Maglakelidze, M.V. Zueva.</i> Pathophysiology of amblyopia: is the retina involved?	98
<i>Damian Czepita, Danuta I. Kosik-Bogacka.</i> Eyelid demodicosis	107
In Memoriam of Professor Victor Vladimirovich Zharov	111
In Memoriam of Olga Ivanovna Sarygina	112

Современные аспекты хламидийной инфекции переднего отрезка глаза: патогенез, клинические формы, лабораторная диагностика, лечение

Е.С. Вахова, Г.И. Кричевская, Е.В. Яни, Е.В. Светлова

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

Обобщены собственные и литературные данные об эпидемиологии, методах лабораторной диагностики, клинических особенностях, схемах лечения хламидийных заболеваний глаз. На 20 больных проведена сравнительная оценка чувствительности разных методов выявления *C. trachomatis* в соскобах конъюнктивы: показана эффективность цитологического исследования в острый период, преимущество детекции нуклеиновой кислоты методом полимеразной цепной реакции или антигена возбудителя методом иммуноферментного анализа при подостром и стертом течении. По результатам лечения 60 пациентов в возрасте от 17 до 39 лет с хламидийным конъюнктивитом предложен алгоритм комплексной системной и местной терапии, включающей антибиотики-хинолоны, симптоматические и слезозаместительные препараты. Установлено, что удаление возбудителя из конъюнктивы наступает позднее, чем купирование клинических симптомов, что обосновывает необходимость лечения в течение не менее чем 21 дня.

Ключевые слова: хламидийные конъюнктивиты, лабораторная диагностика, лечение.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:5–11

Chlamydia trachomatis — облигатные внутриклеточные бактерии, вызывающие полиоргannую патологию: заболевания урогенитального тракта, глаз (трахома, хламидийный конъюнктивит), пневмонии новорожденных, артриты и др. Хламидии — возбудитель одной из самых распространенных бактериальных инфекций в странах Северной Америки и Европы (по данным многоцентровых эпидемиологических исследований).

По классификации, принятой на IV Европейском конгрессе «Хламидия-2000» (Хельсинки, 2000), *Chlamydia trachomatis* выделена в отдельный вид, относящийся к роду *Clamydia*. В настоящее время известно 18 антигенных вариантов (серотипов) *C. trachomatis*: серотипы А–С вызывают эндемическое заболевание — трахому; серотипы D, E, F, G, H, I, K являются причиной урогенитального хламидиоза и фолликулярного конъюнктивита (паратрахомы); серотипы L1–L3 — венерической лимфогранулемы [1].

Пути передачи — половой и контактный, возбудитель проникает через эпителий слизистой

оболочки мочеполовых органов, прямой кишки, конъюнктивы глаз. Под влиянием возбудителя и его токсинов развивается местный воспалительный процесс (уретрит, цервицит, проктит, конъюнктивит, фарингит и т. д.). Клинические проявления хламидийной инфекции зависят от вирулентности возбудителя, топографии поражения, выраженности местных и общих реакций макроорганизма. Нередко инфекция органов малого таза протекает бессимптомно, и больные длительное время не обращаются к врачу, что приводит к персистенции хламидий в урогенитальном тракте. Именно урогенитальный тракт является резервуаром инфекции. В США и странах Скандинавии удельный вес хламидийных заболеваний среди всех болезней, передающихся половым путем, составляет 5 %, в России — 19 %. При этом регистрируется ежегодное увеличение числа больных (около 90 млн человек в мире) [2–4].

Заболевания переднего отрезка глаза возникают чаще всего при переносе хламидий из мочеполовых органов грязными руками: слизистая оболочка глаза

поражается более чем в половине случаев урогенитального хламидиоза. Удельный вес хламидийных конъюнктивитов, по данным разных авторов, достигает до 30 % всех конъюнктивитов и не снижается в последние 20 лет.

Хламидийная инфекция глаза представляет собой серьезную социально-экономическую проблему, т. к. болеют в основном лица молодого активного, трудоспособного возраста. В последнее время отмечается омоложение пациентов (15–18 лет) за счет раннего начала половой жизни. Женщины болеют урогенитальными и глазными формами хламидиоза в 2–3 раза чаще, чем мужчины [1, 2, 5].

Цикл развития хламидий включает 2 стадии: инфекционных элементарных телец и неинфекционных ретикулярных телец. Различные причины: бессимптомная или недиагностированная инфекция, поздно начатое или неадекватное лечение и др. — приводят к задержке цикла репликации хламидий на стадии ретикулярных телец, персистенции возбудителя в урогенитальном тракте и хронизации инфекции [5, 6].

В отличие от урогенитальных заболеваний, для офтальмохламидиоза характерна яркая клиническая картина с выраженными симптомами, что заставляет пациента быстро обратиться к врачу. Хотя классическая клиника хламидийных конъюнктивитов подробно описана [2], их нередко путают с другими фолликулярными конъюнктивитами, в первую очередь с аденовирусными. Поздняя диагностика, неэффективная терапия, проявляющаяся прежде всего в неправильном назначении или преждевременной отмене препаратов (противовирусных, антибактериальных, противоаллергических), нередко приводят к атипичным и стертым формам заболевания и затрудняют клиническую этиологическую диагностику. Во многих случаях необходима лабораторная верификация заболевания.

В настоящее время в клиническую практику внедрены разнообразные методы лабораторной диагностики хламидийных заболеваний глаза, направленные как на выявление самого возбудителя, его антигенов или нуклеиновой кислоты, так и на оценку иммунного ответа организма на инфекцию [6–8]:

- быстрый культуральный метод, включающий 2 этапа: заражение клеточных культур материалом из глаза (для увеличения количества хламидий) с последующим выявлением хламидийного антигена методом иммунофлуоресценции;

- полимеразная цепная реакция (ПЦР), направленная на детекцию ДНК хламидий в материале от больного (соскоб с конъюнктивы, кровь, реже — внутриглазные жидкости, урогенитальный мазок);

- метод иммунофлуоресценции для выявления антигена хламидий в соскобе конъюнктивы;

- цитологический метод — выявление колоний возбудителя (тельца Провачека) в цитоплазме эпителиальных клеток конъюнктивы;

- серологические методы — определение IgG-, IgA-, IgM-антител к различным антигенам *C. trachomatis* для оценки гуморального ответа на инфекцию.

Комплексное обследование больного с использованием разнонаправленных методов лабораторной диагностики (выявление возбудителя и антител к нему) позволяет поставить этиологический диагноз, определить стадию процесса, а также выявить сопутствующую урогенитальную хламидийную инфекцию, которая может служить источником суперинфекции при заболевании глаза другого генеза.

ЦЕЛЬ работы — изучить длительность персистенции *C. trachomatis* в конъюнктиве при неадекватном лечении хламидийных конъюнктивитов, оценить эффективность разных методов лабораторной диагностики при стертых формах заболевания, разработать оптимальный алгоритм (схему) лечения острых и подострых форм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ особенностей клинического течения и эффективности лечения хламидийного конъюнктивита основан на данных обследования 60 пациентов в возрасте от 17 до 39 лет, преимущественно женского пола. Преобладало поражение одного глаза — 65 %, двусторонняя форма выявлена в 35 % случаев. Длительность заболевания до момента обращения в институт составила от 2 нед. до 3,5 мес. Офтальмологическое обследование включало традиционные методики: визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию. Все пациенты с подозрением на хламидийный конъюнктивит были направлены на консультацию уролога или гинеколога.

У 20 больных с фолликулярными конъюнктивитами и кератоконъюнктивитами после предварительной анестезии раствором алкаина брали соскоб с конъюнктивы нижнего и верхнего века. Часть материала исследовали с помощью ПЦР реального времени на наличие ДНК *C. trachomatis* («Вектор-Бест», Новосибирск), остальной материал наносили на покровное стекло, окрашивали по Романовскому — Гимзе и просматривали под световым микроскопом.

Сыворотки крови всех пациентов исследовали с помощью иммуноферментного анализа для выявления IgM-, IgG- и IgA-антител к основному белку наружной мембраны (MOMP) элементарных телец, IgG-антител к комплексу MOMP + pgp3 (плазмидный белок pgp3) и к хламидийному белку теплового шока 60 (хБТШ 60) (тест-системы «Вектор-Бест», Новосибирск).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая картина в группе обследованных больных соответствовала классической. Хламидийный конъюнктивит взрослых (паратрахома) начинался остро на одном глазу. В одной трети случаев (20 больных) на втором глазу через 10–14 дней появились признаки подострого конъюнктивита.

Из общих симптомов у 40 человек (80 %) отмечалась безболезненная предущная аденопатия на стороне пораженного глаза. С этой же стороны проявления евстахиита или среднего отита (шум в ухе, заложенность, снижение слуха) зафиксированы у 33 человек (55 % случаев). Сопутствующая урогенитальная хламидийная инфекция (уретрит, простатит, эрозия шейки матки, цервицит) была выявлена в 65 % случаев.

При осмотре обращало на себя внимание обильное слизисто-гнойное отделяемое в конъюнктивальной полости, отек, гиперемия и инфильтрация конъюнктивы. Преобладающим симптомом были множественные крупные фолликулы, расположенные правильными рядами на нижнем веке, в нижнем своде и нижней переходной складке. Отмечался характерный отек, гиперемия и инфильтрация верхнего лимба по типу микропаннуса. Через 10–14 дней от начала конъюнктивита у 5 больных появились мелкие субэпителиальные инфильтраты, локализующиеся от верхнего лимба до верхней трети роговицы и снижающие остроту зрения. После резорбции инфильтратов не осталось помутнений, и острота зрения во всех случаях восстановилась полностью.

У всех пациентов клинический диагноз — «хламидийный конъюнктивит» — был подтвержден лабораторными методами (табл. 1).

Острый период заболевания результаты ПЦР и цитологического исследования конъюнктивы совпадали: в ПЦР выявлялась ДНК хламидий, при цитологическом исследовании в цитоплазме конъюнктивы были обнаружены тельца Провачека, представляющие собой скопление элементарных и ретикулярных телец возбудителя. У одного пациента с подострым фолликулярным конъюнктивитом, длительно и нерегулярно принимавшего антибиотики, тельца Провачека не были обнаружены, но результаты ПЦР подтвердили хламидийную этиологию заболевания.

ПЦР позиционируется как значительно более чувствительный метод, однако в глазной практике при наличии у пациента клинических проявлений, а в больнице — квалифицированного врача-лаборанта отсутствие ПЦР-лаборатории не должно помешать

своевременной и правильной диагностике хламидийного конъюнктивита.

К достоинствам цитологического метода можно отнести его простоту, дешевизну, доступность любому учреждению практического здравоохранения, а также возможность выявить характерную для хламидий клеточную реакцию: гипертрофию ядер и ядрышек, разрыхление хроматина эпителиальных клеток, многоядерные клетки, лимфоидную реакцию с большим количеством молодых форм (бластов), плазматических и фагоцитирующих клеток, наличие алергизации. Недостаток метода — необходимость длительного просмотра препарата для обнаружения телец Провачека, особенно у пациентов, принимавших антибиотики. Не лишена недостатков и ПЦР: требуется специальная лаборатория и дорогостоящее оборудование; ряд авторов указывают на возможность ложноположительных результатов при недостаточно четком соблюдении правил постановки анализа [7, 8].

Выявление специфических антител позволяет диагностировать хламидийную инфекцию и оценить ее стадию. Видоспецифические IgG-антитела к МOMP были обнаружены у всех пациентов с офтальмохламидиозом в высоком титре (1:40–1:80), IgA-антитела выявлялись реже (в 50 % случаев), их титры варьировали от 1:10 до 1:40. Только у трети обследованных определялись IgM-антитела в низком титре, что можно объяснить сравнительно поздним обращением пациентов в институт (от 3 нед. до 1,5 мес. от начала конъюнктивита) (табл. 1) [9]. В сложных для клинической диагностики случаях серологические исследования подтверждают специфичность результатов, полученных методами прямого выявления хламидий.

В отличие от урогенитального хламидиоза, у пациентов с офтальмохламидиозом выявление антител к комплексу МOMP + pgp3 не повышало эффективность серодиагностики паратрахомы. Повидимому, при хламидийном конъюнктивите из-за его яркой клинической картины и невозможности самоизлечения пациенты обращаются к врачу в остром периоде, в результате не происходит такой хронизации процесса, как при урогенитальной локализации, когда воспаление может длиться годами (табл. 1).

Хламидийная инфекция глаза также характеризуется ранним гуморальным ответом на хБТШ 60 [10], который при урогенитальном хламидиозе рассматривают как показатель хронизации процесса, а антитела к нему — как прогностически неблагоприятный маркер [11, 12]. В наших исследованиях эффективное лечение приводило к купированию воспалительного процесса в глазу, снижению и последующему

Таблица 1. Эффективность методов лабораторной диагностики хламидийных конъюнктивитов (20 человек)

Частота выявления	Методы						
	ПЦР	Цитология	Серология				
			IgM-антитела к МOMP ²	IgG-антитела к МOMP	IgA-антитела к МOMP	IgG-антитела к МOMP + pgp3 ³	IgG-антитела к хБТШ 60
абс.	20/20 ¹	19/20	7/20	20/20	10/20	20/20	17/20
%	100	95	35	100	50	100	85

Примечание. ¹ в знаменателе — число обследованных, в числителе — число пациентов с обнаруженным маркером; ² МOMP — основной белок наружной стенки элементарных телец *S. trachomatis*; ³ МOMP + pgp3 — комплекс основного белка наружной стенки элементарных телец и плазмидного белка.

исчезновению антител к хБТШ 60. Нельзя исключить, что у пациентов с урогенитальным хламидиозом выявление антител к хБТШ 60 только в период развития осложнений обусловлено не сроком развития гуморального ответа на этот антиген, а поздним обращением пациентов к врачу.

Особое внимание клиницистов должно привлекать наличие слабой фолликулярной реакции конъюнктивы у пациентов с кератоконъюнктивитами герпес-вирусной или аллергической природы, причиной которой может быть суперинфекция глаза малыми дозами хламидий из урогенитального тракта. Обоснованное применение кортикостероидов в комплексном лечении основного заболевания способно активизировать репликацию хламидий в конъюнктиве с развитием выраженной фолликулярной реакции, появлением характерной клинической и цитологической картины хламидийного конъюнктивита. Мы полагаем целесообразным обследовать пациентов с неярко выраженной фолликулярной реакцией конъюнктивы на хламидийную инфекцию.

По нашим данным, купирование клинических симптомов офтальмохламидиоза происходит раньше, чем полная элиминация *C. trachomatis* из конъюнктивы; прекращение лечения на данном этапе приводит к усилению репликации возбудителя и рецидивам заболевания. При этом клинические проявления часто изменены из-за предыдущего этиологически необоснованного лечения и нередко присоединившейся токсико-аллергической реакции [2].

В ведении пациентов с подозрением на хламидийный конъюнктивит мы придерживаемся определенной последовательности действий. После осмотра выставляем предварительный диагноз, берем все необходимые материалы для лабораторных исследований, расписываем схему местной терапии и направляем пациента на обследование к урологу или гинекологу. Системно назначаем только антигистаминные препараты при признаках местной аллергической реакции или аллергических реакциях в анамнезе больного.

Системная антибактериальная терапия хламидийного конъюнктивита:

- назначается только после обследования у гинеколога/уролога;
- при наличии урогенитальной инфекции проводится специалистом;
- при ее отсутствии — назначается офтальмологом.

В комплексной терапии хламидийного конъюнктивита лидируют препараты хинолонового ряда. Системно назначают также современные варианты макролидов, азалидов и тетрациклинов. При вялом течении, склонности к хронизации и недостаточном эффекте терапии дополнительно подключают иммуномодулирующие препараты.

В нашем исследовании пациентам с подтвержденным урогенитальным хламидиозом системную

антибактериальную терапию назначал уролог или гинеколог. Как правило, дозировки и длительность курсов назначенных ими препаратов перекрывали наши потребности. Мы также рекомендовали обследование и лечение у специалистов партнеров и супругов наших пациентов, так как имели опыт повторного заражения наших больных при непролеченных половых контактах.

При изолированном поражении глаз мы назначали офлоксацин по 200 мг 2 раза в день курсом 10 дней.

Местная этиотропная терапия является главной в лечении хламидийных конъюнктивитов. Сочетанное, комбинированное местное лечение усиливает антибактериальное и противовоспалительное действие системного препарата, нормализует функции местного иммунитета, стимулирует регенерацию поврежденных тканей. Алгоритм местной терапии хламидийного конъюнктивита представлен в виде таблицы.

Основная местная антибактериальная терапия включает современные препараты широкого спектра действия, начинается с первого дня и продолжается до полного излечения. При положительной динамике на фоне проводимого лечения число аппликаций мази и инстилляций капель с антибиотиками сокращается на 1–2 раза каждую последующую неделю (табл. 2).

Наш практический опыт показывает, что в лечении хламидийного конъюнктивита наибольший эффект дают мази с антибиотиками [2]. Глазные капли частично проливаются при закапывании, быстро всасываются, но предпочитают больными, т. к. они не влияют на качество зрения. Глазная мазь может ненадолго снижать зрение, но попадает в нижний свод в большем количестве, чем капли, растекается в складках и между фолликулами конъюнктивы, дольше всасывается и за счет этого дает более продолжительный терапевтический эффект. Поэтому мы настаиваем на закладывании мази (флоксал, офлоксацин) не менее 4 раз в день и обязательно на ночь.

Дополнительная симптоматическая местная терапия занимает важное место в схеме лечения. Известно, что инстилляции кортикостероидных препаратов в раннем периоде хламидийного конъюнктивита обладают провоцирующим эффектом и могут стимулировать течение воспалительного процесса. Поэтому более безопасным в этот период является назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. Мы назначали глазные капли Диклофенак или Индоколлин 2 раза в день первую неделю и 1–2 раза в день в течение второй недели курса.

Пациентам с течением хламидийного конъюнктивита, осложнившегося аллергической реакцией на предшествующую терапию, требовалось проведение дополнительной противоаллергической терапии.

Таблица 2. Алгоритм местной терапии хламидийного конъюнктивита

Недели лечения	Основная антибактериальная терапия	Дополнительная терапия
1 нед.	Капли Флоксал (Ципромед, Вигамокс) 5 раз в день, мазь Флоксал 4 раза в день	Диклофенак или индоколлир 2 раза в день, полинадим, опатанол или задитен 2 раза в день — 7 дней
2 нед.	Капли Флоксал (Ципромед, Вигамокс) 4 раза в день, мазь Флоксал 3 раза в день	Диклофенак или индоколлир 1–2 раза в день, опатанол или задитен 2 раза в день
3 нед.	Капли Флоксал (Ципромед, Вигамокс) 3 раза в день, мазь Флоксал 2 раза в день	Дексаметазон 1 раз в день, опатанол или задитен 1 раз в день; слезозаместительные препараты 2–3 раза в день, кератопротекторы
4 нед.	Капли Флоксал (Ципромед, Вигамокс) 2 раза в день, мазь Флоксал 1–2 раза в день	Дексаметазон 2 раза в день; слезозаместительные препараты 2–3 раза в день, кератопротекторы
5 нед.	Капли Флоксал (Ципромед, Вигамокс) 2 раза в день, мазь Флоксал 1 раз в день (на ночь)	Дексаметазон 2 раза в день; слезозаместительные капли от 3–4 раз в день и чаще — длительным курсом, кератопротекторы по показаниям

В случае выраженной аллергической реакции, сопровождающейся отеком и хемозом конъюнктивы, зудом, яркой сосудистой реакцией, с первых дней лечения добавляли глазные капли Полинадим, обладающие, помимо антигистаминного, выраженным противоотечным и сосудосуживающим действием. Курс полинадима не должен превышать 5–7 дней, при необходимости далее больным назначали кром-аллерг 2 раза в день до 2 недель. В случае менее выраженной или подострой аллергической реакции лучший эффект наблюдался от инстилляций с первого дня лечения глазных капель Опатанол или Задитен 2 раза в день. Препараты обладают двойным механизмом противоаллергического действия и применяются курсами до 2–3 недель. Системные антигистаминные препараты назначают внутрь от 10 дней и более при необходимости (кларитин, зиртек, эриус по одной таблетке в день).

С конца третьей недели лечения на фоне задитена или опатанола вместо диклофенака или индоколлина с осторожностью добавляем местные глюкокортикоиды — 0,1 % дексаметазон один раз в день.

В течение четвертой недели курса лечения снижали инстилляцию задитена или опатанола до одного раза и продолжали инстилляцию дексаметазона 2 раза в день.

Острое течение хламидийного конъюнктивита, длительная интенсивная терапия у таких больных вызывают угнетение выработки слезы, что приводит к дискомфорту и раздражению глаз в течение продолжительного времени после излечения заболевания. У 52 % больных, перенесших хламидийный конъюнктивит, была выявлена недостаточность слезы и нестабильность прекарнеальной слезной пленки, что требовало включения в алгоритм терапии препаратов слезозаместительной терапии с профилактической и лечебной целью. При наличии роговичных изменений (эпителиопатия, нитчатый кератит) мы усиливали терапию кератопротекторами (корнерегель, солкосерил-гель) до 2–3 раз в день.

В острую стадию воспаления пациенты часто отмечают повышенное слезотечение за счет раздражения глаз. Назначение слезозаместительных препаратов с первых дней лечения нецелесообразно, чтобы не снижать концентрацию антибиотиков в конъюнктивальной полости и не вымывать мазевые препараты. Мы считаем обоснованным назначение слезозаместительной терапии с 3-й недели лечения: офтолик, оксиал, хило-комод, гипромелоза-П и др. от 2 раз в день. В течение дальнейшего курса количество инстилляций слезы увеличивается до 3–4 раз в день и чаще — по ощущениям больного. Предпочтение отдавалось слезозаместительным препаратам, не содержащим консервантов. Раннее профилактическое назначение препаратов искусственной слезы позволяет предотвратить развитие вторичного сухого глаза в этой группе больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

C. trachomatis занимают важное место в этиологической структуре фолликулярных конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов. Несмотря на подробно описанную клиническую картину, их нередко приходится дифференцировать с аденовирусными, аллергическими и герпес-вирусными конъюнктивитами, особенно при позднем обращении пациентов к врачу и неправильном лечении. Для верификации диагноза необходимо тщательное обследование с использованием современных высокочувствительных, специфичных и информативных лабораторных методов, а также обязательная консультация у уролога и гинеколога для выявления острого или хронического урогенитального хламидиоза. В трудных случаях целесообразно применение различных лабораторных методов — прямых тестов, направленных на детекцию возбудителя: ПЦР, цитологического метода, а также серологических методов, выявляющих антитела к хламидиям. Лечение должно быть комплексным, включающим системную и местную терапию современными высокоэффективными

антибиотиками-хинолонами. Офлоксацин (флоксал) — антибиотик широкого спектра действия, рекомендуемый для эмпирического применения в лечении или профилактике фолликулярного конъюнктивита предполагаемой или доказанной хламидийной этиологии. Показано, что клинические симптомы хламидийного конъюнктивита купируются быстрее полной элиминации возбудителя из конъюнктивы, который обнаруживается в минимальном количестве в конъюнктиве через 3 недели после лечения. В связи с этим длительность курса терапии должна быть не менее 21 дня для полной элиминации возбудителя из конъюнктивы, предупреждения рецидивов и хронизации процесса. Дополнительно местно применяют препараты противовоспалительного, противоаллергического, кератопротекторного и слезозаместительного действия.

Литература

1. Кротов С.А., Кротова В.А., Юрьев С.Ю. Хламидиозы: эпидемиология, характеристика возбудителя, методы лабораторной диагностики, лечение генитального хламидиоза. Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест»; 2000.
2. Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С. Современная терапия хламидийных конъюнктивитов. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2009; 2: 43–8.
3. Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности. Российский офтальмологический журнал. 2008; 3: 18–25.
4. Олисова И.А. Современные методы диагностики и лечения хламидийных конъюнктивитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб; 2004.
5. Манушарова Р.А. Урогенитальный хламидиоз: клиника, диагностика, лечение. Диабет, образ жизни. 2005; 5: 64–6.
6. Радзивилл Т.Т., Дружинина Т.В., Павлюк А.В., Королева И.В. Эффективность диагностики урогенитального хламидиоза с помощью различных лабораторных методов. Новости «Вектор-Бест». 2005; 4: 1–3.
7. Федорова В.А., Банникова В.А., Аликберов Ш.А., Елисеев Ю.Ю., Грашкин В.А. Сравнительная эффективность обнаружения возбудителя урогенитального хламидиоза методами иммунофлуоресценции, ПЦР и ДОТ-анализа. Клиническая лабораторная диагностика. 2007; 7: 30–5.
8. Творогова М.Г., Гуцин А.Е., Малахов В.Н. Результаты оценки качества выявления ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* методом полимеразной цепной реакции в 2006–2007 гг. Клиническая лабораторная диагностика. 2008; 11: 42–4.
9. Кричевская Г.И., Вахова Е.С., Майчук Ю.Ф., Давыдова Г.А. Значение *Chlamydia trachomatis* в этиопатогенезе передних увеитов. Вестник офтальмологии. 2008; 4: 48–51.
10. Кричевская Г.И., Вахова Е.С., Кротов С.А., Кротова В.А. Антитела к тепловому шоку 60 *Chlamydia trachomatis* при остром хламидийном конъюнктивите. Медицинская иммунология. 2011; 113(4–5): 393–4.
11. Agrawal T., Vats V., Salhan S., Mittal A. Mucosal and peripheral immune responses to chlamydial heat shock proteins in women infected with *Chlamydia trachomatis*. Clin Exp Immunol. 2007; 148(3): 461–8.
12. Den Hartog J.E., Land J.A., Stassen F.R.M. et al. Serologic markers of persistent *C. trachomatis* infections in women with tubal factor subfertility. Hum. Reprod. 2005; 20(4): 986–90.

Current aspects of *Chlamydia trachomatis* infection of the anterior eye segment: pathogenesis, clinical forms, laboratory diagnosis, treatment

E.S. Vakhova, G.I. Krichevskaya, E.V. Yani, E.V. Svetlova

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

*The paper reviews the authors' own data and literary data on epidemiology, laboratory diagnosis techniques, clinical features, and treatment plans for chlamydial eye diseases. Conjunctival scrapings of 20 patients were examined to compare the sensitivity of the different techniques used to determine *C. trachomatis*. Cytological examination was found to be effective in the acute phase, while in the subacute or the subclinical phase the preferable methods include detection of nucleic acid by polymerase chain reaction or revealing the antigen of the pathogen by enzyme immunoassay. The treatment results of 60 patients with chlamydial conjunctivitis aged 17 to 39 were used to propose a plan of combined systemic and local therapy, which includes quinolone antibiotics, symptomatic drugs, and tear substitutes. It was established that the pathogen is cleared from the conjunctiva only after clinical symptoms subside, which requires that the treatment should last at least 21 days.*

Keywords: chlamydial conjunctivitis, laboratory diagnosis, quinolone antibiotics, tear substitutes.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:5–11

References

1. Krotov S.A., Krotova V.A., Yur'ev S. Yu. Chlamydiosis: epidemiology, characterization of the causative agent, methods of laboratory diagnostics, treatment of genital chlamydiosis. Kol'tsovo: ZAO Vector-Best; 2000. (In Russian).
2. Maychuk Yu.F., Vachova E.S. Modern treatment of chlamydial conjunctivitis. Refraktionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2009; 2: 43–8. (In Russian).
3. Maychuk Yu.F. Pharmacotherapy optimization for inflammatory diseases of the eye surface. Russian Ophthalmological Journal. 2008; 3: 18–25. (In Russian).
4. Olisova I.A. Modern methods of diagnosis and treatment of chlamydial conjunctivitis. Cand. med. sci. dis. St. Petersburg; 2004. (In Russian).
5. Manusharova R.A. Urogenital chlamydiosis: clinical picture, diagnostics, treatment. Diabetes, lifestyle. 2005; 5: 64–6. (In Russian).
6. Radzivill T.T., Druzhinina T.V., Pavlyuk A.V., Korolev I.V. The efficiency of diagnostics of urogenital chlamydiosis using various laboratory techniques. Novosti Vector-Best. 2005; 4: 1–3. (In Russian).
7. Fedorova V.A., Bannikova V.A., Alikberov Sh.A., Eliseev Yu. Yu., Grashkin V.A. Comparative efficiency of detection of the causative agent of urogenital chlamydiosis by immunofluorescence assay methods, PCR and DOT-analysis. Clinical Laboratory Diagnostics. 2007; 7: 30–5. (In Russian).
8. Tvorogova M.G., Gushchin A., Malakhov V.N. The results of the evaluation of the quality of detection of DNA *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma Hominis*, *Ureaplasma urealyticum* by polymerase chain reaction in 2006–2007. Clinical Laboratory Diagnostics. 2008; 11: 42–4. (In Russian).
9. Krichevskaya G.I., Vachova Y.S., Maichuk Yu.F., Davydova G.A. The value of *Chlamydia trachomatis* in the etiopathogenesis of anterior uveitis. Vestnik oftalmologii. 2008; 4: 48–51. (In Russian).
10. Krichevskaya G.I., Vachova E.S., Krotov S.A., Krotova V.A. Antibodies to *Chlamydia* heat shock protein 60 in acute chlamydial conjunctivitis. Meditsinskaya immunologiya, 2011; 113(4–5): 393–4. (In Russian).
11. Agrawal T., Vats V., Salhan S., Mittal A. Mucosal and peripheral immune responses to chlamydial heat shock proteins in women infected with *Chlamydia trachomatis*. Clin Exp Immunol. 2007; 148(3): 461–8.
12. Den Hartog J.E., Land J.A., Stassen F.R.M. et al. Serologic markers of persistent *C. trachomatis* infections in women with tubal factor subfertility. Hum.Reprod. 2005; 20(4): 986–90.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России E-mail: druzilka@mail.ru

офлоксацин 0,3%

ФЛОКСАЛ

глазные капли 5 мл и мазь 3 г



Всегда в цель!

- ✓ Фторхинолон с широкими показаниями широкого спектра действия, включающего хламидии¹
- ✓ Применяется для эмпирической терапии и профилактического использования²
- ✓ Отсутствие развития резистентности по данным международных клинических исследований³

✓ **ФТОРХИНОЛОН С НАЛИЧИЕМ МАЗЕВОЙ ФОРМЫ**

**ФЛОКСАЛ® –
глазные капли (5 мл)**

Регистрационный номер: П N015920/02 от 16.11.2009

**ФЛОКСАЛ® –
глазная мазь (3 г)**

1 см мази соответствует
1 капле 0,3% глазных
капель Флоксал®



ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
при соблюдении требований инструкции^{1,4}
осмолярность, pH, вязкость
соответствуют параметрам слезы

ОПТИМАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
не содержит консервантов, точка
разжижения мази соответствует
t° роговицы, комфортная консистенция

Регистрационный номер: П N015920/01 от 16.11.2009

¹ Инструкция (информация для потребителей) по применению препарата Флоксал

² ESCRS Guidelines on prevention, investigation and management of post-operative endophthalmitis // Version 2 August 2007

³ Zaid Shalchi, MBBS, BSc, 1 Avinash Gurbaxani, MBBS, MRCS(Ed) (Ophth), 2 Mark Baker, PhD, FIBMS, 1 James Nash, FRCPATH Antibiotic Resistance in Microbial Keratitis: Ten-Year Experience of Corneal Scrapes in the United Kingdom // © 2011 by the American Academy of Ophthalmology Published by Elsevier Inc.

⁴ Егоров А.Е. Офлоксацин 0,3% глазные капли и мазь в современной терапии воспалительно-инфекционных заболеваний глаз (обзор литературы), Клиническая офтальмология №3, 2012

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»,

115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5, тел./факс +7 495 510 28 79

www.valeant.com

BAUSCH + LOMB

Анализ результатов хирургического лечения отслоек сетчатки, осложненных пролиферативным процессом, с применением способа перибазальной витрэктомии

В.Д. Захаров¹, Г.Н. Тагиев²

¹ ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Москва

² ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Обследовано 74 пациента с субтотальной или тотальной отслойкой сетчатки и периферично расположенными разрывами. Пациенты разделены на 2 группы: в основной группе витрэктомию проводили в области основания стекловидного тела по всему периметру, задние кортикальные слои стекловидного тела удаляли, начиная от периферии к центру; в контрольной группе витрэктомию и удаление задних кортикальных слоев стекловидного тела проводили общепринятым способом. В ходе хирургического лечения осложнений не наблюдалось. Сравнительный анализ результатов лечения показал, что при перибазальной витрэктомии частота стойкого анатомического прилегания сетчатки при наблюдении больше одного года составила 89 %, тогда как при применении общепринятого способа анатомическое прилегание отмечено в 73 % случаев. Внедрение в практику предложенного метода при микроинвазивных витреоретинальных вмешательствах позволяет максимально полно удалить кортикальные слои стекловидного тела и снизить вероятность возникновения рецидивов отслойки сетчатки.

Ключевые слова: витрэктомия, задние кортикальные слои стекловидного тела.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:13–18

Отслойка сетчатой оболочки (ОС) продолжает оставаться одним из самых тяжелых патологических состояний среди офтальмопатологий. При отсутствии своевременного оперативного лечения ОС приводит к полной потере зрения. Среди причин инвалидности по зрению ОС составляет до 9 %, причем 84 % страдающих этим заболеванием — лица трудоспособного возраста. Поэтому разработка эффективных методов лечения ОС является важной задачей офтальмологии и имеет не только медицинское, но и социальное значение. Цель оперативного вмешательства при данной патологии — восстановление нормального анатомо-топографического положения сетчатки, которое может быть достигнуто лишь при надежном закрытии ретинального дефекта и устранении тракционного компонента. Успех

хирургических вмешательств во многом определяется качеством манипуляций с кортексом, поскольку механическое удаление задних кортикальных слоев стекловидного тела (ЗКС СТ) с помощью эндовитреальных инструментов чревато развитием серьезных ятрогенных осложнений [1, 2]. При неполном же удалении ЗКС СТ уже через несколько недель после операции возможно повторное развитие фиброзной ткани и рецидив ОС [3, 4]. ЗКС СТ представляют собой широкую полосу уплотненных коллагеновых волокон, расположенных параллельно внутренней пограничной мембране сетчатки. В области основания СТ коллагеновые волокна расположены перпендикулярно к сетчатке [5–7]. Связь сетчатки со СТ имеет разную прочность в зависимости от локализации. Она более сильная у базиса СТ,

у зрительного нерва, в макулярной области и в зоне сосудов сетчатки. Однако имеет значение также возраст больных и наличие витреоретинальных патологических сращений, которые проявляются более плотной фиксацией коры СТ к сетчатке [8, 9]. В настоящий момент существует множество механических методов интраоперационного отделения ЗКС СТ с помощью эндовитреальных инструментов. Во всех известных способах отделение ЗКС СТ начинается с центра после проведенной срединной витрэктомии.

Существование большого количества методов отсепаровки и удаления кортикальных слоев СТ говорит о том, что все они не лишены определенных недостатков, и проблема удаления ЗКС СТ при проведении субтотальной витрэктомии остается актуальной. Поэтому, безусловно, целесообразным является как совершенствование уже существующих способов, так и разработка новых методик удаления кортекса.

ЦЕЛЬ работы — оценить результаты хирургического лечения ОС, осложненных пролиферативной витреоретинопатией, с использованием способа перибазальной витрэктомии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические исследования основываются на анализе результатов обследования и хирургического лечения 74 пациентов (74 глаз) с диагнозом «регатогенная ОС». Пациенты были разделены на две группы: основную и контрольную. Основную группу составили 37 пациентов (37 глаз) с ОС, у которых витрэктомию и удаление ЗКС СТ начинали от периферии. В контрольную группу вошли 37 пациентов (37 глаз) с той же патологией, у которых витрэктомию и удаление ЗКС СТ проводили, начиная от центра (общепринятым способом).

Возраст пациентов в обеих группах был аналогичным: от 20 до 71 года, в среднем $48,0 \pm 17,2$ года ($M \pm m$), в основной группе и от 21 до 70 лет, в среднем $54,0 \pm 10,2$ года, в контрольной. Длительность существования ОС варьировала от 1 до 5 мес., составляя в основной группе в среднем $2,7 \pm 1,0$ мес., в контрольной группе — $2,5 \pm 1,1$ мес.

Всем больным до и после хирургического лечения проводили стандартные для витреоретинальной патологии офтальмологические обследования.

Острота зрения у всех пациентов основной и контрольной группы колебалась от правильной светопроекции до 0,06. У подавляющего большинства пациентов острота зрения составляла 0,02.

У большинства пациентов была выявлена миопия разных степеней. Величина передне-задней оси (ПЗО) глаза варьировала от 22,13 до 31,30 мм. Среднее значение ПЗО составило в основной группе $25,2 \pm 1,6$ мм, в контрольной группе — $25,6 \pm 2,1$ мм.

Артифакция до операции наблюдалась у 10 (27 %) пациентов в каждой группе. У 4 (10,8 %) пациентов основной группы и у 3 (8,1 %) пациентов контрольной

группы была выявлена катаракта, ухудшающая визуализацию глазного дна. Пациентам с катарактой непосредственно перед эндовитреальным вмешательством проводили факоэмульсификацию с имплантацией интраокулярной линзы.

Тотальная ОС наблюдалась у 22 (29,7 %) пациентов, у 52 (70,3 %) больных была выявлена субтотальная (с вовлечением макулярной области) ОС. В большинстве случаев преобладали клапанные разрывы сетчатки, которые локализовались в верхних квадрантах глазного дна, причем чаще на его крайней периферии. В большинстве случаев разрывы отмечались в верхне-наружном квадранте — 43 (58 %) и верхне-внутреннем квадранте — 19 (26 %). В нижне-наружном квадранте разрывы сетчатки наблюдались в 9 случаях (12 %), нижне-внутреннем квадранте — в 3 случаях (4 %).

При непрямой офтальмоскопии на щелевой лампе с помощью бесконтактной линзы была выявлена пролиферативная витреоретинопатия (ПВР) стадии В у 23 (62,2 %) человек из основной группы и у 26 (70,3 %) — из контрольной группы. ПВР стадии С1 была выявлена у 7 (19 %), С2 — у 5 (13,5 %), С3 — у 2 (5,4 %) пациентов основной группы. В контрольной группе ПВР стадии С1 была выявлена у 4 (10,8 %), С2 — у 3 (8,1 %), С3 — у 4 (10,8 %) пациентов. У 8 (21,6 %) больных из основной группы и у 6 (16,2 %) — из контрольной был выявлен частичный гемофтальм.

Деструкция СТ наблюдалась во всех глазах (100 %) обеих групп. В связи с этим для хирургического лечения ОС применялась витрэктомия, а не эписклеральное пломбирование.

Техника операции. Операции проводились на аппарате Constellation (Alcon, США). Операция начиналась с установки трех портов 25 G в склере в 4 мм от лимба, через которые подключали инфузионную систему, вводили световод и витреотом. Уровень давления в ирригационной системе составлял 21 мм рт. ст.

В основной группе витрэктомию проводили в области основания СТ по всей площади в режиме витреотома «периферия». При этом использовали склерокомпрессию, предварительно снизив давление в инфузионной системе до 18 мм рт. ст. Все стекловидное тело, кроме задних кортикальных слоев, удалялось без продвижения витреотома к экватору (рис. 1). Для улучшения визуализации остатков СТ в витреальную полость вводили 0,05–0,1 мл кеналога, который вымывали из витреальной полости наконечником витреотома в режиме аспирации. Затем расправляли центральные отделы сетчатки путем введения перфторорганических соединений (ПФОС) в количестве 1,5–2,0 мл. Далее переходили на удаление кортикальных слоев СТ. Рабочий конец витреотома подносили к сетчатке на расстоянии 0,5 мм от ее поверхности, в 2–3 мм от зубчатой линии в сторону экватора. Включали режим аспирации, постепенно увеличивая ее уровень до 200 мм рт. ст.,

Рис. 1. Витрэктомия проводится в области основания стекловидного тела по всему периметру.

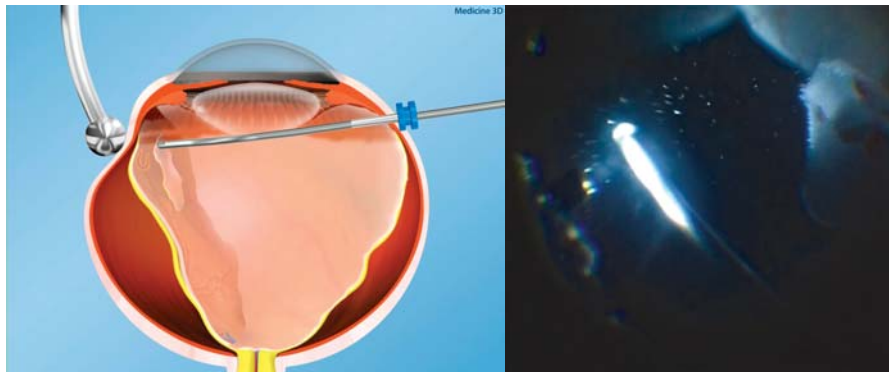
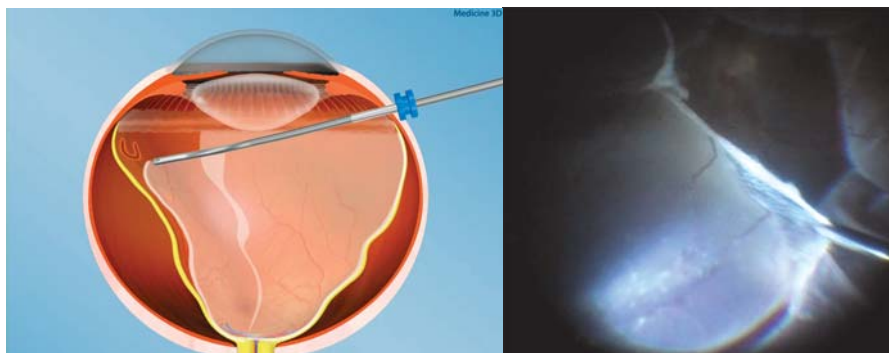


Рис. 2. Задние кортикальные слои стекловидного тела отделяются, начиная с 3 мм от зубчатой линии в сторону экватора.



при этом окно витреотома было повернуто в сторону сетчатки. Нужно отметить, что сила вакуума зависела от силы фиксации кортекса к внутренней поверхности сетчатки и контролировалась хирургом визуально. При достижении эффекта окклюзии снижали уровень вакуума до 60–80 мм рт. ст. и тракционными движениями постепенно продвигали инструмент в сторону экватора (рис. 2). Таким образом, последовательно снимали ЗКС СТ, используя чередование режимов аспирации и резания витреотома; доходя до уровня ПФОС, переходили на следующий сектор. После отслаивания кортекса во всех секторах ПФОС удаляли, затем переходили к удалению центральной части кортекса аналогичным способом. Далее повторно вводили каналог в количестве 0,05 мл. В режиме аспирации он легко удалялся с поверхности сетчатки, что доказывало отсутствие кортикальных слоев СТ.

В контрольной группе витрэктомии начинали с центра (срединный способ витрэктомии). После удаления передних и средних отделов СТ в витреальную полость вводили каналог в количестве 0,05–0,1 мл для контрастирования остатков СТ. Далее удаляли кортикальные слои стекловидного тела. Аспирировали кортикальные слои СТ аспирационной канюлей в парапапиллярной области, используя вакуум до 400 мм рт. ст., после окклюзии снижали вакуум до 100–150 мм рт. ст. и тракционными движениями снимали кортикальные слои СТ в сторону периферии. После удаления ЗКС СТ проводили витрэктомии в области основания СТ с помощью склерокомпрессии.

После витрэктомии с удалением кортикальных слоев СТ в обеих группах витреальную полость

тампонировали ПФОС для адаптации отслоенной сетчатки и выдавливания субретинальной жидкости через ретинальные разрывы. Затем для фиксации сетчатки к подлежащим тканям выполняли эндолазеркоагуляцию сетчатки. После выполнения эндолазеркоагуляции проводили одномоментную замену ПФОС на силиконовое масло (СМ).

Особенности операций. У 30 пациентов (81,1 %) основной группы удалось снять ЗКС СТ единым блоком, у 7 пациентов (18,9 %) — отдельными лоскутами шириной до 1,5 мм. Выделение ЗКС СТ в виде единого блока обеспечивает их максимально полное удаление. При повторном введении каналоба в режиме аспирации он легко удалялся с поверхности сетчатки, что доказывало отсутствие ЗКС СТ. У пациентов контрольной группы ЗКС СТ удалялись отдельными мелкими лоскутами шириной до 1,0 мм, лишь в 11 случаях (29,7 %) из 37 удалось снять ЗКС СТ единым блоком ($p < 0,05$).

При удалении ЗКС СТ у 3 пациентов (8,1 %) на периферии произошло кровотечение из сосудов сетчатки. Для остановки кровотечения провели подводящую диатермокоагуляцию сосуда. Ятрогенные разрывы при применении способа перибазальной витрэктомии не наблюдались. Кровотечение из сосудов сетчатки в ходе выделения ЗКС СТ при применении общепринятого способа отмечено в 12 случаях (32,4 %), в 2 случаях (5,4 %) произошел ятрогенный разрыв сетчатки ($p < 0,05$). Интраоперационно сетчатка прилегла во всех случаях.

Удаление СМ проводили через 1–3 мес. Сроки наблюдения составили от 1 года до 2 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке результатов хирургического лечения ОС учитывали зрительные функции и анатомическое прилегание сетчатки. Увеличение остроты зрения в первые дни после операции отмечалось у всех пациентов (100 %). Это было обусловлено прилеганием сетчатки, улучшением кровообращения и уменьшением отека сетчатки. Среднее значение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) через 12 мес. после операции в основной группе составило $0,25 \pm 0,20$, в контрольной группе — $0,17 \pm 0,14$ ($p < 0,05$) (табл. 1). МКОЗ выше 0,2 была получена у 48,7 % пациентов основной группы и лишь у 24,3 % пациентов контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 1. Динамика остроты зрения с коррекцией ($M \pm m$) в обследованных группах до и в разные сроки после операции

Сроки наблюдения	Основная группа	Контрольная группа
Исходно	$0,026 \pm 0,018$	$0,028 \pm 0,018$
1 месяц	$0,19 \pm 0,13$	$0,14 \pm 0,10$
3 месяца	$0,24 \pm 0,20$	$0,16 \pm 0,14$
6 месяцев	$0,25 \pm 0,20$	$0,17 \pm 0,13$
12 месяцев	$0,25 \pm 0,20$	$0,17 \pm 0,14$

По данным микропериметрии, проведенной в первые дни после операции, световая чувствительность центральной зоны сетчатки оставалась пониженной, наблюдалось множество центральных и парацентральных относительных скотом. В отдаленном послеоперационном периоде светочувствительность центральной зоны сетчатки повышалась, исчезала большая часть относительных скотом. Световая чувствительность центральной зоны сетчатки через месяц после операции в основной группе составила

$10,8 \pm 1,6$ dB, в контрольной группе — $8,2 \pm 2,1$ dB, через 6 мес. после операции в основной группе составила $12,5 \pm 0,9$ dB, в контрольной группе — $9,8 \pm 2,4$.

При проведении оптической когерентной томографии у 30 пациентов основной и 30 пациентов контрольной группы через 3 мес. после операции толщина сетчатки в среднем составила 253 ± 37 мкм и 274 ± 71 мкм соответственно. У 5 (16,7 %) пациентов основной и у 16 (53,3 %) пациентов контрольной группы были обнаружены эпиретинальные мембраны. Кистозных изменений сетчатки у пациентов основной группы не было выявлено, а в контрольной группе эти изменения наблюдались в 11 (36,7 %) случаях (табл. 2).

Рецидив отслойки сетчатки. Причиной рецидива ОС было послеоперационное прогрессирование ПВР, приводящее к разблокированию старых разрывов сетчатки и образованию новых ретинальных разрывов. У 3 (8 %) пациентов основной группы в отдаленном периоде после операции произошел рецидив ОС: на следующий день после удаления СМ у первого пациента, через 2 мес. у второго, через 7 мес. у третьего пациента (рис. 3).

В контрольной группе у 6 (16,1 %) пациентов наблюдался рецидив ОС: у одного пациента — до удаления силикона, у 2 пациентов — через месяц после удаления СМ, у остальных 3 — через 3–4 мес. после удаления СМ (рис. 4).

Эпиретинальный фиброз. При офтальмоскопии у одного (2,7 %) пациента в основной группе через месяц после удаления силикона был выявлен эпиретинальный фиброз, вызывающий тракционные воздействия на сетчатку, вследствие чего ухудшилось качество зрения. В контрольной группе у 4 (10,8 %) пациентов

Таблица 2. Данные оптической когерентной томографии через 3 мес. после операции

Показатели	Основная группа, 30 глаз		Контрольная группа, 30 глаз		p
	Кол-во глаз	%	Кол-во глаз	%	
Диффузный отек	7	23,3	9	30	$p > 0,05$
Истончение сетчатки	5	16,7	5	16,7	$p > 0,05$
Кистозный отек	—	—	11	36,7	$p < 0,001$
Эпиретинальная мембрана	5	16,7	16	53,3	$p < 0,01$



Рис. 3. Количество рецидивов отслойки сетчатки и эпиретинального фиброза у пациентов основной группы.



Рис. 4. Количество рецидивов отслойки сетчатки и эпиретинального фиброза у пациентов контрольной группы.

пациентов развился эпиретинальный фиброз: у одного — за время нахождения СМ в витреальной полости, у 3 — к 3 месяцам после удаления СМ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанный способ отличается от стандартного аспирационно-тракционного способа тем, что витрэктомия проводится в области основания СТ по периметру, таким образом, без перемещения витреотома к заднему полюсу удаляется все СТ, кроме заднего кортекса. Отделение и удаление ЗКС СТ начинается не с центра, как принято, а с крайней периферии. Способ технически легко выполним. Использование предложенного метода обеспечивает выделение кортикальных слоев СТ в виде единого блока с максимальным освобождением сетчатки от тракции. Начало проведения отсепаровки кортекса с крайней периферии исключает риск ятрогенных повреждений центральной зоны сетчатки. При этом введенное ПФОС, расправляя центральную часть сетчатки, защищает ее от ятрогенных повреждений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При перибазальной витрэктомии частота стойкого анатомического прилегания сетчатки в сроки свыше одного года составила 89 %, среднее значение максимально скорректированной остроты зрения достигло $0,25 \pm 0,20$, тогда как при применении срединного способа витрэктомии с удалением задних кортикальных слоев стекловидного тела, начиная от центра, частота анатомического прилегания сетчатки составила 73 %, а среднее значение максимально

корректированной остроты зрения было ниже, чем при использовании нового способа, — $0,17 \pm 0,14$. Клинико-функциональные результаты, являющиеся объективным критерием оценки эффективности предложенного способа, подтвердили обоснованность нового подхода к хирургическому лечению этой категории пациентов.

Литература

1. Сдобникова С.В., Столяренко Г.Е. Роль задней гиалоидной мембраны в патогенезе и трансклиарной хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 1999; 1: 11–5.
2. Тахчиди Х.П., Костин О.А. Хирургическое лечение пролиферативной диабетической ретинопатии с использованием «среды ПФОС» в интра- и постоперационном периоде. Офтальмохирургия. 1997; 3: 17–24.
3. Глинчук Я.И., Сидоренко В.Г., Каштан О.В., Шкворченко Д.О. Результаты хирургического лечения неприлеганий и рецидивов отслоек сетчатой оболочки, осложненных тяжелой пролиферативной витреоретинопатией. Офтальмохирургия. 1994; 2: 20–5.
4. Захаров В.Д. Витреоретинальная хирургия. М; 2003.
5. Desai U.R., Strassman I.B. Combined pars plana vitrectomy and scleral buckling for pseudophakic and aphakic retinal detachments in which a break is not seen preoperatively. Ophthalmic. Surg. Lasers. 1997; 28(9): 718–22.
6. Diacker B., Guggenheim R., Gywat L. Findings on retinal surface by scanning electron microscopy. Vitreous detachment. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol. 1977; 204(1): 19–29.
7. Staubach F., Nuber V., Janknecht P. Enzyme-assisted vitrectomy in enucleated pig eyes: a comparison of hyaluronidase, chondroitinase, and plasmin. Curr Eye Res. 2004; 29: 261–8.
8. Sebag J. The Vitreous: Structure, Function and Pathobiology. New York: Springer-Verlag; 1989.
9. Sebag J. Structure, function and age-related changes of the human vitreous. Bull. Soc. Belge Ophthalmol. 1987; 223: 37–57.

Analysis of the results of surgical treatment of retinal detachment complicated by proliferative process using the method of peribasal vitrectomy

V.D. Zakharov¹, G.N. Taghiyev²

¹Academician S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Complex, Moscow, Russia

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Denistry, Moscow, Russia
dr.qafar@rambler.ru

The paper evaluates the results of surgical treatment of retinal detachment complicated by proliferative process using a new method of peribasal vitrectomy. The study involved 74 patients with subtotal or total retinal detachment with peripherally located ruptures. The patients were divided into 2 groups. The main group consisted of patients who received vitrectomy at the bottom space of the vitreous body around the perimeter. Posterior cortical layers of vitreous body were excised from the periphery to the center. In the control group, vitrectomy and excision of posterior cortical layers of vitreous body were conducted in the conventional manner. There were no complications during surgery treatment. A comparative analysis of the results of surgical treatment of patients with retinal detachment, followed up for over a year, showed that the method of peribasal vitrectomy ensured a 89 % frequency of stable anatomical fit of the retina whereas the conventional method ensured a 73 % frequency. The choice of the proposed method for microinvasive vitreoretinal interventions enables a maximal removal of the cortical layers of the vitreous body and reduces the probability of retinal detachment recurrence.

Keywords: vitrectomy, posterior vitreous cortical layers.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:13–8

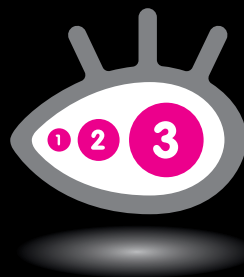
References

1. *Sdobnikova S.V., Stolyarenko G.E.* The role of the posterior hyaloid membrane in proliferative diabetic retinopathy in the pathogenesis and pars plana vitrectomy. *Vestn. oftal'mologii.* 1999; 1: 11–5. (In Russian).
2. *Takhchidi Kh.P., Kostin O.A.* Surgical treatment of proliferative diabetic retinopathy using "environment PFCL" in intra- and postoperative Oftal'mokhirurgiya. 1997; 3: 17–24. (In Russian).
3. *Glinchuk Ya.I., Sidorenko V.G., Kashtan O.V., Shkvorchenko D.O.* Results of surgical treatment retinal detachments and recurrences complicated with proliferative vitreoretinopathy. *Oftal'mokhirurgiya.* 1994; 2: 20–5. (In Russian).
4. *Zakharov V.D.* Vitreoretinal surgery. M.; 2003: 93–102. (In Russian).
5. *Desai U.R., Strassman I.B.* Combined pars plana vitrectomy and scleral buckling for pseudophakic and aphakic retinal detachments in which a break is not seen preoperatively. *Ophthalmic. Surg. Lasers.* 1997; 28 (9): 718–22.
6. *Diacker B., Guggenheim R., Gywat L.* Findings on retinal surface by scanning electron microscopy. Vitreous detachment. *Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 1977; 204(1):19–29.
7. *Staubach F., Nober V., Janknecht P.* Enzyme-assisted vitrectomy in enucleated pig eyes: a comparison of hyaluronidase, chondroitinase, and plasmin. *Curr Eye Res.* 2004. 29:261–8.
8. *Sebag J.* The Vitreous: Structure, Function and Pathobiology. New York: Springer-Verlag; 1989.
9. *Sebag J.* Structure, function and age-related changes of the human vitreous. *Bull. Soc. Belge Ophthalmol.* 1987; 223: 37–57.

Адрес для корреспонденции: 127486 Москва, ул. Бескудниковский б-р, д. 59а; ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России
E-mail: dr.qafar@rambler.ru

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

Оценка транспальпебральной реоофтальмографии как нового метода исследования кровоснабжения глаза при миопии

Е.Н. Иомдина¹, П.В. Лужнов², Д.М. Шамаев², Е.П. Тарутта¹, Т.Н. Киселева¹, Г.А. Маркосян¹, К.А. Рамазанова¹, О.А. Напылова¹, И.М. Курылева¹, Л.А. Шамкина²

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

² Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана

Изучены возможности транспальпебральной реоофтальмографии (ТП РОГ) для оценки кровоснабжения глаза при миопии различной степени, проведено сравнение этой методики с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) при данной патологии. Регистрация сигналов ТП РОГ осуществлялась с помощью специально разработанной тетраполярной системы отведений. Проанализированы сигналы ТП РОГ 128 пациентов в возрасте от 5 до 22 лет (в среднем $13,0 \pm 1,1$ года) с миопией различной степени, в том числе 10 пациентов с миопией слабой и средней степени до и после функционального лечения и 25 пациентов с высокой миопией до и после склероукрепляющего вмешательства. Группу контроля составили 16 пациентов с гиперметропией слабой степени. В ходе сравнительных исследований ТП РОГ и ЦДК обследовано 17 детей и подростков в возрасте от 8 до 15 лет (в среднем $12,5 \pm 1,8$ года) с различной клинической рефракцией. Регистрацию показателей гемодинамики в этой группе проводили параллельно с помощью ТП РОГ и ЦДК на диагностическом приборе Voluson 730 Pro. ТП РОГ выявила закономерное и достоверное снижение реографического индекса (РИ) по мере усиления рефракции, что свидетельствует о дефиците кровоснабжения миопических глаз. Функциональное и хирургическое лечение в различной степени повышает значения РИ. Качественное совпадение результатов ТП РОГ и ранее применявшейся контактной методики РОГ подтверждает преимущества и целесообразность использования ТП РОГ в клинической практике. По сравнению с ЦДК методика ТП РОГ показала большую информативность при обследовании детей и подростков с миопией слабой и средней степени.

Ключевые слова: транспальпебральная реоофтальмография, миопия, ультразвуковая доплерография.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:20–24

Показатели гемодинамики глаза являются важным критерием диагностики различных глазных заболеваний. При таких тяжелых офтальмопатологиях, как диабетическая ретинопатия, глаукома, окклюзия сосудов сетчатки, прогрессирующая и осложненная миопия, и ряде других заболеваний исследования гемодинамики глаза позволяют не только получать новые данные, касающиеся патогенеза, но и дают возможность проводить раннюю диагностику патологического процесса [1–7]. Оценка динамики показателей может быть также полезна для определения эффективности проводимого лечения [8].

Известным методом оценки кровообращения в сосудистой оболочке глаза является реоофтальмография (РОГ) — контактный метод, основанный на регистрации изменения общего сопротивления (импеданса) при прохождении через ткани глаза электрического тока высокой частоты [1, 6]. Классическая методика РОГ предполагает установку биполярных электродов, например конструкции Чибирене, непосредственно на поверхность глаза перилимбально [6], что обуславливает необходимость эпibuльбарной анестезии, вызывает искажение показателей гемодинамики,

повышает риск инфекции или повреждения тканей глазного яблока.

Проведение контактного обследования глаза не всегда возможно, особенно в детской практике. Для устранения этого и других недостатков РОГ была разработана методика, при которой электроды накладываются транспальпебрально (на закрытое веко), а для повышения точности исследований существующая биполярная методика заменяется на тетраполярную, позволяющую учесть особенности анатомического строения сосудистого русла глазного яблока [9–11]. В результате записи с последующим анализом пульсовых волн РОГ получают значение реографического коэффициента (РК) и других гемодинамических характеристик.

В настоящее время одним из наиболее распространенных и надежных методов исследования системы глазного кровообращения является цветное доплеровское картирование (ЦДК) с ультразвуковой доплерографией (УЗДГ). Ультразвуковые доплеровские методы применяются в офтальмологии для качественной и количественной оценки состояния кровотока в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки, задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), при этом об объеме циркулирующей крови данная методика информации не дает [2, 7]. Ультразвуковые доплеровские методы используются в офтальмологии для диагностики заболеваний глаз, обусловленных стенозирующими или окклюзионными процессами во внутренней сонной артерии, нарушением кровообращения в ГА и ЦАС (глазной ишемический синдром, окклюзионные поражения ретинальных сосудов и др.) [2, 12]. Кроме того, метод применяется для оценки состояния кровотока в сосудах глаза при глаукоме, экзофтальме, возрастной макулярной дегенерации, осложненной миопии и др. [12, 13].

ЦЕЛЬ работы — изучение возможностей транспальпебральной РОГ (ТП РОГ) для оценки кровоснабжения глаза при миопии и ее сравнение с возможностями метода ЦДК при данной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Регистрация сигналов ТП РОГ осуществлялась с помощью специально разработанной тетраполярной системы отведений. Основными элементами этой системы являются четыре многозарядных металлических электрода диаметром 4 мм (рис. 1), а также подложка с элементами их крепления и позиционирования. Специально

разработанная для ТП РОГ конструкция в виде эластичного шлема обеспечивает фиксацию системы отведений на голове с возможностью корректировки и оптимизации для каждого пациента, а также правильное расположение и необходимую силу прижатия электродов к верхнему веку [10, 11].

Во время исследования пациент находится в положении лежа, на закрытый глаз устанавливается электродная система отведения и фиксируется посредством элементов трикотажного шлема, второй глаз во время исследования остается открытым для уменьшения количества произвольных движений глаз, которые существенно увеличивают число артефактов в регистрируемом сигнале. Регистрация сигнала РОГ продолжается 1–1,5 мин.

Для обработки зарегистрированных сигналов РОГ было разработано специальное программное обеспечение, позволяющее в автоматизированном режиме проводить их анализ (рис. 2).

В ходе проведенных исследований были проанализированы сигналы ТП РОГ, полученные у 128 пациентов с различной клинической рефракцией в возрасте от 5 до 22 лет, средний возраст

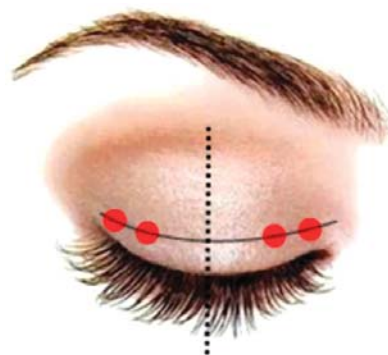


Рис. 1. Схема расположения тетраполярной электродной системы отведения на закрытом веке обследуемого при ТП РОГ.

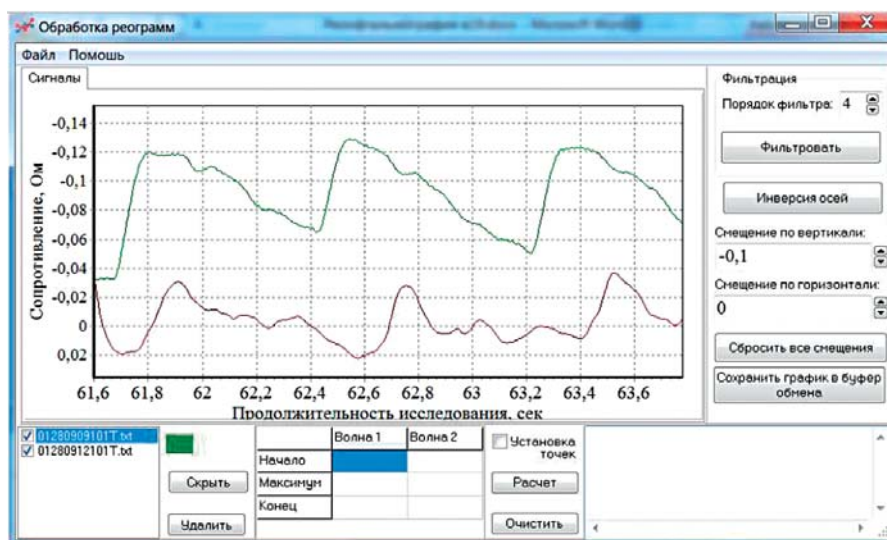


Рис. 2. Общий вид окна программы обработки реоофтальмограмм.

которых составил $13,0 \pm 1,1$ года. Обследование детей младше 5 лет не проводилось в связи со сложностью соблюдения требований (не моргать, фиксировать взгляд открытого парного глаза на одной точке), необходимых для регистрации реоофтальмограммы, самим пациентом. Обследованные больные были разделены на группы в зависимости от клинической рефракции: 32 пациента с миопией слабой степени ($0,5-3,0$ дптр, 124 записи РОГ), 23 пациента с миопией средней степени ($3,25-6,0$ дптр, 84 записи РОГ) и 5 пациентов с миопией высокой степени (более $6,0$ дптр, 18 записей РОГ). В отдельную группу были включены 10 пациентов (19 глаз) в возрасте от 9 до 14 лет (средний возраст $11,5 \pm 1,7$ года) с миопией слабой и средней степени (среднее значение сферического эквивалента рефракции $-2,5$ дптр), которым проводили функциональное лечение: тренировки на аппарате «Визотроник», лазерное воздействие с помощью аппарата МАКДЭЛ 0-00.00.09, рефлексотерапию или различные сочетания этих методик. Регистрация сигналов РОГ проводилась до лечения и в день окончания функционального лечения, перед последней процедурой. Отдельную группу составили 25 детей и подростков с прогрессирующей миопией высокой степени (53 записи РОГ), которые были обследованы накануне и через 10 дней после склероукрепляющего вмешательства (после снятия швов). В группу контроля вошли 16 пациентов с гиперметропией слабой степени (среднее значение сферического эквивалента $+0,75$ дптр), у которых была проанализирована 51 запись РОГ.

В ходе сравнительных параллельных исследований ТП РОГ и УЗДГ обследовано 17 детей и подростков (34 глаза) в возрасте от 8 до 15 лет (средний возраст $12,5 \pm 1,8$ года). Из них 11 пациентов были с миопией средней степени, 5 — с миопией слабой степени и 2 — со слабой гиперметропией.

Определение кровотока и регистрацию показателей гемодинамики в ГА, ЦАС, латеральных и медиальных ЗКЦА проводили с помощью ЦДК и импульсной доплерографии на многофункциональном диагностическом приборе Voluson 730 Pro (GE Healthcare) с использованием линейного датчика с частотой от 10 до 16 МГц. Анализировали следующие количественные показатели кровотока в сосудах глаза: максимальную систолическую скорость (V_{sys}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}) и индекс резистентности, или периферического сопротивления (RI).

Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, авторефрактометрия до и после циклоплегии, биомикроскопия, офтальмоскопия), а также регистрация с последующим контурным анализом сигналов ТП РОГ по вышеописанной методике.

При анализе сигналов РОГ рассчитывалось три основных параметра реоофтальмограммы по В.И. Лазаренко [6]:

— реографический индекс (РИ), отображающий величину систолического притока крови и зависящий как от величины ударного выброса, так и от тонуса сосудов (в мОм);

— период максимального наполнения (ПМН), увеличивающийся при повышении тонуса и снижении эластичности сосудов (в секундах);

— показатель модуля упругости (ПМУ), характеризующий структурные свойства сосудистых стенок, их эластичность и тонус (в секундах).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты определения реографических показателей при использовании ТП РОГ у пациентов с различной клинической рефракцией приведены в таблице.

Таблица. Средние значения реографических показателей, полученные у пациентов с различной клинической рефракцией ($M \pm m$)

Рефракция	n	РИ, мОм	ПМН, с	ПМУ, с
Миопия слабой степени	64	$47,80 \pm 0,50$	0,16	0,20
Миопия средней степени	46	$43,32 \pm 0,40$	0,14	0,18
Миопия высокой степени	10	$34,04 \pm 0,40$	0,14	0,18
Гиперметропия (группа контроля)	32	$58,11 \pm 0,60$	0,13	0,17

Примечание: n — количество глаз.

Полученные данные показывают, что основные отличия показателей РОГ в исследуемых группах касаются РИ, который закономерно и достоверно снижается по мере усиления рефракции, что свидетельствует о дефиците кровоснабжения миопических глаз, который усугубляется с увеличением степени миопии. Аналогичные данные были получены ранее, при использовании традиционного метода реографии для обследования пациентов с миопией [8, 14].

Качественное совпадение результатов предлагаемой методики ТП РОГ с результатами ранее применявшейся традиционной РОГ подтверждает ее информативность и возможность использования в клинической практике. Тенденция к некоторому снижению других показателей (ПМН и ПМУ), наблюдающаяся при росте миопической рефракции, может быть связана с явлениями спазма сосудов и небольшими нарушениями сосудистой стенки, однако это предположение требует дальнейшего изучения.

Анализ динамики показателей РОГ после функционального лечения выявил, что РИ, исходно составлявший $43,2 \pm 24,8$ мОм, увеличился в среднем до $65,2 \pm 25,0$, т. е. на 70 % (от 23 до 202 %). Положительная динамика на фоне проводимого лечения определялась уже после одного-двух сеансов. Установлено, что у пациентов с изначально более высокой степенью миопии и меньшим возрастом положительный эффект от лечения, по результатам анализа сигналов ТП РОГ, наступает быстрее. Данные, свидетельствующие об улучшении кровоснабжения (в первую

очередь, повышение РИ) по сравнению с исходным уровнем (до лечения), качественно совпадают с результатами, полученными при использовании традиционной методики, применявшейся для оценки эффективности медикаментозного лечения миопии [14], что говорит об информативности и адекватности разработанной методики ТП РОГ.

Об этом же свидетельствуют результаты, полученные при обследовании пациентов с быстро прогрессирующей миопией высокой степени, направленных на склероукрепляющее вмешательство. Показатель РИ у этих пациентов до операции был существенно ниже нормы и колебался от 14,0 до 24,2 мОм, в среднем составляя $19,7 \pm 5,7$ мОм. После оперативного лечения увеличение этого показателя в среднем по группе составило 224 %. В ходе исследований было отмечено, что повышение остроты зрения в среднем на 0,25 сопровождалось усилением кровоснабжения в диапазоне от 57 до 421 %.

В рамках данного исследования было проведено сравнительное изучение возможностей ТП РОГ и ЦДК с импульсной доплерографией. Для корректности сравнительного исследования обе методики проводились в одном и том же помещении. Во время обследования пациент располагался на кушетке лежа и для исключения влияния ортостатических эффектов в интервале между двумя исследованиями не менял своего положения. Для минимизации эффекта стимуляции переднего отдела глаза ультразвуковым потоком и эффекта приложения усилия к глазу УЗ-датчика ТП РОГ проводилась первой.

По данным доплеровских методов, при миопии средний показатель $V_{\text{сyst}}$ составил $35,5 \pm 2,9$ см/с в ГА, $10,78 \pm 1,20$ см/с в ЦАС, $12,3 \pm 1,7$ см/с в медиальных ЗКЦА и $10,14 \pm 1,20$ см/с — в латеральных ЗКЦА. Средние значения показателя RI составили $0,78 \pm 0,05$ в ГА, $0,69 \pm 0,04$ в ЦАС, $0,64 \pm 0,02$ в медиальных ЗКЦА, $0,65 \pm 0,02$ в латеральных ЗКЦА. Обнаружено, что у всех обследованных детей и подростков с миопией слабой степени, а также больше чем у половины обследованных детей и подростков с миопией средней степени средние показатели $V_{\text{сyst}}$ и RI находились в диапазоне нормальных значений. Лишь у 3 (27 %) из 11 пациентов с миопией средней степени отмечалось статистически недостоверное снижение V_{diast} и повышение RI в ЦАС и ЗКЦА ($p > 0,05$).

В то же время показатели ТП РОГ, которые находились в пределах диапазона, установленного в наших исследованиях для групп с аналогичной рефракцией и возрастными характеристиками (см. таблицу), различались в группах детей и подростков с миопией слабой и средней степени. Так, значения РИ в этих группах составили $47,8 \pm 0,5$ и $43,32 \pm 0,40$ мОм соответственно и были достоверно ниже ($p < 0,05$) значения РИ для группы контроля ($58,11 \pm 0,60$ мОм). Снижение РИ по мере усиления миопической рефракции было также зафиксировано

ранее при использовании традиционной методики РОГ [1, 5, 13], что свидетельствует об информативности и адекватности разработанной методики ТП РОГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что предложенная новая ТП РОГ, при которой регистрация сигналов осуществляется с помощью специально разработанной тетраполярной системы отведений, характеризуется удобством в применении, отсутствием контакта с глазной поверхностью, что особенно важно в детской практике, а также высокой информативностью и достаточной точностью, позволяет объективно оценивать состояние кровоснабжения глаза и его динамику в результате функционального и хирургического лечения миопии. По сравнению с ЦДК методика ТП РОГ показала большую информативность при обследовании детей и подростков с миопией слабой и средней степени.

Литература

1. Кацнельсон Л.А. Реография глаза. М.: Медицина; 1977.
2. Киселева Т.Н. Ультразвуковые методы исследования кровотока в диагностике ишемических поражений глаза. Вестн. офтальмологии. 2004; 4: 3–5.
3. Колчин А.А., Киселева Т.Н., Зуева М.В., Рябина М.В. Глазной кровоток и его изменения у больных сахарным диабетом. Вестник офтальмологии. 2012; 128(2): 60–5.
4. Нероев В.В., Колчин А.А., Зуева М.В., Киселева Т.Н., Рябина М.В., Цапенко И.В. Изменение функциональной активности сетчатки и гемодинамики глаза у пациентов с тяжелыми стадиями диабетической ретинопатии. Российский офтальмологический журнал. 2014; 3: 19–26.
5. Pemp B., Polska E., Garhofer G. et al. Retinal blood flow in type 1 diabetic patients with no or mild diabetic retinopathy during euglycemic clamp. Diabetes Care. 2010. Sep; 33(9): 2038–42.
6. Лазаренко В.И. Функциональная реография глаза. Красноярск: «Растр»; 2000.
7. Shiga Y., Omodaka K., Kunikata H. et al. Waveform analysis of ocular blood flow and the early detection of normal-tension glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. October 15, 2013. Published online before print, doi: 10.1167.
8. Аветисов Э.С., Стишковская Н.Н. Комбинированный метод улучшения гемодинамики глаза. Метод. рекомендации. М.; 1980.
9. Иомдина Е.Н., Маркосян Г.А., Напылова О.А. и др. Возможности использования методики транспальпебральной реоофтальмографии для оценки кровоснабжения глаза при миопии. В кн.: Сборн. научн. трудов научно-практ. конф. с междунар. участием «VI Российский общенациональный офтальмологический форум». М.; 2013; 1: 216–20.
10. Лужнов П.В., Парашин В.Б., Шамаев Д.М. Анализ особенностей применения методов реоофтальмографии. Биомедицинская радиоэлектроника. 2011; 10: 39–41.
11. Лужнов П.В., Парашин В.Б., Шамаев Д.М. и др. Использование тетраполярной методики при реоофтальмографии для оценки кровоснабжения глаза. Биомедицинская радиоэлектроника. 2012; 10: 18–21.
12. Насникова И.Ю., Харлап С.И., Круглова Е.В. Пространственная ультразвуковая диагностика заболевания глаза и орбиты. М.: Издательство РАМН; 2004.
13. Harris A., Guidoboni G., Arciero J.C. et al. Ocular hemodynamics and glaucoma: the role of mathematical modeling. Eur. J. Ophthalmol. 2013; Mar. — Apr. 23(2): 139–46.
14. Стишковская Н.Н. Комплексный метод улучшения гемодинамики глаза при миопии Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1979.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 13-08-01079

An evaluation of transpalpebral rheophthalmography as a new method of studying the blood supply to the eye in myopia

E.N. Iomdina¹, P.V. Luzhnov², D.M. Shamaev², E.P. Tarutta¹, T.N. Kiseleva¹, G.A. Markossian¹, K.A. Ramazanova¹, O.A. Napylova¹, I.M. Kuryleva¹, L.A. Shamkina²

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

² N.E. Bauman High Technical School, Moscow, Russia
iomdina@mail.ru

The paper studies the possibilities of transpalpebral rheophthalmography (TR) in assessing blood supply to the eyes with varying degrees of myopia. We compared this technique with colour Doppler mapping (CDM) used in managing this pathology. TR signals were registered using a specially designed tetrapolar lead system. Such signals were analyzed for 128 patients aged 5 to 22 years (mean age 13.0 ± 1.1 years) with varying degrees of myopia. These included 10 patients with low and moderate myopia before and after functional treatment and 25 patients with high myopia before and after a sclera strengthening intervention. The control group consisted of 16 patients with a low degree of hyperopia. The comparative studies of TR and CDM involved 17 children and adolescents aged 8 to 15 years (mean age 12.5 ± 1.8 years) with varying clinical refractions. Hemodynamic parameters of this group were registered in parallel using TR and CDM on the Voluson 730 Pro scan tool. TR revealed a regular and significant decrease of the rheographic index (RI) with the refraction increase, pointing to a deficiency of blood supply to myopic eyes. Functional and surgical treatment increases RI values in varying degrees. The qualitative agreement between the results of TR and those obtained by previously used contact rheophthalmography methods confirms the benefits and feasibility of using TR in clinical practice. As compared with CDM, TR proved to be more informative when examining children and adolescents with low to moderate myopia.

Keywords: transpalpebral rheophthalmography, myopia, Doppler ultrasound analysis.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:20–4

References

1. Katsnelson L.A. Ocular reography. Moscow: Meditsina. 1977. (In Russian).
2. Kiseleva T.N. Ocular blood flow ultrasonography for diagnostics of ocular ischemia. Vestnik Oftalmologii. 2004; 4: 3–5. (In Russian).
3. Kolchin A.A., Kiseleva T.N., Zueva M.V., Rjabina M.V. Ocular blood flow and its change in patients with diabetes mellitus. Vestnik Oftalmologii. 2012; 128(2): 60–5. (In Russian).
4. Neroev V.V., Kolchin A.A., Zueva M.V., Kiseleva T.N., Rjabina M.V., Tsapenko I.V. Retinal functional activity and ocular hemodynamic changes in patients with developed stages of diabetic retinopathy. Russian Ophthalmological Journal. 2014; 3: 19–26. (In Russian).
5. Pemp B., Polska E., Garhofer G. et al. Retinal blood flow in type 1 diabetic patients with no or mild diabetic retinopathy during euglycemic clamp. Diabetes Care. 2010; Sep; 33(9): 2038–42.
6. Lazarenko V.I. Functional ocular reography. Krasnoyarsk: Rastr. 2000. (In Russian).
7. Shiga Y., Omodaka K., Kunikata H. et al. Waveform analysis of ocular blood flow and the early detection of normal-tension glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. October 15, 2013. Published online before print, doi: 10.1167.
8. Avetisov E.S., Stishkovskaya N.N. Combined technique for ocular hemodynamic improvement. Clinical recommendations. Moscow; 1980. (In Russian).
9. Iomdina E.N., Markossian G.A., Napylova O.A. et al. Possibility of using transpalpebral reophthalmography for the estimation of ocular blood supply in myopic patients. In: Materials of the scientific conference «VI All-Russian ophthalmological forum». Moscow; 2013; 1: 216–20. (In Russian).
10. Luzhnov P.V., Parashin V.B., Shamaev D.M. Analysis of using features of rheophthalmographic method. Biomedical Radio Electronics. 2011; 10: 39–41. (In Russian).
11. Luzhnov P.V., Parashin V.B., Shamaev D.M. et al. Use of tetrapolar methods during rheophthalmography for an estimation of blood supply inside an eye. Biomedical Radio Electronics. 2012; 10: 18–21. (In Russian).
12. Nasnikova I.Yu., Kharlap S.I., Kruglova E.V. Spatial ultrasound diagnostics ocular and eye orbit diseases. Moscow: Izdatelstvo RAMN; 2004. (In Russian).
13. Harris A., Guidoboni G., Arciero J.C. et al. Ocular hemodynamics and glaucoma: the role of mathematical modeling. Eur J. Ophthalmol. 2013. Mar. — Apr.; 23(2): 139–46.
14. Stishkovskaya N.N. The combine technique for the ocular hemodynamic improvement. Candidate medical sci. diss. Moscow; 1979. (In Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России E-mail: iomdina@mail.ru

Влияние ингибиторов фактора некроза опухоли альфа на показатели общего цитокинового статуса у детей с неинфекционными увеитами

Л.А. Катаргина, О.С. Слепова, Е.В. Денисова, А.В. Старикова, Н.В. Любимова, Н.А. Осипова, М.С. Петровская

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

Проведено исследование содержания про- и противовоспалительных цитокинов в 118 пробах сыворотки крови (СК) и 83 пробах слезной жидкости (СЖ), полученных у 52 детей с увеитами (50 — на фоне ювенильного идиопатического артрита, 2 — болезни Бехчета) до и в период лечения ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) — адалимумабом (хумирой) или инфликсимабом (ремикейдом). До применения антиФНО-терапии у пациентов с активным увеитом частота выявления и уровни целого ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-1β) в СК и/или в СЖ были заметно выше, чем ФНО-α. На фоне лечения ФНО-α чаще обнаруживался у пациентов с ремиссией, чем с сохранением активности увеита (в СК — 71,9 и 43,1 %; в СЖ — 79,2 и 51,6 % соответственно, $p < 0,05$). При персистенции воспалительного процесса, напротив, чаще наблюдались отрицательные показатели. Одновременно отмечалась тенденция к снижению частоты выявления ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-2 и тенденция к превышению уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-2 и интерферона-гамма (ИФН-γ) (в СК и/или в СЖ) в период ремиссии по сравнению с активным увеитом. Параллельно нарастала частота обнаружения и уровни ИЛ-10 и ИЛ-4, более значительно — в случаях эффективного лечения. Вместе с тем отмечена тенденция к повышению системной выработки ИЛ-8, более заметно — у больных с активными увеитами. Полученные результаты свидетельствуют о том, что системная антиФНО-терапия оказывает влияние не только на содержание в СК и СЖ собственно ФНО-α, но и на другие показатели цитокинового статуса, преимущественно в направлении ослабления провоспалительного и усиления противовоспалительного звена. При решении вопроса о назначении ингибиторов ФНО-α целесообразно тестирование СК и СЖ для определения уровней ФНО-α и основных патогенетически значимых цитокинов с последующим иммуномониторингом для уточнения показаний к антиФНО-терапии и коррекции лечения.

Ключевые слова: увеит, дети, цитокины, блокаторы фактора некроза опухоли альфа, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Бехчета.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:25–30

Лечение эндогенных увеитов до настоящего времени является сложной задачей. В связи с недостаточной эффективностью местной противовоспалительной терапии у большого числа пациентов возникает необходимость назначения системного патогенетически ориентированного лечения [1, 2]. В конце 90-х годов прошлого века в клиническую практику внедрен новый класс лекарственных средств, так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — полученных генно-инженер-

ным путем препаратов моноклональных антител против отдельных детерминант иммунокомпетентных клеток, молекул адгезии, цитокинов и их рецепторов, что позволило проводить целенаправленную иммуносупрессивную терапию. В настоящее время наибольшее распространение получили ингибиторы ключевого провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) [3].

Установлено, что эффективность антагонистов ФНО-α в отношении эндогенных увеитов

значительно варьирует: наблюдается как хороший ответ на терапию с достижением ремиссии увеита, так и его отсутствие, причем в ряде случаев даже при легком течении воспалительного процесса в глазу (когда системная биотерапия была назначена в связи с тяжелым общим заболеванием). Описано и развитие вторичной резистентности к препаратам при их длительном применении [4–9]. Возможности прогнозирования успеха лечения увеитов остаются неизученными.

Проведенные нами ранее исследования детей с увеитами, ассоциированными с ревматическими заболеваниями, показали, что для достижения и сохранения ремиссии увеита на фоне антиФНО-терапии оптимальным является не полное подавление секреции ФНО- α , а поддержание его низких уровней в сыворотке крови (СК) и в слезной жидкости (СЖ). При этом мониторинг содержания цитокина может служить иммунологическим критерием оценки активности увеита и эффективности лечения и позволяет проводить целенаправленную коррекцию терапии [10].

Вместе с тем недостаточная эффективность антиФНО-терапии может быть связана и с доминированием не зависящих от этого цитокина патогенетических факторов увеита, а также с развитием иммунологического (цитокинового) дисбаланса, обусловленного селективным действием антагонистов ФНО- α . Комплексное изучение системного (СК) и локального (СЖ) цитокинового статуса на фоне антиФНО-терапии у пациентов с эндогенными увеитами не проводилось.

ЦЕЛЬ работы — изучение влияния антиФНО-терапии на содержание ФНО- α и других цитокинов в СК и СЖ у детей с эндогенными увеитами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Определение уровней основных про- и противовоспалительных цитокинов, влияющих, согласно современным представлениям, на течение воспалительного процесса в глазу, проведено 52 детям в возрасте от 3,5 до 17 лет с эндогенными увеитами (50 — с ассоциированным с различными субтипами ювенильного идиопатического артрита, 2 — с болезнью Бехчета). Всем пациентам ревматологами по стандартным схемам и в дозах, принятых в ревматологии, были назначены препараты моноклональных антител к ФНО- α в связи с недостаточной эффективностью традиционной терапии системного заболевания или ее плохой переносимостью с развитием побочных эффектов [3, 6]. Адалимумаб (хумиру) получали 39 детей, инфликсимаб (ремикейд) — 10; 3 пациентам сначала был назначен инфликсимаб, который затем заменили на адалимумаб. 33 ребенка обследованы в динамике от 2 до 10 раз (в среднем $3,1 \pm 0,3$ раза), из них 12 человек в сроки до 2 мес. до назначения блокаторов ФНО- α и в период лечения препаратами, 21 ребенок — только в период терапии на фоне различной активности воспалительного

процесса в глазу и длительности лечения (от 2 нед. до 3 лет 10 мес.). 19 пациентов обследованы однократно — на фоне антиФНО-терапии. Всего исследовано 118 проб СК и 83 пробы СЖ из больных глаз.

Определение цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- γ) выполнено методом иммуноферментного анализа (тест-системы «Вектор-Бест», Россия) или на проточном цитометре BD FACSCanto II (BD Biosciences, США) с наборами CBA (BD Biosciences, США).

При анализе полученных данных мы учитывали, что в норме, у здоровых людей, в том числе детей и подростков, исследованные цитокины в СК, как правило, не обнаруживаются или выявляются в минимальной концентрации. Сведения о содержании цитокинов в нормальной СЖ у детей в литературе отсутствуют. У взрослых в нормальной СЖ присутствует целый комплекс цитокинов (порядка 40, из более 80 исследованных разными авторами) в концентрациях, достаточных для защиты поверхности глаза и, как правило, превышающих таковые в СК [11, 12].

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексная оценка цитокинового статуса у больных с активными увеитами, обследованных до применения ингибиторов ФНО- α , показала, что частота выявления и/или уровни таких цитокинов, как ИЛ-2 (в СК), ИЛ-6, ИЛ-8 (в СК и СЖ) и ИЛ-1 β (в СЖ), оказались сопоставимы или даже выше, чем ФНО- α (табл. 1), что вполне согласуется с современными представлениям об их роли в патогенезе воспалительного процесса в глазу. Это делает проблематичным применение антиФНО-препаратов при лечении эндогенных увеитов и обосновывает необходимость комплексной оценки их влияния на цитокиновый статус.

Результаты исследования цитокинов в СК и СЖ на фоне применения антагонистов ФНО- α представлены в таблицах 2 и 3.

На фоне антиФНО-терапии ФНО- α , на подавление которого было направлено специфическое лечение, выявлялся в СК примерно в половине случаев (всего 54,2 %), что несколько ниже, чем до назначения препаратов (75 %), и, как и до терапии, в низкой концентрации (от 2,2 до 37,7 пг/мл). В то же время в СЖ этот цитокин выявлялся чаще (63,6 %), чем до лечения (28,6 %), и на более высоком уровне (2,2–638,4 пг/мл).

Установлено, что ремиссия увеита значительно чаще ($p < 0,05$), чем на фоне отрицательных показателей, достигалась и сохранялась при наличии ФНО- α в СК (71,9 %) и в СЖ (79,2 %). При этом обнаружено, что отсутствие ФНО- α в СК и в СЖ (7 детей) во всех случаях сопутствовало активному увеиту. При выявлении цитокина только в СК активный воспалительный

Таблица 1. Цитокиновый статус у детей с активными увеитами до назначения антиФНО-терапии

Цитокин	Сыворотка крови				Слезная жидкость			
	число проб	частота выявления		средний уровень, пг/мл	число проб	частота выявления		средний уровень, пг/мл
		абс.	%			абс.	%	
ФНО- α	12	9	75	4,5 $\pm$ 0,6	7	2	28,6	12,6 $\pm$ 9,7
ИЛ-1 β	12	6	50	8,7 $\pm$ 2,4	4	4	100	102,3 $\pm$ 20,4
ИЛ-2	12	10	83,3	21,8 $\pm$ 9,0	4	1	25	207,5
ИЛ-4	7	5	71,4	4,2 $\pm$ 0,7	4	2	50	79,4 $\pm$ 51,7
ИЛ-6	7	6	85,7	11,8 $\pm$ 3,7	4	4	100	30,1 $\pm$ 16,0
ИЛ-8	8	7	87,5	45,1 $\pm$ 28,2	4	4	100	2553,0 $\pm$ 779,9
ИЛ-10	7	3	42,9	25,6 $\pm$ 19,3	4	2	50	44,9 $\pm$ 22,3
ИФН- γ	9	5	55,6	7,1 $\pm$ 1,6	—	—	—	—

Таблица 2. Содержание цитокинов в сыворотке крови у детей с различной активностью увеита на фоне применения ингибиторов ФНО- α

Цитокин	Активность увеита	Число проб	Частота выявления		Уровни, пг/мл	
			абс.	%	в среднем	интервал
ФНО- α	Активный	51	22	43,1*	5,8 $\pm$ 1,3	2,2–37,7
	Ремиссия	32	23	71,9*	6,4 $\pm$ 1,0	2,2–20,8
ИЛ-1 β	Активный	40	15	37,5	10,3 $\pm$ 2,9	1,3–27,5
	Ремиссия	26	10	38,5	45,6 $\pm$ 29,8	1,3–308,6
ИЛ-2	Активный	45	29	64,4	18,4 $\pm$ 3,9	3,2–93,5
	Ремиссия	24	15	62,5	21,2 $\pm$ 4,4	3,2–38,5
ИЛ-4	Активный	34	27	79,4	6,8 $\pm$ 3,2	0,7–88
	Ремиссия	25	23	88,5	10,9 $\pm$ 5,3	0,5–122
ИЛ-6	Активный	37	26	70,3*	15,2 $\pm$ 5,1	0,9–102,1
	Ремиссия	25	23	92*	26,8 $\pm$ 11,7	2,0–241,2
ИЛ-8	Активный	29	29	100	119,7 $\pm$ 38,5	2,1–941,1
	Ремиссия	23	23	100	94,5 $\pm$ 43,7	3,0–798,6
ИЛ-10	Активный	30	15	50*	22,4 $\pm$ 6,2	1,7–94,8
	Ремиссия	19	15	78,9*	29,8 $\pm$ 7,2	2,8–99,5
ИФН- γ	Активный	30	16	53,3	12,1 $\pm$ 1,2	2,4–20
	Ремиссия	18	10	55,6	10,8 $\pm$ 3,2	4,4–36,8

Примечание. * — различия в частоте выявления цитокина в активной фазе и в ремиссии увеита статистически достоверны ($p < 0,05$). Ремиссией считали отсутствие клинических признаков активного увеита на фоне проводимой терапии.

Таблица 3. Содержание цитокинов в слезной жидкости у детей с различной активностью увеита на фоне применения ингибиторов ФНО- α

Цитокин	Активность увеита	Число проб	Частота выявления		Уровни, пг/мл	
			абс.	%	в среднем	интервал
ФНО- α	Активный	31	16	51,6*	67,8 $\pm$ 15,5	2,5–250,1
	Ремиссия	24	19	79,2*	85,2 $\pm$ 36,4	2,2–638,4
ИЛ-1 β	Активный	20	17	85	346,5 $\pm$ 73,3	41,4–1115,9
	Ремиссия	16	11	68,8	345,8 $\pm$ 108,5	1,6–979,4
ИЛ-2	Активный	15	13	86,7	412,3 $\pm$ 97,4	117,7–1416,8
	Ремиссия	13	10	76,9	676,3 $\pm$ 245,7	6,75–2685
ИЛ-4	Активный	15	13	86,7	206,3 $\pm$ 19,8	112,8–328,2
	Ремиссия	11	10	90,9	258,0 $\pm$ 60,9	25,2–525,1
ИЛ-6	Активный	17	14	82,4	26,6 $\pm$ 5,9	4,3–69,7
	Ремиссия	11	9	81,8	44,1 $\pm$ 16,8	1,4–167,3
ИЛ-8	Активный	17	17	100	845,7 $\pm$ 197,3	94,6–3141,4
	Ремиссия	12	12	100	684,8 $\pm$ 159,2	161,8–1695,3
ИЛ-10	Активный	15	12	80	54,3 $\pm$ 23,0	2,3–300
	Ремиссия	11	8	72,2	143,2 $\pm$ 57,2	6,3–524,2
ИФН- γ	Активный	16	9	56,3	107,9 $\pm$ 45,7	6,1–456,2
	Ремиссия	17	13	76,5	396,4 $\pm$ 146,8	21,2–1502

Примечание. * — различия в частоте выявления цитокина в активной фазе и в ремиссии увеита статистически достоверны ($p < 0,05$).

процесс отмечался в 66,7 % из 12 наблюдений, только в СЖ — в 46,2 % из 13, в обеих тест-пробах — в 47,1 % из 17, что подтверждает полученные нами ранее данные о негативном влиянии на течение увеита полного подавления секреции ФНО- α в СК и СЖ.

Исследование других патогенетически значимых «провоспалительных» цитокинов показало, что на фоне применения ингибиторов ФНО- α отмечалась тенденция к снижению частоты выявления ИЛ-1 β (основного синергиста ФНО- α) в СК и СЖ, ИЛ-6 (также синергиста ФНО- α и ИЛ-1 β) — в СЖ и менее заметно в СК. При этом, как и ФНО- α , ИЛ-6 выявлялся достоверно чаще при достижении ремиссии, чем при сохранении активности увеита, что может свидетельствовать о нежелательности полного подавления секреции цитокина или отражает двойственный механизм его действия (про- или противовоспалительный в зависимости от концентрации). Параллельно наблюдалась тенденция к уменьшению частоты обнаружения ИЛ-2 (важнейшего иммуномедиатора, продуцируемого активированными Т-лимфоцитами) в СК. Кроме того, выявлена тенденция к превышению уровней ИЛ-1 β (в СК), ИЛ-6 (в СЖ и СК), ИЛ-2 и ИФН- γ (в СЖ) в период ремиссии увеита по сравнению с активным воспалительным процессом. В целом это соответствовало направленности сдвигов самого ФНО- α .

Одновременно антиФНО-терапия оказала опосредованное положительное влияние на противовоспалительные цитокины. На фоне эффективного лечения была достоверно ($p < 0,05$) выше частота обнаружения ИЛ-10 (основного антагониста ФНО- α) в СК и отмечена тенденция к повышению его уровней в обеих тест-пробах (СК и СЖ). Аналогичные изменения прослежены и со стороны другого противовоспалительного цитокина — ИЛ-4.

Вместе с тем на фоне антиФНО-терапии отмечалась тенденция к повышению системной (СК) выработки ИЛ-8 (ключевого хемотаксического фактора), как по частоте, так и по уровню, причем наиболее заметно — у больных с активными увеитами. У последних отмечена также тенденция к увеличению уровней этого цитокина в СЖ. Полагаем, что такой сдвиг является патогенетически неблагоприятным и должен учитываться при мониторинге больных в условиях антиФНО-терапии.

Таким образом, полученные данные показали, что, несмотря на селективную направленность действия, системное применение ингибиторов ФНО- α приводит к опосредованным сдвигам в общем цитокиновом статусе, более или менее выраженным в зависимости от конкретного цитокина и исследуемой тест-пробы. Преимущественно это проявляется ослаблением провоспалительного звена в СК (собственно ФНО- α , а также ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6) и усилением противовоспалительного (ИЛ-10, ИЛ-4), что, очевидно, благоприятно для эффективного лечения как системного заболевания, так и увеита.

Вместе с тем антиФНО-терапия может сопровождаться, вследствие сложных сетевых взаимодействий, и нежелательными сдвигами в цитокиновом статусе, такими, например, как усиление хемотаксических реакций (судя по ИЛ-8), или оказаться избыточной, приводя к полному подавлению (по результатам исследования СК и СЖ) выработки ФНО- α , что, по нашим наблюдениям, не является оптимальным в плане купирования увеита.

Исходя из результатов нашего исследования, считаем, что при оценке эффективности лечения и решении вопроса о коррекции терапии у детей с неинфекционными увеитами, находящихся на лечении ингибиторами ФНО- α , целесообразно проведение иммунологического мониторинга с определением содержания в СК и в СЖ не только ФНО- α , но и целого ряда других цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10), влияющих на течение воспалительного процесса в глазу. Это может помочь как при расшифровке случаев неэффективности антиФНО-терапии, так и при своевременном определении ее обоснованности при лечении увеита, учитывая, что результаты обследования больных до применения блокаторов ФНО- α могут указывать на наличие показаний к коррекции терапии путем назначения препарата (препаратов) другого механизма действия.

Так, при стойком отсутствии ФНО- α в СК и/или в СЖ назначение антагонистов ФНО- α представляется нецелесообразным. Отсутствие у пациента с активным увеитом на фоне антиФНО-терапии определяемых уровней ФНО- α в СК и/или СЖ может свидетельствовать о его избыточном подавлении и служит показанием к коррекции лечения, возможно, путем уменьшения дозы или замены препарата, что должно быть предметом дальнейшего изучения. К неблагоприятным иммунологическим сдвигам на фоне антиФНО-терапии, требующим тщательного клинического мониторинга у пациентов с ремиссией увеита или усиления противовоспалительного лечения при наличии его активности, относится повышение в СК уровня ИЛ-8, ИЛ-6, а также снижение концентрации ИЛ-2, ИЛ-4 или ИЛ-10.

ВЫВОДЫ

1. Системная антиФНО-терапия оказывает влияние не только на ФНО- α , но и опосредованно на другие показатели общего цитокинового статуса на системном и местном уровне преимущественно в направлении ослабления провоспалительного и усиления противовоспалительного звена.

2. При решении вопроса о назначении блокаторов ФНО- α детям с неинфекционными увеитами целесообразно тестирование СК и СЖ для определения уровней как самого ФНО- α , так и других патогенетически значимых цитокинов с последующим иммуномониторингом для уточнения показаний к применению антиФНО-терапии и коррекции лечения.

Литература

1. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая и иммуносупрессивная терапия. Тверь: ООО «Издательство "Триада"»; 2004.
2. Kruh J., Foster C.S. The philosophy of treatment of uveitis: past, present and future. Dev. Ophthalmol. 2012; 51: 1–6.
3. Михельс М., Никушина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. Научно-практич. ревматология. 2011; 1: 78–93.
4. Kotaniemi K., Säilä H., Kautiainen H. Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Clinical Ophthalmology. 2011; 5: 1425–9.
5. Magli A., Forte R., Navarro P. et al. Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013; 251 (6): 1601–6.
6. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Старикова А.В., Любимова Н.В. Результаты и перспективы применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении эндогенных увеитов у детей. Российский офтальмологический журнал. 2012; 2: 39–44.
7. Simonini G., Zannin M.E., Caputo R. et al. Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis. Rheumatology (Oxford). 2008; 47 (10): 1510–4.
8. Tynjälä P., Kotaniemi K., Linahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. Rheumatology. 2008; 47: 339–44.
9. Zannin M.E., Birolo C., Gerloni V.M. et al. Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry. J. Rheumatol. 2013; 40 (1): 74–9.
10. Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Слепова О.С. и др. Влияние ингибиторов фактора некроза опухоли альфа на течение ревматоидных увеитов и динамику иммунологических показателей. Российская педиатрическая офтальмология. 2012; 2: 11–4.
11. Sack R.A., Conradi L., Krumholz D. et al. Membrane array characterization of 80 chemokines, cytokines, and growth factors in open- and closed-eye tears: angiogenin and other defense system constituents. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46 (4): 1228–38.
12. Слепова О.С. Патогенетическая роль цитокинов при различных заболеваниях глаз как основа для прогнозирования и выбора тактики иммунокорригирующего лечения. Российский офтальмологический журнал. 2008; 4: 36–42.

The impact of tumor necrosis factor alpha- α blockers on the indicators of the total cytokine secretion in children with non-infectious uveitis

L.A. Katargina, O.S. Slepova, E.V. Denisova, A.V. Starikova, N.V. Ljubimova, N.A. Osipova, M.S. Petrovskaya

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
deale_2006@inbox.ru

Pro- and antiinflammatory cytokine content levels were investigated in 118 blood serum (BS) and 83 tear (T) samples obtained from the affected eyes of 52 children with uveitis (of these, 50 were associated with juvenile idiopathic arthritis, and 2 with Behcet's disease) before and during therapy with tumor necrosis factor alpha (TNF- α) blockers (Adalimumab or Infliximab). Before anti-TNF therapy, patients with active uveitis revealed a noticeably higher incidence of a number of proinflammatory cytokines: interleukin (IL)-2, IL-6, IL-8 and IL-1 β (in BS and/or T) and their levels than TNF- α . During the treatment, TNF- α was detected more often in patients who achieved remission than those with persistent inflammation (in BS 71.9 and 43.1 %, respectively; in T, 79.2 and 51.6 % respectively, $p < 0.05$). Conversely, if the inflammatory process persisted, the negative results were detected more often. At the same time, we observed a downward tendency in the frequency of detection of IL-1 β , IL-6, IL-2 (in BS and/or T). The levels of IL-1 β , IL-6, IL-2 and interferon gamma (IFN- γ) (in BS and/or T) tended to be higher in patients with remission comparing with those with active uveitis. In parallel, the incidence and levels of IL-10 and IL-4 showed growth, more prominent in patients whose treatment was effective. It must however be noted that an upcoming trend in systemic production of IL-8 could be observed, more prominent in children with active uveitis. The obtained results show that systemic anti-TNF α treatment has effect not only on TNF- α , but also on other systemic and local basic cytokine secretion, primarily promoting a decrease in the proinflammatory mediators and an increase in antiinflammatory mediators. When deciding whether TNF- α inhibitors should be prescribed, BS and T must be tested for the levels of TNF- α and the basic pathogenetically significant cytokines, with subsequent immune monitoring in order to define more precisely the presence of indications to anti-TNF therapy and treatment adjustment.

Keywords: uveitis, children, cytokines, tumor necrosis factor alpha blockers, juvenile idiopathic arthritis, Behcet's disease.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:25–30

References

1. *Katargina L.A., Arkhipova L.T.* Uveitis: pathogenic and immunosuppressive therapy. Tver': OOO "Izdatel'stvo "Triada"; 2004. (In Russian).
2. *Kruh J., Foster C.S.* The philosophy of treatment of uveitis: past, present and future. *Dev. Ophthalmol.* 2012; 51: 1–6.
3. *Mikhel's M., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Salugina S.O.* Genetically engineered biological therapy of juvenile arthritis. *Nauchno-praktich. Revmatologiya.* 2011; 1: 78–93. (In Russian).
4. *Kotaniemi K., Säilä H., Kautiainen H.* Long-term efficacy of adalimumab in the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Ophthalmology.* 2011; 5: 1425–9.
5. *Magli A., Forte R., Navarro P. et al.* Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251 (6): 1601–6.
6. *Neroev V.V., Katargina L.A., Denisova E.V., Starikova A.V., Lyubimova N.V.* Outcomes and prospects of genetic engineering biological agents in the treatment of pediatric uveitis. *Russian Ophthalmological Journal.* 2012; 2: 39–44. (In Russian).
7. *Simonini G., Zannin M.E., Caputo R. et al.* Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47 (10): 1510–4.
8. *Tynjälä P., Kotaniemi K., Linahl P. et al.* Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology.* 2008; 47: 339–44.
9. *Zannin M.E., Birolo C., Gerloni V.M. et al.* Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year follow up data from the Italian Registry. *J. Rheumatol.* 2013; 40 (1): 74–9.
10. *Katargina L.A., Denisova E.V., Slepova O.S. et al.* Effect of inhibitors of tumor necrosis factor-alpha on a course of rheumatoid uveitis and dynamics of immunological parameters. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2012; 2: 11–4. (In Russian).
11. *Sack R.A., Conradi L., Krumholz D. et al.* Membrane array characterization of 80 chemokines, cytokines, and growth factors in open- and closed-eye tears: angiogenin and other defense system constituents. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46 (4):1228–38.
12. *Slepova O.S.* The pathogenetic role of cytokines in various eye diseases as a basis for prognostication and the choice of immune correction tectics. *Russian Ophthalmological Journal.* 2008; 3: 36–42. (In Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России E-mail: deale_2006@inbox.ru



ПРОНИКНОВЕНИЕ, КОТОРОГО
БОЯТСЯ ВОЗБУДИТЕЛИ



Вигамокс®
(моксифлоксацин 0,5%, глазные капли)

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Alcon®

© 2014 Novartis Июнь 2014 RUS14VIG006

Регистрационное удостоверение №ЛСР- 003706/10 от 04.05.2010

Современные подходы к терапии вирусных и невирусных конъюнктивитов

С.А. Кочергин¹, Г.М. Чернакова^{1, 2}, Е.А. Клещева^{1, 2}, Т.Б. Семенова²

¹ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

² ООО «Герпетический центр» Российской академии медико-технических наук, Москва

Обследовано 25 пациентов (30 глаз) с воспалением слизистой оболочки глаз, из них 8 — с острой формой заболевания (группа А), 9 — с хронической вялотекущей формой (группа Б) и 8 — с хроническим рецидивирующим процессом (группа В). Всем пациентам проводили микробиологическое (бактериологический посев) и вирусологическое (полимеразная цепная реакция) исследования конъюнктивального соскоба. Оценивая полученные результаты, можно обратить внимание на то, что во всех трех группах выявляли микс-инфекцию (вирус + бактерия). Персистенция энтеровируса в клетках конъюнктивы после проведенной терапии, возможно, обуславливает более длительное сохранение симптомов воспаления слизистой оболочки. Микробиологический посев был положительным более чем в половине случаев во всех трех группах. Снижение интенсивности клинических симптомов воспаления конъюнктивы на фоне проводимой терапии и высокая чувствительность микроорганизмов, обнаруженных в конъюнктивальном соскобе пациентов, к препарату Л-ОПТИК Ромфарм (Ромфарм) в нашем исследовании позволяют рекомендовать его в качестве препарата выбора в комплексном лечении острых и хронических конъюнктивитов различной этиологии.

Ключевые слова: конъюнктивит, бактериологический посев, аденовирус, энтеровирус, левофлоксацин.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:32–39

Воспалительные заболевания глаз вирусной, бактериальной, грибковой, паразитарной и смешанной этиологии имеют широкое распространение и являются серьезной медико-социальной проблемой [1, 2]. Значительное число обратившихся к офтальмологу по поводу инфекционных заболеваний конъюнктивы и роговицы — это пациенты молодого, трудоспособного возраста, выраженность же патологического процесса нередко служит причиной снижения работоспособности и вынужденной смены профессии [3, 4]. Наиболее распространенными вирусными агентами, вызывающими поражения органа зрения хронического и рецидивирующего течения, остаются аденовирус (АДВ), вирус простого герпеса (ВПГ), а также их сочетание [1, 5, 6]. По данным литературы, в последние годы возросло количество поражений слизистой оболочки глаз, связанных с энтеровирусами [7–9]. Благодаря современным методам исследования появилась возможность определить роль энтеровирусов в формировании воспалительных процессов (в том числе офтальмоинфекций) и возникновении соматической патологии [7]. Известно, что различные серотипы энтеровирусов могут

вызывать сходную клиническую симптоматику, при этом каждый из серотипов энтеровируса человека способен вызвать разные клинические проявления инфекции: от тяжелых до легких и бессимптомных форм [7, 8]. Ведущая роль в развитии поражений глаз принадлежит энтеровирусам серотипов 70 (EV D), ЕСНО 11, 19 (EV B), проявляющихся в виде геморрагического конъюнктивита, увеита, хориоретинита [7, 9, 10].

По данным отечественных и зарубежных исследователей, наиболее часто высеваемые микроорганизмы при бактериальных конъюнктивитах — коагулазонегативные стафилококки: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Pneumococcus*, *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae* [1, 11–14]. Согласно исследованиям, проведенным И.Н. Околовым и соавт. [15], основные микроорганизмы, выделенные при бактериальной инфекции глаз, — также коагулазонегативные стафилококки. Были обследованы пациенты с острым и хроническим конъюнктивитами. Для исследования авторы использовали отделяемое из конъюнктивальной полости. Результаты показали,

что среди обнаруженных грамположительных кокков доля коагулазонегативных стафилококков составила более 75 % [15].

Наиболее частой причиной грибковых поражений глаз являются представители рода *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* [16, 17]. Участвовавшие случаи офтальмоинфекции грибковой природы связаны, возможно, с длительным и необоснованным применением кортикостероидов и/или антибиотиков. Искусственное подавление нормальной микрофлоры слизистой оболочки глаз, служащей своего рода защитным барьером, вызывает активизацию грибковой флоры, которая приобретает патогенные свойства [18].

В последнее время число больных с инфекцией переднего отрезка глаз увеличивается, при этом доля поражений, обусловленных микс-инфекциями, растет и приобретает характер рецидивирующего хронического процесса [19]. По-видимому, ситуация связана не только с отсутствием скрининговых методик диагностики инфекционных поражений глаз, но и нередко с отсутствием возможности лабораторной диагностики как таковой на уровне поликлинического звена, безусловно, основной структуры, выполняющей обязанности по лечению таких пациентов, и, как следствие, отсутствием этиологически ориентированной терапии [20]. В последние годы многими исследователями подчеркивается рост числа устойчивых к терапии форм возбудителей глазных инфекций, поэтому правильный выбор противомикробного препарата есть основа успешного лечения.

В связи с вышесказанным **ЦЕЛЬ** нашего исследования — определить эффективность противомикробной и противовирусной терапии острых и хронических форм конъюнктивитов различной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ клинических и лабораторных данных 25 пациентов (30 глаз) в возрасте от 28 до 81 года: 16 женщин (56,7 %) и 9 мужчин (43,3 %) в возрасте $48,3 \pm 15,4$ года, обратившихся в отделение неотложной помощи Московской офтальмологической клинической больницы (филиал № 1 больницы им. С.П. Боткина) и в городскую поликлинику № 33 ЮЗАО (филиал № 1 ДКЦ № 1, Москва).

Пациенты были разделены на три группы: группа А (8 человек, 10 глаз) — острое течение конъюнктивита, группа Б (9 человек, 10 глаз) — пациенты с хроническим вялотекущим конъюнктивитом давностью 3 и более мес., группа В (8 человек, 10 глаз) — пациенты с рецидивирующим течением конъюнктивита, протекающего с периодами обострений и ремиссий.

Всем пациентам было назначено комплексное лечение, включающее антибактериальный препарат Л-ОПТИК Ромфарм кратностью 4 раза в день в первую неделю заболевания (в дальнейшем, при

стихании воспалительного процесса, количество инстилляций снижали до 2–3 раз в сутки), а также противовирусные инстилляционные (полирибонуклеотидный комплекс, альфа-2b-интерферон). Кратность назначения препаратов данной группы у пациентов с острым течением аденовирусной инфекции глаз составляла 6–8 раз в день, по мере снижения интенсивности симптомов воспаления конъюнктивы кратность инстилляций уменьшали до 3–4 раз в день. Схема лечения противовирусными препаратами пациентов с хронической формой течения инфекции была несколько иной: с 1-го по 7-й день заболевания кратность назначения составляла 3–4 раза в день с последующим снижением количества инстилляций до 2–3 раз в день по мере уменьшения клинических симптомов. В качестве противовоспалительной терапии назначали нестероидное противовоспалительное средство (индометацин): в остром периоде — 4 раза в день, затем, при снижении интенсивности симптомов, 2–3 раза в день.

Пациенты приглашались на осмотр в среднем один раз в неделю, если не требовалось чаще. Ко второму визиту (7-й день заболевания) у всех больных наблюдалась существенная редукция клинической картины и отчетливая тенденция к выздоровлению.

Офтальмологическое обследование включало визометрию, пальпаторное определение внутриглазного давления, биомикроскопию, офтальмоскопию для исключения острых патологических изменений сетчатки.

Всем пациентам проводили вирусологическое исследование конъюнктивального соскоба на наличие ДНК аденовирусов и РНК энтеровирусов методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-ПЦР). Данный метод позволяет получать результаты в более короткие сроки и не требует специально оборудованной лаборатории за счет отсутствия стадии электрофореза в процессе проведения исследования.

Во всех случаях проводили микробиологическое исследование. Полученные результаты оценивались не только по наличию или отсутствию микроорганизма в соскобе, но и по количеству КОЕ/мл (колониеобразующих единиц). Колониеобразующая единица — одна живая микробная клетка, из которой вырастает колония. Подсчет КОЕ теоретически позволяет определить концентрацию (количество) микроорганизмов в единице объема. Нормальные значения бактериального посева со слизистой глаза для всех представителей микрофлоры составляет до 10 КОЕ/мл включительно. Следует отметить, что проведение микробиологического исследования было необходимо для дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной этиологии конъюнктивита, учитывая стертый характер течения хронической инфекции.

Материалом для анализа во всех случаях служили клетки конъюнктивального соскоба. Забор материала, микробиологическое и вирусологическое

исследования проводили у всех пациентов дважды (при первичном обращении и на 7-й день наблюдения). Кроме того, всем пациентам проводили исследование ресниц на наличие паразитарной инфекции — демодекса.

Статистическая обработка результатов была произведена при помощи пакета SPSS Statistics 20.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические наблюдения, проводимые во всех группах, позволили оценивать интенсивность следующих симптомов (от отсутствия таковых до высокой степени проявления): отека век, слезотечения, отека и гиперемии конъюнктивы, наличия фолликулов конъюнктивы (табл. 1). Другие проявления заболевания, такие как петехиальные кровоизлияния, поверхностные инфильтраты роговицы, лимфоаденопатия, нарушение сна, головная боль, ринит, фарингит, оценивались по наличию или отсутствию признака (табл. 2). Данное разделение симптомов по степени выраженности проводилось для оценки тяжести течения инфекционного процесса и дальнейшей статистической обработки результатов и было использовано в 1997 г. D. Palay, J. Krachmer для дифференциальной диагностики конъюнктивитов [21].

Все пациенты группы А ($n = 8$) в первый день обращения (первый визит) предъявляли жалобы на покраснение глаз, слезотечение, ощущение засоренности глаза и дискомфорта. В большинстве случаев у пациентов наблюдались явления общей интоксикации: субфебрилитет, головная боль, лимфоаденопатия (табл. 2). Больные обращались в сроки от 1-го до 4-го дня от начала появления первых симптомов.

У 100 % пациентов имел место отек век, при этом в 30 % случаев его интенсивность была средней степени выраженности, а в 70 % — высокой. У всех пациентов группы А отмечалась гиперемия конъюнктивы, как правило, высокой и средней степени выраженности (90 и 10 % соответственно). Определялось наличие отделяемого слизисто-гнойного характера в 100 % случаев. Множественные фолликулы обнаруживались главным образом на пальпебральной конъюнктиве и в нижней переходной складке в виде поверхностных розовых просовидных образований у всех пациентов (рис. 1).

Точечные кровоизлияния в слизистую век наблюдались у 100 % пациентов. У 2 больных мы наблюдали пленчатые мембраны, выстилающие тарзальную конъюнктиву верхнего и нижнего века. У 20 % обследуемых в периферической и

Таблица 1. Интенсивность клинических симптомов при различных формах течения конъюнктивита

Симптом	Степень выраженности симптома		
	низкая (1 балл)	средняя (2 балла)	высокая (3 балла)
Отек век	Небольшая припухлость краев век	Припухлость краев век и сглаженность пальпебральной складки	Хемоз век
Светобоязнь	Незначительное смыкание век при ярком освещении	Полное смыкание век при ярком освещении	Выраженный блефароспазм, невозможность самостоятельно открыть веки
Слезотечение	Эпизодическое в течение дня	Значительные проявления, эпизодически в течение дня	Постоянное в течение дня
Отек конъюнктивы	Отек пальпебральной конъюнктивы	Отек пальпебральной конъюнктивы, слезного мясца, полулунной складки, незначительный отек бульбарной конъюнктивы	Выраженный хемоз конъюнктивы
Гиперемия конъюнктивы	Незначительная инфекция пальпебральной и бульбарной конъюнктивы («розовый» глаз)	Насыщенный розовый цвет бульбарной и пальпебральной конъюнктивы («красный» глаз)	Выраженный красный цвет бульбарной и пальпебральной конъюнктивы («алый», «пылающий» глаз)
Фолликулы конъюнктивы	Единичные фолликулы	Количество фолликулов — от 10 до 20	Множественные фолликулы (несколько десятков)

Таблица 2. Частота клинических симптомов (%) в исследуемых группах пациентов до начала терапии и на 7-й день лечения

Симптом	Группа А		Группа Б		Группа В	
	до начала терапии	7-й день терапии	до начала терапии	7-й день терапии	до начала терапии	7-й день терапии
Петехии	100	40	30	10	40	10
Инфильтраты роговицы	20	20	0	0	30	30
Отделяемое конъюнктивы	100	20	40	0	30	0
Лимфоаденопатия	20	10	0	0	0	0
Головная боль	60	0	0	0	0	0
Ринит	90	80	10	0	40	10
Фарингит	60	0	0	0	0	0

парацентральной областях роговицы при окрашивании 2 % раствором флюоресцеина хорошо визуализировались эпителиальные точечные дефекты размером до 1 мм в количестве от 3 до 10 (см. табл. 2).

У 90 % больных выявлено поражение верхних дыхательных путей (ринит, фарингит). В ряде случаев воспалению верхних дыхательных путей предшествовало поражение глаз (25 %), но у большинства пациентов обе патологии развивались одновременно (см. табл. 2).

К 7-му дню болезни (2-й визит) явления острого воспаления уменьшились и соответствовали 1–2 баллам интенсивности (рис. 2). Отмечался отек век, однако, в отличие от первого визита, интенсивность симптома снизилась и соответствовала в большом количестве случаев — у 40 % пациентов — средней степени выраженности. Конъюнктивальная инъекция у 80 % пациентов уменьшилась и находилась на уровне низкой и средней степени интенсивности по сравнению с первым визитом, когда выраженность данного симптома соответствовала высокой степени (см. табл. 2).

Сохраняющиеся на 7-й день терапии случаи петехиальных кровоизлияний на конъюнктиве (40 %) и инфильтраты роговицы (20 %) связаны, возможно, с цитопатическим воздействием на эпителиальные клетки патогена вирусного происхождения.

У всех пациентов групп Б и В отмечался перенесенный в анамнезе острый конъюнктивит (в сроки от 3 и более мес. до включения в настоящее исследование). Все обследуемые этой группы при первичном обращении предъявляли жалобы на небольшой

дискомфорт и незначительное чувство инородного тела в области пораженных глаз, а также на наличие скудного слизистого отделяемого. Интенсивность симптомов воспаления в большинстве случаев (75 %) в обеих группах была на уровне слабой и средней степени.

Хроническое течение инфекции в указанных двух группах было различным. В группе Б ($n = 9$) наблюдался хронический вялотекущий конъюнктивит, а в группе В ($n = 8$) — рецидивирующее течение конъюнктивита (с эпизодами выраженных обострений и ремиссий). Клинические проявления в группах несколько отличались (рис. 3, 4). При первом визите в группе с хроническим рецидивирующим течением (группа В) частота воспалительных явлений преобладала (рис. 4). Так, отек век, отек и гиперемия конъюнктивы и наличие фолликулов встречались у большинства пациентов этой группы и носили средневывраженный характер. В то же время в группе с хроническим вялотекущим конъюнктивитом (группа Б) симптомы проявлялись с низкой степенью интенсивности: отек век наблюдался у 60 % пациентов, отек конъюнктивы — у 50 %, гиперемия — у 60 % и фолликулы — в 30 % случаев (рис. 3). Петехиальные конъюнктивальные кровоизлияния в группе с рецидивирующим течением конъюнктивита мы находили у 30 % пациентов, в отличие от пациентов группы Б, где петехии не обнаруживались. При первом визите конъюнктивальное отделяемое встречается в обеих группах с равной частотой (30 и 70 % случаев соответственно). Симптомы общей интоксикации в группе с вялотекущим конъюнктивитом (группа Б)

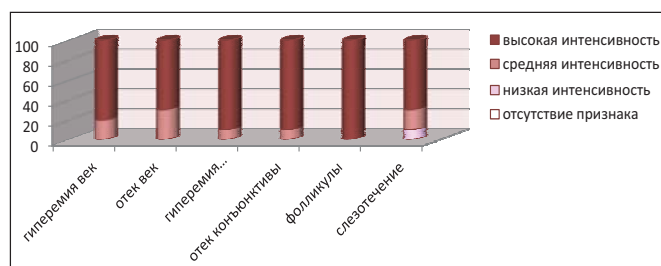


Рис. 1. Интенсивность клинических симптомов в группе с острым течением конъюнктивита (группа А) до начала лечения.

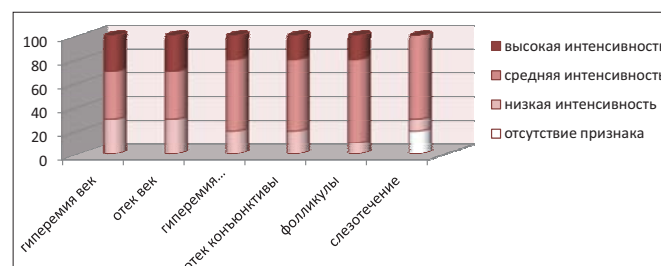


Рис. 2. Интенсивность клинических симптомов в группе с острым течением конъюнктивита (группа А) через неделю от начала лечения.

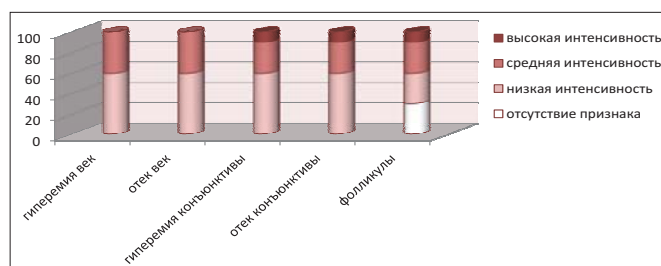


Рис. 3. Интенсивность клинических симптомов в группе с хроническим вялотекущим течением конъюнктивита (группа Б) до начала лечения.

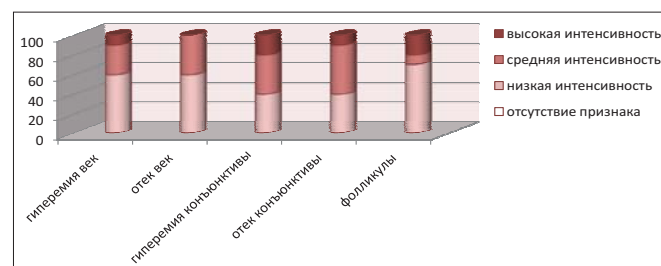


Рис. 4. Интенсивность клинических симптомов в группе с хроническим рецидивирующим течением конъюнктивита (группа В) до начала лечения.

не встречались, а в группе В наблюдались у 40 % пациентов (см. табл. 2).

При повторном осмотре (7-й день) фиксировалась положительная динамика в обеих группах с хроническим течением инфекции (рис. 5, 6). Симптомы воспалительного процесса либо отсутствовали, либо их интенсивность была низкой. У большинства пациентов группы Б и В мы наблюдали отсутствие гиперемии слизистой оболочки глаз. Петехиальные кровоизлияния конъюнктивы встречались в 10 % случаев в обеих группах, что так же, как и в группе с острым течением, связано с цитопатическим эффектом возможной вирусной составляющей воспаления. Кроме того, в группе В у 30 % пациентов сохранялись корнеальные монетовидные инфильтраты, не прокрашивающиеся флюоресцеином и представляющие собой в большей степени остаточное явление перенесенного ранее эпизода острого конъюнктивита. Признаки общей интоксикации при повторном визите отсутствовали практически у всех пациентов как группы Б, так и группы В (см. табл. 2).

Бактериологический посев у пациентов группы А был положительным при первом визите в 60 % случаев. В динамике заболевания процент высеваемости микрофлоры снижался (доля пациентов с положительным бактериологическим посевом составила 10 %), что связано с использованием антимикробного препарата Л-ОПТИК Ромфарм в комплексном лечении инфекционного конъюнктивита (рис. 7, 8). Кроме того, в небольшом количестве случаев во время первого визита микробиологическое исследование выявляло смешанный характер

микрофлоры конъюнктивы (33,3 %). Наиболее часто в нашем исследовании в группе А обнаруживался *Staphylococcus epidermidis* (30 %), являющийся, по данным литературы, представителем нормальной микрофлоры конъюнктивы. Реже встречались *Moraxella*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* и *Dermobacter* (по 10 %) — представители условно-патогенной флоры, способные вызывать различные заболевания преимущественно у людей со сниженной иммунологической реактивностью. Однако во всех случаях положительного бактериального посева количество КОЕ/мл превышало нормальные значения (свыше 10 КОЕ/мл), что, возможно, было связано с некоторым снижением барьерной функции конъюнктивы и активацией сапрофитной микрофлоры на фоне выраженного воспаления слизистой оболочки глаза.

Проведенное микробиологическое исследование в группах Б и В показало положительный результат бактериального посева в первый день визита у 100 и 50 % пациентов соответственно. При последующем визите доля пациентов с наличием в конъюнктивальном мазке микрофлоры колебалась на уровне 10–20 % (рис. 7, 8).

У пациентов с хроническим вялотекущим конъюнктивитом чаще других высевались такие микроорганизмы, как *Staphylococcus epidermidis* (60 %), *Moraxella* (40 %) и *Corynebacterium* (20 %), другие виды микроорганизмов встречались в редких случаях. В группе с рецидивирующим течением инфекционного процесса наиболее частым представителем высеваемой микрофлоры являлась *Moraxella*

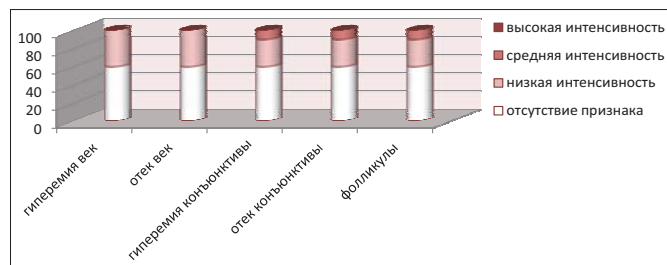


Рис. 5. Интенсивность клинических симптомов в группе с хроническим вялотекущим течением конъюнктивита (группа Б) через неделю от начала терапии.

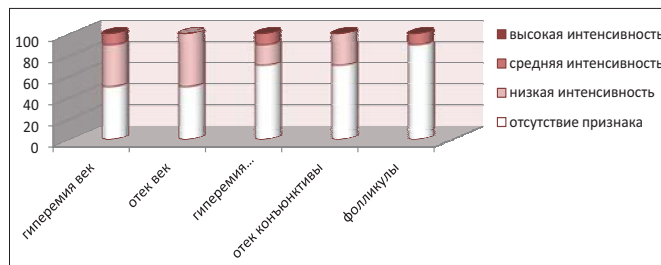


Рис. 6. Интенсивность клинических симптомов в группе с хроническим рецидивирующим течением конъюнктивита (группа В) через неделю от начала терапии.

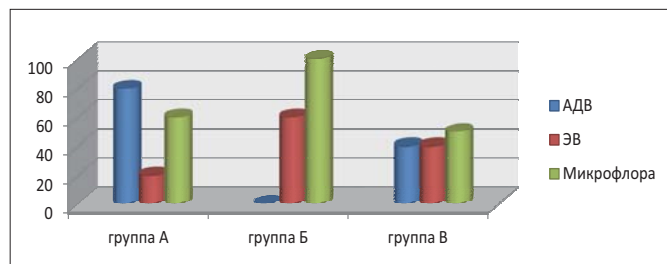


Рис. 7. Количество пациентов (%) с положительными результатами вирусологического и микробиологического исследований конъюнктивального соскоба до начала лечения.

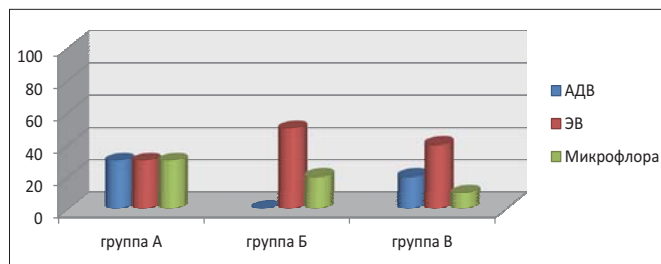


Рис. 8. Количество пациентов (%) с положительными результатами вирусологического и микробиологического исследований конъюнктивального соскоба через неделю от начала терапии.

(40 %) и *Staphylococcus epidermidis* (20 %). Смешанный характер микрофлоры встречался у пациентов группы Б в 30 % случаев. В группе В комплексы микроорганизмов не обнаружены ни в одном случае. Количественное содержание колониеобразующих единиц в мл, так же как и в группе А, превышало нормальные значения (свыше 10 КОЕ/мл), что, по-видимому, можно объяснить снижением барьерных функций конъюнктивы при наличии вирусной составляющей хронической инфекции.

Чувствительность обнаруженной микрофлоры к препарату Л-ОПТИК Ромфарм была высокой и достигала 90–100 %, что позволило нам не корректировать антибактериальную терапию после получения результатов лабораторных анализов. Кроме того, проведенное исследование выявило более низкую чувствительность микрофлоры конъюнктивы к ципрофлоксацину (66,7 %), чем к левофлоксацину (96,7 %) ($p \leq 0,01$).

В процессе оценки результатов лабораторной диагностики конъюнктивального соскоба, взятого при первом визите, выявлено, что вирусологическая и микробиологическая нагрузка у пациентов трех групп была различной. В группе А ДНК аденовируса выявлялась в 80 % случаев, РНК энтеровируса (ЭВ) обнаруживалась у 20 % пациентов, при этом комплекс «аденовирус + энтеровирус» найден у пациентов с более выраженной клинической симптоматикой (высокая интенсивность клинических симптомов и наличие пленчатых мембран на тарзальной конъюнктиве) (см. рис. 7).

В нашем исследовании клинические симптомы острого конъюнктивита соответствовали в большей степени проявлению аденовирусного поражения глаз, однако лабораторная диагностика выявила в 20 % случаев присутствие обоих вирусов («аденовирус + энтеровирус») в конъюнктивальном соскобе. Обращает на себя внимание следующий факт: при визите на 7-й день терапии аденовирус выявлялся в 30 % случаев, а частота обнаружения энтеровируса сохранялась на том же уровне (20 %), что, возможно, свидетельствует о более длительной персистенции данного вируса в клетках конъюнктивы и его резистентности к классической противовирусной терапии (см. рис. 8).

При изучении результатов анализов, указывающих на наличие генетического материала аденовируса и энтеровируса в конъюнктивальном мазке у пациентов группы Б, обращает на себя внимание тот факт, что при 1-м и 2-м визитах ДНК аденовируса не была выявлена ни у одного пациента, тогда как РНК энтеровируса обнаружили в 60 % случаев при первом визите и в 50 % — на 7-й день терапии (рис. 7, 8). Выявление РНК энтеровируса практически с одинаковой частотой как при 1-м, так и при 2-м визите, возможно, указывает на причину длительно сохраняющегося воспаления (в течение нескольких месяцев и даже лет) у пациентов группы Б.

Сходные результаты получены и в группе с хроническим рецидивирующим течением воспалительного процесса конъюнктивы (см. рис. 7, 8). В конъюнктивальном соскобе пациентов группы В РНК энтеровируса выявлялась с одинаковой частотой до начала лечения и на 7-й день терапии (40 %). Паттерн обнаружения ДНК аденовируса был схожим с таковым в группе Б (хронический вялотекущий конъюнктивит): при первом визите положительный результат у 40 % обследуемых, после 7 дней комплексной терапии — у 20 %, что, предположительно, свидетельствует о хронической, длительно существующей аденовирусной и энтеровирусной инфекции слизистой оболочки глаз (см. рис. 7, 8).

Сопутствующая хроническая патология (активный кариес, патология ЛОР-органов) у пациентов с острой формой аденовирусной инфекции глаз выявлена у 50 % пациентов. Кроме того, внеглазная герпес-вирусная инфекция в анамнезе встречалась у 70 % пациентов группы А. Подавляющее число пациентов группы Б и В (> 80 %) имели фоновые хронические заболевания (хронический ринит, активный кариес). Наличие часто рецидивирующей (2 и более раз в год) герпес-вирусной инфекции отмечали 100 % пациентов групп Б и В с хроническим течением воспалительного процесса конъюнктивы. Кроме того, у подавляющего большинства пациентов всех групп обнаружен активный демодекс (более 6 особей на одной реснице), что, возможно, являлось фактором, способствующим развитию инфекции в группе с острым течением конъюнктивита и поддержанию хронического воспаления в группах Б и В.

ВЫВОДЫ

1. Высокая чувствительность микроорганизмов, обнаруженных в конъюнктивальном соскобе пациентов, к препарату Л-ОПТИК Ромфарм в нашем исследовании позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора в комплексном лечении острых и хронических конъюнктивитов различной этиологии.

2. На фоне проводимой комплексной терапии с применением антибактериального препарата Л-ОПТИК Ромфарм мы наблюдали снижение интенсивности клинических симптомов воспаления конъюнктивы на 7-й день лечения у пациентов всех трех групп, что, возможно, связано с подавлением активности высеваемой патогенной микрофлоры.

3. Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени может быть использован для скрининговой диагностики острого и хронического течения инфекции слизистой оболочки глаз в условиях поликлинических и стационарных лечебных учреждений.

4. Обнаружение коинфекции (бактерии + вирус) у большинства обследуемых нами пациентов позволяет обосновать назначение комплексной

терапии (антибактериальный препарат + противовирусный препарат) в случаях затяжного, хронического течения воспаления слизистой оболочки глаз.

Литература

1. Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности. Российский офтальмологический журнал, 2008; 3: 18–25.
2. Ramesh S., Ramakrishnan R., Bharathi M.J., Amuthan M., Viswanathan S. Prevalence of bacterial pathogens causing ocular infections in South India. Indian J Pathol Microbiol, 2010; 53(2): 281–6.
3. Кириченко И.М. Фармакотерапия инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза. Офтальмологические ведомости, 2012; 4: 63–4.
4. Южаков А.М., Травкин А.Г., Киселева О.А. Статистический анализ глазной заболеваемости и инвалидности по РСФСР. Вестник офтальмологии, 1991; 2: 5–7.
5. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. М.: Медицина; 1994.
6. Сомов Е.Е. Герпетические и эпидемические вирусные кератоконъюнктивиты. СПб; 1996.
7. Демина А.В., Маркович Н.А., Нетесов С.В. Энтеровирусы, часть 1: история открытия, таксономия, строение генома, эпидемиология. Бюллетень Сибирского отделения РАМН, 2008; 1: 92–100.
8. Pallansch M.A., Roos R.P. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Knipe D.N. and Howley P.M., eds. Fields Virology. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 1 (24): 723–75.
9. Takeuchi M., Sakai J., Usui M. Coxsackievirus B4 associated uveoretinitis in an adult. Br J. Ophthalmol, 2003, Apr; 87(4): 501–2.
10. Лашкевич В.А., Королева Г.А., Лукашев А.Н., Денисова Е.В., Катаргина Л.А. Острый энтеровирусный увеит у детей. Вопросы вирусологии, 2005; 50(3): 36–45.
11. Hemavathi U., Sarmah P., Shenoy P. Profile of microbial isolates in ophthalmic infections and antibiotic susceptibility of the bacterial isolates: a study in an eye care hospital, bangalore. J. Clin Diagn Res, 2014, Jan; 8(1): 23–5.
12. Mahajan V.M. Acute bacterial infections of the eye: their etiology and treatment. BMJ, 1983; 67: 191–4.
13. Sharma S. Ocular infections: research in India. Indian J. Med Microbiol, 2010; 28: 91–4.
14. Tesfaye T., Beyene G., Gelaw Y., Bekele S., Saravanan M. Bacterial profile and antimicrobial susceptibility pattern of external ocular infections in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. Am Journ of Infectious Diseases and Microbiology, 2013; 1(1): 13–20.
15. Околов И.Н., Гурченко П.А., Вохмяков А.В. Нормальная микрофлора конъюнктивы у офтальмохирургических пациентов. Офтальмологические ведомости, 2008; 1(3): 18–21.
16. Астахов Ю.С., Скрябина Е.В., Коненкова Я.С. и др. Диагностика и лечение грибковых кератитов. Офтальмологические ведомости, 2013; 6(2): 75–80.
17. Agarwal P.K., Roy P., Das A. et al. Efficacy of topical and systemic itraconazole as a broad-spectrum antifungal agents in mycotic corneal ulcer: a preliminary study. Indian J. Ophthalmol, 2001; 49(3): 173–6.
18. Басинский С.Н., Егоров Е.А. Клинические лекции по офтальмологии. М.: Гэотар Медиа; 2007.
19. Селиванова О.В. Клинический опыт применения препарата «Факровит» при лечении больных бактериальным конъюнктивитом. Украинский морфологический альманах, 2011; 9(1): 24–5.
20. Воронцова Т.Н., Бржеский В.В., Ефимова Е.Л. и др. Микрофлора конъюнктивальной полости и ее чувствительность к антибактериальным препаратам у детей в норме и при некоторых воспалительных заболеваниях глаз. Офтальмологические ведомости, 2010; 3(2): 61–5.
21. Palay D.A., Krachmer J.H. Ophthalmology for the primary care physician. St. Louis, Mosby; 1997.

Modern approaches to the treatment of viral and nonviral conjunctivitis

S.A. Kochergin¹, G.M. Chernakova^{1, 2}, E.A. Kleshcheva^{1, 2}, T.B. Semenova²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, 123995, Moscow, Russian Federation

² Herpetic center of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences, 119192, Moscow, Russian Federation
klelen@mail.ru

We examined 25 patients (30 eyes) with inflammation of the conjunctiva, 8 of them with the acute form of the disease (group A), 9 with chronic indolent form (group B) and 8 with chronic recurrent process (group V). All patients underwent a microbiological (bacteriological culture) and virological (polymerase chain reaction) study of conjunctival scrapings. In all three groups a mixed infection (virus + bacterium) was revealed. The fact that enterovirus persists in conjunctival cells after the treatment may be the reason why symptoms of conjunctivitis stay for a long period. The microbiological culturing was positive in more than half of the cases in all three groups. The relief of clinical symptoms of conjunctival inflammation as a result of the therapy and the high sensitivity of microorganisms found in the conjunctival scrapings of patients to L-OPTIC Rompharm, shows that it can be recommended as the drug of choice in the treatment of acute and chronic conjunctivitis of various etiologies.

Keywords: conjunctivitis, bacteriological culturing, adenovirus, enterovirus, levofloxacin.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:32–9

References

1. *Maychuk Yu.F.* Pharmacotherapy optimization for inflammatory diseases of the eye surface. Russian Ophthalmological Journal, 2008; 3: 18–25. (In Russian).
2. *Ramesh S., Ramakrishnan R., Bharathi M.J., Amuthan M., Viswanathan S.* Prevalence of bacterial pathogens causing ocular infections in South India. Indian J. Pathol Microbiol, 2010; 53(2): 281–6.
3. *Kirichenko I.M.* Pharmacotherapy of infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye. Oftalmologicheskie vedomosti, 2012; 4: 63–4. (In Russian).
4. *Yuzhakov A.M., Travkin A.G., Kiseleva O.A.* Statistical analysis of ocular morbidity and disability in the RSFSR. Vestnik oftalmologii, 1991; 2: 5–7. (In Russian).
5. *Kasparov A.A.* Ophthalmoherpes. Moscow: Medicine; 1994. (In Russian).
6. *Somov E.E.* Herpes virus and epidemic keratoconjunctivitis. St. Petersburg; 1996. (In Russian).
7. *Demina A.V., Markovich N.A., Netesov S.V.* Enteroviruses. Part 1: The history of discovery, taxonomy, genome structure, epidemiology. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2008; 1: 92–100. (In Russian).
8. *Pallansch M.A., Roos R.P.* Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. In: Knipe D.N. and Howley P.M., eds. Fields Virology. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007; 1 (24): 723–75.
9. *Takeuchi M., Sakai J., Usui M.* Coxsackievirus B4 associated uveoretinitis in an adult. Br J. Ophthalmol, 2003, Apr; 87(4): 501–2.
10. *Lashkevich V.A., Koroleva G.A., Lukashev A.N., Denisova E.V., Katargina L.A.* Acute enterovirus uveitis in infants. Voprosy Virusologii. 2005, May-Jun; 50(3): 36–45. (In Russian).
11. *Hemavathi U., Sarmah P., Shenoy P.* Profile of microbial isolates in ophthalmic infections and antibiotic susceptibility of the bacterial isolates: a study in an eye care hospital, bangalore. J. Clin Diagn Res, 2014, Jan; 8(1): 23–5.
12. *Mahajan V.M.* Acute bacterial infections of the eye: their etiology and treatment. BMJ, 1983; 67: 191–4.
13. *Sharma S.* Ocular infections: research in India. Indian J. Med Microbiol, 2010; 28: 91–4.
14. *Tesfaye T., Beyene G., Gelaw Y., Bekele S., Saravanan M.* Bacterial profile and antimicrobial susceptibility pattern of external ocular infections in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. Am Journ of Infectious Diseases and Microbiology, 2013; 1(1): 13–20.
15. *Okolov I.N., Gurchenok P.A., Vokhmjakov A.V.* Normal microflora of the conjunctiva in ophthalmic patients. Oftalmologicheskie vedomosti. 2008; 1(3): 18–21. (In Russian).
16. *Astakhov Yu.S., Skrzjabina E.V., Konenkova Ya.S. et al.* Diagnosis and treatment of fungal keratitis. Oftalmologicheskie vedomosti, 2013; 6(2): 75–80. (In Russian).
17. *Agarwal P.K., Roy P., Das A. et al.* Efficacy of topical and systemic itraconazole as a broad-spectrum antifungal agents in mycotic corneal ulcer: a preliminary study. Indian J. Ophthalmol, 2001; 49(3): 173–6.
18. *Basinsky S.N., Egorov E.A.* Clinical lectures on ophthalmology. Moscow: Goetar Media. 2007. (In Russian).
19. *Selivanova O.V.* Clinical experience of using the drug "Fakovit" in the treatment of patients with bacterial conjunctivitis. Ukrainskij morfologicheskij al'manakh, 2011; 9(1): 24–5. (In Russian).
20. *Vorontsova T.N., Brzhetskij V.V., Efimova E.L. et al.* The microflora of the conjunctival cavity and its sensitivity to antibiotics in healthy children in and in children with certain inflammatory eye diseases. Oftalmologicheskie vedomosti, 2010; 3(2): 61–5. (In Russian).
21. *Palay D.A., Krachmer J.H.* Ophthalmology for the primary care physician. St. Louis, Mosby; 1997.

Адрес для корреспонденции: 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России
E-mail: klelen@mail.ru

Влияние препарата Трайкор на гемодинамику глаза у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации

В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, Е.А. Еремеева, М.В. Рябина, К.А. Рамазанова

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

Обследовано 30 пациентов (60 глаз) с сухой формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД), из них 11 пациентов (22 глаза) с ранней стадией ВМД и 19 пациентов (38 глаз) с промежуточной стадией ВМД. С помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии всем пациентам исследовали максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость кровотока (V_{diast}) и индекс резистентности (RI) в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС) и задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) до лечения и через 6 мес. после приема фенофибрат Трайкор. До лечения у всех пациентов регистрировалось достоверное снижение V_{syst} в ГА, ЗКЦА и увеличение RI в ЗКЦА по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). У пациентов с промежуточной стадией ВМД имело место достоверное снижение V_{syst} и повышение RI в ЦАС по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). После курса лечения трайкором у всех больных ВМД отмечалось достоверное снижение RI в ГА и ЗКЦА и нормализация показателей V_{syst} и V_{diast} в ЗКЦА. Таким образом, применение фенофибрат Трайкор в течение 6 мес. оказывает положительное влияние на гемодинамику глаза у пациентов с сухой формой ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, фенофибрат, гемодинамика глаза, цветовое доплеровское картирование, доплерография.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:40–44

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — одна из основных причин потери зрения среди взрослого населения в развитых странах мира [1, 2]. Социально-медицинская значимость ВМД обусловлена особенностями заболевания: его центральной локализацией, двусторонним характером поражения, значительным и часто необратимым снижением зрения [2–5].

Большое значение в патогенезе ВМД отведено гемодинамическому фактору и первичным сосудистым изменениям хориоидеи, которые способствуют поражению ретинального пигментного эпителия и развитию дегенеративных изменений в центральной зоне. Значительная роль в развитии ВМД принадлежит общим и местным сосудистым заболеваниям, приводящим к ухудшению трофических процессов в глазу [6–14]. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются фактором риска развития

ВМД. Ряд авторов указывают на ухудшение кровотока в магистральных артериях головы при ВМД и взаимосвязь изменений регионарной и церебральной гемодинамики при этой патологии [3, 15]. Имеются сведения о дефиците кровотока в ретинальной и хориоидальной системах у больных ВМД [16–19].

В настоящее время установлено, что развитие ВМД связано с атеросклеротическим поражением сосудов хориокапиллярного слоя глазного яблока [10, 20]. Изменения мембраны Бруха и сосудистой оболочки выявлены у 75 % больных атеросклерозом [21]. В исследовании К. Hruby [22] были обнаружены симптомы системного атеросклероза у 78 % больных с сухой формой ВМД.

В последние годы, благодаря развитию новых неинвазивных ультразвуковых методов исследования, появилась возможность более детально изучать состояние кровотока в сосудах глазного яблока и

магистральных артериях головы. Современным методом диагностики сосудистой патологии глаза является ультразвуковое дуплексное сканирование в режимах цветового доплеровского и энергетического картирования (ЦДК и ЭК) и импульсной доплерографии, позволяющих провести качественную и количественную оценку кровотока в сосудах малого диаметра.

В опубликованных ранее работах представлены результаты исследования глазного кровотока и состояния брахиоцефальных артерий у больных с сухой ВМД [7, 8]. Авторами определено наличие S-образной патологической извитости внутренней сонной артерии (ВСА) у 45,8 % пациентов и C-образной извитости ВСА у 42,5 % пациентов и установлено снижение максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС) и задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). В литературе представлены сведения о целесообразности использования ЦДК и доплерографии сосудов глаза и орбиты для оценки эффективности медикаментозной терапии ВМД [6–9].

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось изучение влияния фенофибрат Трайкор на гемодинамику в сосудах глаза с помощью ультразвуковых доплеровских методов у пациентов с сухой формой ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 30 пациентов (60 глаз) с сухой формой ВМД и дислипидемией в возрасте от 45 до 75 лет (средний возраст $62,5 \pm 8,3$ года), из них 11 пациентов (22 глаза) с ранней стадией ВМД, 19 пациентов (38 глаз) — с промежуточной стадией ВМД. Группу контроля составили 15 добровольцев (30 глаз) того же возраста без патологии сетчатки и сердечно-сосудистых заболеваний.

Критериями исключения из исследования явились: глаукома, другая патология глазного дна и зрительного нерва, сахарный диабет и другие эндокринные нарушения, гипертоническая болезнь II и III стадии, ишемическая болезнь сердца II и III стадии, инсульт или инфаркт в анамнезе.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, фоторегистрацию глазного дна, оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки.

Биохимический анализ крови включал следующие показатели: общий холестерин (ХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА).

Для оценки состояния глазного кровотока применяли ультразвуковое дуплексное сканирование в режимах ЦДК и импульсной доплерографии с использованием многофункционального ультразвукового диагностического прибора VOLUSON 730 Pro (GE Healthcare) и линейного датчика с частотой от 10 до 16 МГц. ЦДК проводили для определения кровотока в ГА, ЦАС, медиальных и латеральных ЗКЦА. Идентификация сосудистых ветвей в ретробульбарном пространстве проводилась по предполагаемому анатомическому ходу сосудов и направлению тока крови. Регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) и определяли следующие показатели кровотока в исследуемых сосудах: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}) и индекс резистентности, или периферического сопротивления (RI). Измерение показателей кровотока в одном сосуде проводили трехкратно, выбирая оптимальное значение. Все ультразвуковые исследования выполнялись одним специалистом в одно и то же время суток (с 9:00 до 12:00).

Все исследования проводились до и через 6 мес. после курсового приема фенофибрат Трайкор. Препарат принимали по 145 мг один раз в сутки в течение 6 мес.

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием статистических пакетов программ Exel и Statistica 6.0. Показатели представлены как среднее значение (M) и средняя ошибка среднего арифметического (m). Для оценки достоверности показателей липидного обмена после лечения применялся критерий Уилкоксона для связанных пар.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с сухой ВМД средний показатель остроты зрения до исследования составлял $0,9 \pm 0,1$, после лечения — $0,91 \pm 0,09$ ($p > 0,05$). Анализ состояния глазного дна в динамике по результатам фоторегистрации и ОКТ показал отсутствие прогрессирования заболевания. Через 6 мес. после курса лечения на глазном дне у пациентов с ранней и промежуточной стадиями ВМД не отмечалось увеличения числа и размера друз и пигментных миграций (рис. 1, 2).

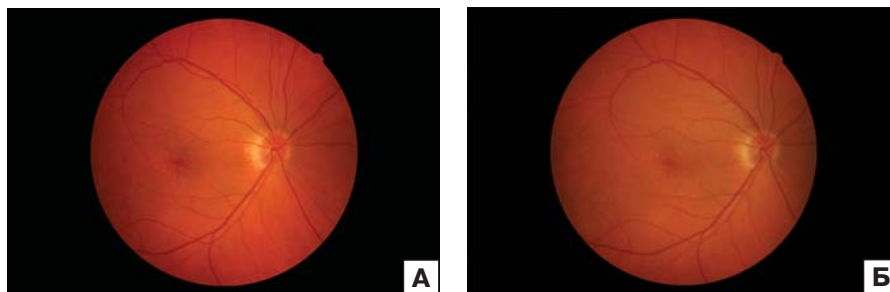


Рис. 1. Цветная фотография глазного дна правого глаза пациента с ранней ВМД (AREDS-2). А — до лечения: мелкие ретинальные друзы в макулярной области; Б — через 6 мес. после лечения: число и размер ретинальных друз в макулярной области без изменений.

Дислипидемия, выявленная до лечения у больных с ранней стадией ВМД, характеризовалась повышением относительно нормы уровня ХС и ЛПНП в сыворотке крови на 25 и 42 % соответственно. У пациентов с промежуточной стадией ВМД показатели ХС и ЛПНП превышали нормальные значения на 31 и 47 % соответственно. После лечения трайкором отмечалось достоверное снижение показателей ХС и ЛПНП по сравнению с данными показателями до лечения ($p < 0,05$) (табл. 1). Следует отметить отсутствие жалоб и побочных эффектов

у пациентов при приеме трайкора в течение всего периода наблюдения.

По данным доплеровских методов исследования, у пациентов с ранней и промежуточной стадиями ВМД регистрировалось достоверное снижение показателей максимальной систолической скорости кровотока в ГА, ЗКЦА и увеличение RI в ЗКЦА по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Выраженное снижение показателей скорости кровотока и увеличение вазорезистентности в системе ЗКЦА свидетельствует о дефиците хориоидальной циркуляции у пациентов с ранней и промежуточной стадиями ВМД. После курса медикаментозного лечения с использованием препарата Трайкор у всех больных ВМД отмечалось достоверное снижение RI в ГА и ЗКЦА и нормализация показателей Vsyst и Vdiast в ЗКЦА как при ранней, так и при промежуточной стадии ВМД (табл. 2).

Проведенные в мире исследования позволили установить многонаправленное действие фенофибратов. Помимо нормализации обмена липидов, они восстанавливают активность альфа-рецепторов в ядрах клеток эндотелия капилляров сетчатки, в результате чего снижается патологическая трансформация сосудистой стенки и пролиферация гладкомышечных клеток сосудов. За счет снижения активности альдоредуктазы и продукции сорбитола уменьшается отек клеток. Под влиянием трайкора снижается гиперкоагуляция тромбоцитов и подавляется активность ядерного транскрипционного фактора NF-KB, участвующего в процессе ишемии — пролиферации [23–25].

В зарубежной литературе имеются сведения о взаимосвязи между длительностью приема статинов и риском развития и прогрессирования ВМД [20, 26–30]. В большинстве исследований показано снижение прогрессирования ВМД на фоне приема статинов [31, 32]. Отсутствие эффекта от приема статинов у больных с влажной ВМД было описано лишь в одном исследовании, что, по мнению авторов, вероятно, было связано с низкой

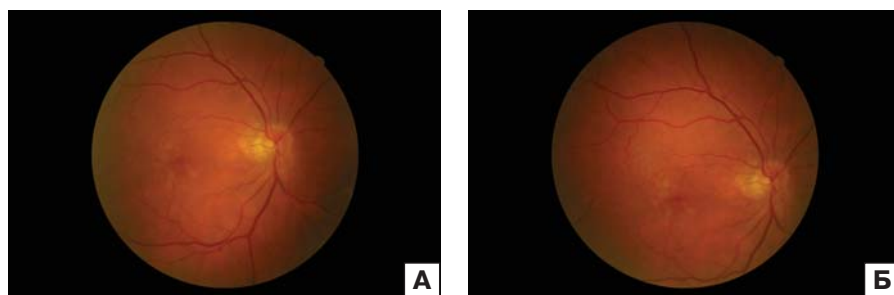


Рис. 2. Цветная фотография глазного дна правого глаза пациента с промежуточной стадией ВМД (AREDS-3). А – до лечения: мягкие ретинальные друзы в макулярной области; Б – через 6 мес. после лечения: число и размер мягких ретинальных друз — без динамики.

Таблица 1. Средние показатели липидного обмена у пациентов с сухой формой ВМД до и после лечения с применением препарата Трайкор ($M \pm m$)

Показатели	Ранняя стадия ВМД, n = 11		Промежуточная стадия ВМД, n = 19		Контрольная группа, n = 15
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ХС	$6,50 \pm 0,12^{**}$	$5,75 \pm 0,29^*$	$6,83 \pm 0,86$	$5,80 \pm 0,66$	$5,20 \pm 0,13$
ЛПВП	$1,28 \pm 0,09$	$1,20 \pm 0,21$	$1,50 \pm 0,44$	$1,20 \pm 0,27$	$1,40 \pm 0,38$
ЛПНП	$4,57 \pm 0,20^{**}$	$3,89 \pm 0,17^*$	$4,71 \pm 0,71$	$3,84 \pm 0,62$	$3,2 \pm 0,2$
ТГ	$1,28 \pm 0,18$	$1,31 \pm 0,72$	$1,80 \pm 0,89$	$1,58 \pm 0,75$	$1,20 \pm 0,15$
ИА	$2,85 \pm 0,28$	$2,70 \pm 0,82$	$3,81 \pm 0,96$	$3,35 \pm 0,92$	$2,62 \pm 0,31$

Примечание. n — число больных; * $p < 0,05$ — достоверно относительно показателей до лечения, ** $p < 0,05$ — достоверно относительно группы контроля.

Таблица 2. Средние показатели гемодинамики в ретробульбарных сосудах у пациентов с сухой ВМД ($M \pm m$)

Показатели гемодинамики	Пациенты с ранней стадией ВМД, n = 19		Пациенты с промежуточной стадией ВМД, n = 38		Контрольная группа, n = 30
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ГА					
Vsyst, см/с	$33,10 \pm 0,60^{**}$	$35,79 \pm 0,39$	$31,10 \pm 0,11^{**}$	$36,31 \pm 0,32$	$37,2 \pm 1,9$
Vdiast, см/с	$8,43 \pm 0,27$	$9,80 \pm 0,21$	$8,52 \pm 0,13$	$10,07 \pm 0,42$	$10,76 \pm 1,90$
RI	$0,74 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,01^*$	$0,75 \pm 0,01$	$0,70 \pm 0,01^*$	$0,71 \pm 0,04$
ЦАС					
Vsyst, см/с	$12,07 \pm 0,11$	$12,60 \pm 0,20$	$11,21 \pm 0,31^{**}$	$12,29 \pm 0,21$	$13,07 \pm 1,70$
Vdiast, см/с	$3,20 \pm 0,06$	$3,46 \pm 0,22$	$2,73 \pm 0,12$	$3,48 \pm 0,07$	$3,82 \pm 0,08$
RI	$0,73 \pm 0,01$	$0,72 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,01^{**}$	$0,72 \pm 0,01^*$	$0,70 \pm 0,04$
ЗКЦА					
Vsyst, см/с	$12,95 \pm 0,07^{**}$	$13,45 \pm 0,26^*$	$11,93 \pm 0,03^{**}$	$12,96 \pm 0,21^*$	$14,74 \pm 1,80$
Vdiast, см/с	$4,23 \pm 0,31$	$5,25 \pm 0,30^*$	$4,12 \pm 0,24$	$4,78 \pm 0,27^*$	$5,99 \pm 0,09$
RI	$0,67 \pm 0,01^{**}$	$0,61 \pm 0,02^*$	$0,66 \pm 0,01^{**}$	$0,63 \pm 0,02^*$	$0,59 \pm 0,06$

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

дозой препаратов и небольшим сроком их приема (менее года) [28].

В нашем исследовании прием трайкора осуществлялся в течение 6 мес. при одновременном контроле липидного профиля и показателей глазного кровотока. Несмотря на непродолжительный срок лечения (6 мес.), обнаружено влияние данного препарата на биохимические показатели крови (ХС, ЛПНП) и показатели гемодинамики в сосудах глаза при ранней и промежуточной стадиях ВМД. Полученные данные о нормализации показателей липидного профиля (снижение уровня ХС, ЛПНП) коррелируют с положительной динамикой регионарного кровотока (повышение показателей скорости кровотока и снижение индекса периферического сопротивления) на фоне приема препарата Трайкор. Дальнейшее изучение влияния препарата Трайкор на течение сухой формы ВМД целесообразно в связи с небольшой длительностью наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне применения препарата Трайкор не отмечалось отрицательной динамики остроты зрения и состояния глазного дна. Применение фенофибрат Трайкор в течение 6 мес. оказывает положительное влияние на состояние гемодинамики в сосудах глаза и показатели липидного обмена у пациентов с сухой формой ВМД. Помимо нарушений липидного обмена показанием к применению препарата Трайкор у пациентов с сухими формами ВМД можно считать дефицит кровотока в ГА и ЗКЦА.

Литература

1. Абдуллаева Э.А. Патогенетическое лечение центральной инволюционной хориоретинальной дистрофии: Автореф. дис... канд. мед. наук. Уфа; 2002.
2. Кацнельсон Л.А., Форофопова Т.И., Аникина Е.Б., Лысенко В.С. Центральные инволюционные дистрофии: Методические рекомендации. М.: Медицина; 1990.
3. Кацнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И. Клинический атлас патологии глазного дна. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 1999.
4. Возрастная макулярная дегенерация / Американская академия офтальмологии, экспертный совет по возрастной макулярной дегенерации, Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов. СПб: Издательство Н-Л; 2009.
5. Гваришвили Е.П. Применение метода фармакофизического воздействия при лечении хориоретинальных дистрофий: Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 1999.
6. Либман Е.С., Толмачев Р.А., Шахова Е.В. Эпидемиологические характеристики инвалидности вследствие основных форм макулопатий. Матер. конф. «Макула-2006». Ростов-на-Дону; 2006: 15–22.
7. Киселева Т.Н., Лагутина Ю.М., Кравчук Е.А., Гавриленко А.В. Особенности глазного кровотока и состояния брахиоцефальных артерий у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией. Вестник офтальмологии 2006; 5: 12–4.
8. Киселева Т.Н., Лагутина Ю.М., Кравчук Е.А. Современные аспекты патогенеза, клиники и медикаментозного лечения неэкссудативных форм возрастной макулярной дегенерации. Клиническая офтальмология 2006; 7 (3): 99–103.
9. Киселева Т.Н., Кравчук Е.А., Лагутина Ю.М. Влияние препарата Фезам на гемодинамику глаз больных возрастной макулярной дегенерацией. Вестник офтальмологии 2005; 4: 26–8.
10. Лагутина Ю.М. Ультразвуковые методы диагностики нарушений кровотока в сосудах глаза, брахиоцефальных артериях и медикаментозная коррекция при неэкссудативной возрастной макулярной дегенерации: Автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2006.
11. Пильванчук В.В. Роль нарушений основных показателей гемодинамики в патогенезе некоторых заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Офтальмологический журнал 1983; 3: 175–7.
12. Плотникова Ю.А., Чупров А.Д., Тарловский А.К. Анализ результатов доплерографии центральной артерии сетчатки в норме и при различной глазной патологии. Вестник офтальмологии 1999; 5: 17–9.
13. Селищкая Т.И. Центральная атеросклеротическая хориоретинопатия. Томск: Изд-во Том. университета; 1985.
14. Cherney E.F. Патогенез сосудистой макулодистрофии. В кн.: Материалы конгресса «Белые ночи»; СПб; 2001:3–5.
15. Dimitrova G., Tamaki Y., Kato S. Retrobulbar circulation in patients with age-related maculopathy. Eye 2002; 16: 580–6.
16. Klein R., Clegg L., Cooper L.S. et al. Prevalence of age-related maculopathy in Atherosclerosis Risk in Communities Study. Arch Ophthalmol 1999; 117: 1203–10.
17. Klein R., Klein B.E., Tomany S.C. et al. The relationship of retinal microvascular characteristics to age – related eye disease: The Beaver Dam Eye Study. Am. J. Ophthalmol 2004; 137: 435–44.
18. Evans J., Wormald R. Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing? Br. J. Ophthalmol 1996; 80(1): 9–14.
19. Hruby K. Die Behandlung senile degenerativer maculopathien mit etaretin-erfolgsaussichten und wirtschaftliche gesichtspunkte. Klin. Mbl. Augenheilk 1974; 165(1): 68–71.
20. Hall N.F., Gale C.R., Syddall H. et al. Risk of macular degeneration in users of statins: cross sectional study. BMJ 2001; 323: 375–6.
21. Hyman L., Schachat A.P., He Q., Leske M.C. Hypertension, cardiovascular disease and age-related macular degeneration. Age-related macular degeneration risk factors study group. Arch Ophthalmol 2000; 118(4): 351–8.
22. Milam A.H., Curcio C.A., Cidaciyan A.V. et al. Dominant late – onset retinal degeneration with regional variation of sub – retinal pigment epithelium deposits, retinal function and photoreceptor degeneration. Ophthalmology 2002; 107(12): 2256–66.
23. Roth E.M., Rosenson R.S., Jones P.H. et al. Attainment of goal/desirable lipid levels in patients with mixed dyslipidemia after 12 weeks of treatment with fenofibric acid and rosuvastatin combination therapy: a pooled analysis of controlled studies. J Clin Lipidol 2012; 6 (6): 534–44.
24. Winkler B.S., Boulton M.E., Gottsch J.D., Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. Mol. Vis 1999; 3(5): 32.
25. Wilson H.L., Schwartz D.M., Bhatt H.R. et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. Am J Ophthalmol 2004; 137: 615–24.
26. Hee M.R., Izatt J.A., Swanson E.A. et al. Optical coherence tomography of the human retina. Arch. Ophthalmol 1995; 113(3): 325–32.
27. McGwin G.Jr., Xie A., Owsley C. The association between statin use and age-related maculopathy. Br J Ophthalmol 2003; 87: 1121–5.
28. McGwin G.Jr., Xie A., Owsley C. The use of cholesterol-lowering medications and age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2005; 112: 488–94.
29. Snow K.K., Seddon J.M. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents. Ophthalmol. Epidemiol 1999; 6(2): 125–43.
30. Vingerling J.R., Dielemans I., Hofman A. et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. Ophthalmology 1995; 102(1): 205–10.
31. Eiminan M., Brophy J.M., Maberley D. Use of statins and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-Is) and the risk of age-related macular degeneration: nested case-control study. Curr Drug Saf 2008; 3(1): 24–26.
32. McCarty C.A., Mukesh B.N., Fu C.L. et al. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. Arch Ophthalmol 2001; 119(10): 1455–62.

The effect of Tricor on the ocular blood flow in patients with the dry form of age-related macular degeneration

V.V. Neroev, T.N. Kiseleva, E.A. Ereemeeva, M.V. Ryabina, K.A. Ramazanova

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

The paper aims at investigating the effect of fenofibrate Tricor on ocular blood flow in patients with the dry form of age-related macular degeneration (AMD). 30 patients (60 eyes) with the condition were observed, of which 11 patients (22 eyes) had the early stage of AMD and 19 patients (38 eyes) the intermediate stage. Color Doppler Imaging (CDI) and dopplerography were used to measure hemodynamic parameters including the peak systolic velocity (V_{syst} , cm/s), end-diastolic velocity (V_{diast} , cm/s), and resistance index (RI) of blood flow in the ophthalmic artery (OA), the central retinal artery (CRA), and the short posterior ciliary arteries (sPCA). All patients were examined before Tricor treatment and 6 month after it. Before treatment V_{syst} was significantly decreased in the OA, in the sPCA, RI of sPCA was increased in all patients compared with those in the control group ($p < 0.05$). V_{syst} was significantly decreased and RI increased in the CRA in patients with intermediate stage of AMD compared with those in the control group ($p < 0.05$). After treatment RI was decreased in the OA, in the sPCA and V_{syst} and V_{diast} were normalized in the sPCA. The investigation confirms a positive effect of fenofibrate Tricor on ocular blood flow in patients with the dry form of AMD that persist for 6 months after treatment.

Keywords: age-related macular degeneration, fenofibrate, ocular blood flow, Color Doppler Imaging, dopplerography.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:40–4

References

1. Abdullaeva E.A. Pathogenetic treatment of central senile chorioretinal dystrophy. Synopsis of dissertation for candidate of medical science. Ufa; 2002 (in Russian).
2. Katsnel'son L.A., Forofonova T.I., Anikina E.B., Lysenko V.S. Central senile dystrophy: Guidelines. Moscow: Meditsina; 1990 (in Russian).
3. Katsnel'son L.A., Lysenko V.S., Balishanskaya T.I. Clinical atlas of pathology of ocular fundus. Moscow: GEOTAR; 1999 (in Russian).
4. Age-related macular degeneration/American Academy of Ophthalmology, advisory council of age-related macular degeneration, Interregional Association of Eye Doctors. Petersburg: H-L Publ.; 2009 (in Russian).
5. Gvarishvili E.P. Application of pharmacophysical method for the treatment of chorioretinal dystrophy. Synopsis of dissertation for candidate of medical science. Moscow; 1999 (in Russian).
6. Libman E.S., Tolmachev R.A., Shakhova E.V. Epidemiological characteristics of disability of the main forms of maculopathy. In: Materials of the conference "Macula-2006". Rostov-on-Don, 2006 (in Russian).
7. Kiseleva T.N., Lagutina Yu.M., Kravchuk E.A., Gavrilenko A.V. Features of ocular blood flow and the condition of the brachiocephalic arteries in patients with nonexudative age-related macular degeneration. Vestnik Oftalmologii. 2006; 5: 12–4 (in Russian).
8. Kiseleva T.N., Lagutina Yu.M., Kravchuk E.A. Current aspects of pathogenesis, clinic and medication of nonexudative age-related macular degeneration. Clinical Ophthalmology 2006; 7(3): 99–103 (in Russian).
9. Kiseleva T.N., Kravchuk E.A., Lagutina Yu.M. Impact of Fezam on ocular blood flow in patients with age-related macular degeneration. Vestnik Oftalmologii. 2005; 4: 26–8 (in Russian).
10. Lagutina Yu.M. Ultrasound diagnostic methods of impairment of ocular vessels and brachiocephalic arteries blood flow patients with nonexudative age-related macular degeneration. Synopsis of dissertation for candidate of medical science. Moscow; 2006 (in Russian).
11. Pil'ganchuk V.V. Role of impairment of the main indices of hemocirculation in pathogenesis of the diseases of retina and optic nerve. Oftalmologicheskij zhurnal 1983; 3: 175–7 (in Russian).
12. Plotnikova Yu.A., Chuprov A.D., Tarlovskiy A.K. Analysis of the results of central retinal artery dopplerography in normal subjects and in patients with different ocular pathology. Vestnik Oftalmologii 1999; 115(5): 17–9 (in Russian).
13. Celitskaya T.I. Central atherosclerotic macular dystrophy. Tomsk: Tomskii Universitet Publ.; 1985 (in Russian).
14. Cherney E.F. Pathogenesis of vascular macular dystrophy. In: Proc. of the congress "Belye Nochi". S-Petersburg; 2001:3–5 (in Russian).
15. Dimitrova G., Tamaki Y., Kato S. Retrobulbar circulation in patients with age-related maculopathy. Eye. 2002; 16: 580–6.
16. Klein R., Clegg L., Cooper L.S. et al. Prevalence of age-related maculopathy in Atherosclerosis Risk in Communities Study. Arch Ophthalmol. 1999; 117: 1203–10.
17. Klein R., Klein B.E., Tomany S.C. et al. The relationship of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: The Beaver Dam Eye Study. Am. J. Ophthalmol 2004; 137: 435–44.
18. Evans J., Wormald R. Is the incidence of registrable age-related macular degeneration increasing? Br. J. Ophthalmol 1996; 80(1): 9–14.
19. Hruby K. Die behandlung senile degenerativer maculopathien mit etaretin-erfolgsasichten und wirtschaftliche gesichtspunkte. Klin. Mbl. Augenheilk 1974; 165(1): 68–71.
20. Hall N.F., Gale C.R., Syddall H. et al. Risk of macular degeneration in users of statins: cross sectional study. BMJ 2001; 323: 375–6.
21. Hyman L., Schachat A.P., He Q., Leske M.C. Hypertension, cardiovascular disease and age-related macular degeneration. Age-related macular degeneration risk factors study group. Arch Ophthalmol 2000; 118(4): 351–8.
22. Milam A.H., Curcio C.A., Cidaciyan A.V. et al. Dominant late-onset retinal degeneration with regional variation of sub-retinal pigment epithelium deposits, retinal function and photoreceptor degeneration. Ophthalmology 2002; 107(12): 2256–66.
23. Roth E.M., Rosenson R.S., Jones P.H. et al. Attainment of goal/desirable lipid levels in patients with mixed dyslipidemia after 12 weeks of treatment with fenofibric acid and rosuvastatin combination therapy: a pooled analysis of controlled studies. J. Clin Lipidol 2012; 6(6): 534–44.
24. Winkler B.S., Boulton M.E., Gottsch J.D., Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. Mol. Vis 1999; 3(5): 32.
25. Wilson H.L., Schwartz D.M., Bhatt H.R. et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. Am J. Ophthalmol 2004; 137: 615–24.
26. Hee M.R., Izatt J.A., Swanson E.A., et al. Optical coherence tomography of the human retina. Arch. Ophthalmol 1995; 113(3): 325–32.
27. McGwin G.Jr., Xie A., Owsley C. The association between statin use and age-related maculopathy. Br J Ophthalmol 2003; 87: 1121–5.
28. McGwin G.Jr., Xie A., Owsley C. The use of cholesterol-lowering medications and age-related macular degeneration. Ophthalmology 2005; 112: 488–94.
29. Snow K.K., Seddon J.M. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents. Ophthalmol. Epidemiol 1999; 6(2): 125–43.
30. Vingerling J.R., Dielemans I., Hofman A. et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. Ophthalmology 1995; 102(1): 205–10.
31. Eteman M., Brophy J.M., Maberley D. Use of statins and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-Is) and the risk of age-related macular degeneration: nested case-control study. Curr Drug Saf 2008; 3(1): 24–26.
32. McCarty C.A., Mukesh B.N., Fu C.L. et al. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. Arch Ophthalmol 2001; 119(10): 1455–62.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России E-mail: tkisselena@yandex.ru



ТЕПЕРЬ ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЛАЗ МОЖНО ЗАМЕДЛИТЬ

Виталюкс Плюс
(Vitalux Plus)

ДЛЯ ЗАЩИТЫ ВАШИХ ГЛАЗ

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



Свидетельство о гос. регистрации
№ RU.77.99.11.003.E.035877.09.11 от 06.09.2011

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

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама | Июнь 2014 | RU14VIT003 | Одобрение действительно до июня 2015 г.

Alcon®

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Предварительная клиническая оценка использования углеродной монофиламентной нити в дренажной хирургии посттравматической глаукомы

А.В. Степанов¹, П.И. Золкин², С.Ю. Колычева¹, К.В. Луговкина¹, У.Ш. Гамзаева¹

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

² ОАО «НИИ конструкционных материалов на основе графита «НИИГрафит»», Москва

Представлены предварительные результаты клинического использования микродренажа, представляющего собой монофиламентную углеродную нить длиной 50 мм диаметром 600 мкм с сорбционной емкостью 415 см³/г и удельной поверхностью 2000 м²/г, для хирургического лечения посттравматической глаукомы. Микродренаж был имплантирован 9 пациентам в возрасте от 27 до 68 лет. ВГД нормализовано в 8 случаях, срок наблюдения составил год. Целесообразно дальнейшее изучение данного микродренажа.

Ключевые слова: посттравматическая глаукома, микродренаж, углеродная нить.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:46–51

Посттравматическая глаукома (ПТГ) — одна из самых распространенных форм вторичной глаукомы, занимающая в ее структуре 25,9–67,0 %. Будучи одним из наиболее тяжелых осложнений механических травм глаза, ПТГ является одной из основных причин слепоты и инвалидности: 17,2–35,7 % [1]. «Виновниками» ПТГ считают изменения путей оттока внутриглазной жидкости. При этом довольно часто наблюдается повышение фибробластической активности тканей, влекущее за собой грубое рубцевание и облитерацию, как физиологической дренажной системы глаза, так и сформированных в ходе операций путей оттока, что приводит к рефрактерному характеру заболевания. Приоритетным направлением в стабилизации ВГД при рефрактерной глаукоме в настоящее время признают дренажную хирургию, т. е. использование дренажных, шунтирующих или клапанных устройств [2–5].

Существует большое количество дренажных устройств, в том числе имплантаты Molteno, Baerveldt, Ahmed и Ex-PRESS, которые формируют искусственный канал для отвода избыточной влаги из передней камеры в субконъюнктивальное пространство. Их эффективность, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах: от 27 до

100 %, но снижается в отдаленные сроки. Причинами этого чаще всего являются: обтурация интракамерного конца дренажа [6], формирование фиброзной капсулы вокруг наружного конца дренажа, кистозное перерождение фильтрационной подушечки [6], перегиб дренажа при имплантации устройства через плоскую часть цилиарного тела [7]. Кроме того, использование дренажных устройств характеризуется целым рядом других осложнений, частота которых, по мнению некоторых авторов, может достигать 60–70 % [8]. Такое большое количество возможных осложнений и нестойкость гипотензивного эффекта говорит об отсутствии идеального дренажа.

Гидрогелевые дренажи с высоким содержанием воды получили признание и широкое распространение среди офтальмологов [9]. Однако в литературе встречаются сообщения об относительно высокой склонности акриловых соединений, составляющих гидрогели, к инкапсуляции и биодеструкции, что сводит на нет дренирующие свойства имплантов из гидрогелей в отдаленном послеоперационном периоде [10].

В качестве эксплантодренажей широко используются различные варианты коллагеновых устройств. Однако их основной недостаток заключается

в резорбции в собственных тканях глаза в сроки 3–6 мес. Этот изъян ликвидирован в коллагеновом дренаже «Ксенопласт», обладающем высокой стойкостью к биодеструкции [11]. Однако имплантация дренажа довольно травматична и приводит к геморрагическим осложнениям у 14,7 % больных, а также к отслойке сосудистой оболочки в 17,6 % случаев. В 29,4 % случаев после имплантации «Ксенопласта» требуются дополнительные лазерные или хирургические вмешательства. В 47,0 % случаев данная операция не избавляет больных от необходимости использования дополнительной гипотензивной терапии [12].

В России получили распространение дренажи из различных полимерных материалов. Наибольшей популярностью пользуется сетчатый эксплантодренаж из дигеля, специально разработанного полимерного материала, обеспечивающего способность дренажа к сворачиванию после набухания в воде и восстановлению заданной формы. Дигель обладает повышенной прочностью и эластичностью, повышенной устойчивостью в биологически активных средах, повышенной устойчивостью к окислительным процессам и процессам адсорбции белков на поверхности, что предотвращает образование грубой соединительнотканной капсулы [9]. При его имплантации в дополнение к обычной глубокой склерэктомии формируется интрасклеральная полость, которая играет роль своеобразного депо для внутриглазной жидкости и обеспечивает ее отток в субхориоидальное пространство. Данные ультразвуковой биомикроскопии зоны оперативного вмешательства через 2 года после операции подтверждают сохранение интрасклеральной полости и функциональную сохранность вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости. И хотя частота послеоперационной цилиохориоидальной отслойки (ЦХО) после проникающей склерэктомии с имплантацией данного дренажа составила 19 %, а гипфемы — 11,8 %, отдаленные результаты свидетельствуют о высокой гипотензивной эффективности подобной операции [9, 10].

Известна модель дренажа для антиглаукоматозных операций, выполненная в виде трубки цилиндрической формы с пористыми стенками, описанная в патенте США № 5968058. Этот вид дренажа применяется при вторичной глаукоме и имплантируется одним концом в переднюю камеру глаза, а другим, наружным концом, под конъюнктиву. Однако данная модель не лишена определенных недостатков. В частности, предложенная конструкция дренажа не исключает его дислокации в переднюю камеру глаза в разные сроки после имплантации, что может привести к травматизации радужки или эндотелия роговицы и вызвать рецидивирующие гипфемы, иридоциклиты и эпителиально-эндотелиальную дистрофию роговой оболочки. Кроме того, недостаточная эластичность, жесткость цилиндрического дренажа может привести к излишнему расширению

прокола склеро-роговичной ткани в месте введения дренажа в переднюю камеру при движениях глазного яблока и в свою очередь — к развитию синдрома мелкой передней камеры, а затем и к полному ее опорожнению, что чревато отслойкой сосудистой оболочки, длительной гипотонией и может способствовать макулярному отеку. Дренаж предложенной формы и с предложенным способом фиксации может также смещаться под конъюнктиву, что приводит к утрате его дренирующей роли. Кроме того, просвет дренажа может забиваться кровью или гемозным фибрином, что препятствует выполнению дренажом своей функции и уменьшает гипотензивный эффект антиглаукомной операции [13, 14].

В этой связи поиск биосовместимых материалов для изготовления эксплантодренажей, устойчивых к инкапсуляции, обладающих длительным гипотензивным эффектом при ПТГ, остается актуальным направлением исследований.

В 2000 г. для лечения первичной открытоугольной глаукомы был предложен метод субсклерального неперфорированного введения углеродного имплантата из углеродной салфетки, обеспечивающий, по данным автора, стойкий гипотензивный эффект в отдаленный период в 95 % случаев. Срок наблюдения составил 2,5 года [15].

Очень интересный биодеградирующий дренаж «Глаутекс» разработан ООО «ХайБиТек» (Россия) и Российским химико-технологическим университетом им. Менделеева. Он представляет собой композитный биоматериал на основе полилактида с короткими сроками резорбции (в среднем около 6 мес.), который обеспечивает профилактику рубцевания путей оттока при проведении синусотрабекуlectомии [16].

В 2009–2011 гг. сотрудниками ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца совместно с ФГУП «НИИграфит» был разработан углеродный микродренаж, представляющий собой полифиламентную углеродную нить длиной 25 мм, диаметром от 150 до 600 мкм с высокими дренажными функциями, изготовленную из активированного углеродного волокна на основе гидратцеллюлозы. Данный дренаж отличается высокими сорбционными параметрами и максимальной биосовместимостью. Он имплантируется через создаваемый интрасклеральный канал в зону угла передней камеры, обеспечивая отток внутриглазной жидкости под конъюнктиву [17]. Экспериментальное изучение дренажа на глазах *in vitro* и *in vivo*, представленное в работах В.В. Нероева и соавт. [18, 19], показало устойчивое снижение ВГД на 20,1–25,5 % относительно контрольной группы в сроки до 15 мес.

В соответствии с заключением Комитета по этике МНИИ ГБ им. Гельмгольца (протокол № 20/1 от 02.07.2013) нами в настоящее время проводятся клинические исследования эффективности имплантации данного микродренажа.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования стала клиническая оценка целесообразности использования полифиламентной углеродной нити в качестве дренажа для лечения ПТГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использован микродренаж, представляющий собой полифиламентную углеродную нить длиной 50 мм, диаметром 600 мкм. В процессе изготовления карбонизованная вязкая нить подвергается графитации с одномоментной активацией. При этом в получаемом волокне кристаллы графита ориентированы вдоль нити, а активация путем термической обработки формирует пористую капиллярную структуру, направленную также вдоль нити. Поры имеют овальную форму с большой осью около 0,12 мкм. При этом сорбционная емкость достигает 415 см³/г, а удельная поверхность превышает 2000 м²/г. Дренаж пропитан 40 % раствором глюкозы, что повышает механическую прочность нити в биологической среде и улучшает ее манипуляционные свойства.

Техника операции. В верхнем квадранте глазного яблока в 5–6 мм от лимба производили разрез конъюнктивы, параллельный лимбу, длиной 6 мм. Обнажали склеру и, отступя от лимба 5 мм, производили тоннельный разрез стандартным копьевидным ножом с выходом его в переднюю камеру. Один конец углеродной нити вводили по этому тоннелю в переднюю камеру с помощью специального шпателя, другой заправляли в субтенонново пространство за глазное яблоко. У входа в тоннельный разрез дренажную нить фиксировали к эписклере узловым швом для предупреждения ее смещения. Накладывали шов на конъюнктиву. Передняя камера самопроизвольно восстанавливалась в течение нескольких минут без дополнительных манипуляций.

Прооперировано 9 пациентов в возрасте от 27 до 68 лет, из них 2 женщины. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на свое участие в данном клиническом исследовании.

В 3 случаях глаукома развилась после контузионной травмы, в 6 — после проникающего ранения. Глаукома во всех случаях сопровождалась резким снижением зрительных функций: в 7 глазах в пределах 0,005–0,04; 2 глаза — светоощущение вследствие глаукоматозной атрофии зрительного нерва и сопутствующих посттравматических изменений оптических сред (бельмо роговицы — один глаз, дистрофия роговицы — один глаз, пленчатая катаракта — один глаз, изменения стекловидного тела — 2 глаза). Данные периметрии из-за низкой

остроты зрения и посттравматических изменений оптических сред были неинформативны.

Состояние зрительного нерва оценивалось по результатам электрофизиологических исследований: порог электрической чувствительности составлял от 150 до 900 мкА. В 2 случаях оказалась возможной офтальмоскопия и оптическая когерентная томография зрительного нерва, выявившие блюдцевидную глаукоматозную экскавацию зрительного нерва с соотношением диаметра экскавации к диаметру диска (Э/Д) более 0,7. Таким образом, у всех пациентов обнаружена далеко зашедшая, а в 2 случаях — терминальная стадия глаукомы. ВГД составляло 30–62 мм рт. ст. при неэффективности консервативного лечения. В 2 случаях имелось увеличение передне-заднего размера глазного яблока на 1,9 и 3,2 мм — буфталм. Проведение тонографии было затруднено высоким уровнем ВГД и деформацией роговицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Непосредственно после операции ВГД составило $11,27 \pm 3,47$ мм рт. ст. (в пределах 12–14 мм рт. ст.). В последующие 7 дней отмечено его повышение до $16,41 \pm 2,55$ мм рт. ст. (в пределах 15–19 мм рт. ст.). При этом наблюдался умеренный отек конъюнктивы в зоне вмешательства с формированием фильтрационной подушечки в 5 мм от лимба. В передней камере визуализировался кончик дренажа, как представлено на рисунке 1.

Гипотензивный эффект сохранялся у всех пациентов до 2–3 мес. Нормализация ВГД позволила в двух случаях за счет снятия роговичного отека и восстановления прозрачности роговицы получить повышение остроты зрения: с 0,01 до 0,1 в одном случае и с 0,04 до 0,3 — во втором. У остальных пациентов острота зрения после операции не изменилась.

В одном случае через 3 мес. после операции наблюдалось обнажение углеродного дренажа, как представлено на рисунке 2, в связи с чем была проведена конъюнктивальная пластика. Эта операция позволила сохранить функционирующий дренаж.

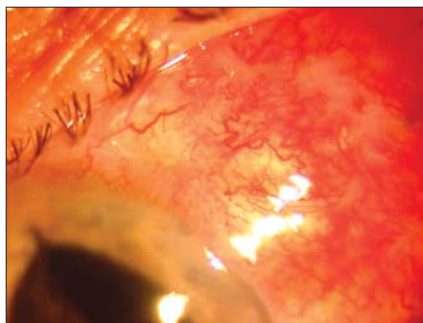


Рис. 1. Пациент У., 47 лет, 3-й день после операции: в верхне-наружном квадранте формируется фильтрационная подушечка конъюнктивы, в передней камере у лимба по меридиану 1 час 30 мин. виден черный кончик дренажа.

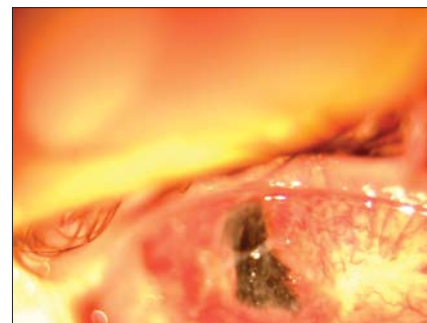


Рис. 2. Пациент Ф., 53 лет. После имплантации углеродного дренажа 3 мес., пролежень конъюнктивы с обнажением углеродного волокна.

При дальнейшем наблюдении в течение 7 мес. каких-либо осложнений у данного пациента не выявлено. ВГД составило $17,69 \pm 1,98$ мм рт. ст. (в пределах 16–22 мм рт. ст.). Тоннографические исследования через 2–4 мес. после операции показали нормальный уровень коэффициента легкости оттока в 7 случаях: $C = 0,22 \pm 0,037$ мм/мин/мм рт. ст.

Через 3–7 мес. после операции в 4 случаях отмечено повышение ВГД до 30–42 мм рт. ст., что потребовало назначения гипотензивной терапии. В результате в 3 случаях ВГД удалось нормализовать. У 5 пациентов через год наблюдения сохраняется нормальный уровень ВГД в пределах 17–23 мм рт. ст. (в среднем $17,99 \pm 2,58$ мм рт. ст.) без дополнительной терапии. Внешний вид оперированного глаза представлен на рисунке 3.

При ультразвуковой эхобиомикроскопии (УЗБМ) подтверждена сохранность дренажа в отдаленные сроки после операции (рис. 4 и 5).

Данные морфологических исследований, представленные в работах В.В. Нероева с соавт. [18, 19], свидетельствуют, что углеродная нить сохраняет фистулизирующую структуру длительное время, не замещаясь рубцовой тканью, что способствует оттоку внутриглазной жидкости из передней камеры. Из применяемых в настоящее время дренажей только



Рис. 3. Пациент Н., 41 год, вторичная ПТГ, углеродный дренаж имплантирован 11 мес. назад.

«Ксенопласт» обладает высокой стойкостью к биодеструкции, что достигается за счет насыщения его сульфатированными гликозаминогликанами и 1 % раствором незаменимой аминокислоты L-аргинин [11]. Однако при имплантации «Ксенопласта» в 29,4 % случаев требуются какие-то дополнительные вмешательства, что 47,0 % оперированных больных не избавляет от необходимости использования дополнительной гипотензивной терапии [12]. Ни в одном случае с углеродной нитью не потребовалось каких-то дополнительных вмешательств, что говорит об определенных преимуществах данного вида дренажа. При этом, в отличие от трубчатого пористого дренажа, описанного в патенте США № 5968058 [14, 15], конструкция дренажа из углеродной монофиламентной нити исключает изменения ее сорбционных свойств, обеспечивая постоянный отток жидкости.

В сравнении с сетчатым дренажом из дигеля, который отличается другим механизмом дренажного эффекта, углеродный дренаж характеризуется практическим отсутствием послеоперационных осложнений, наблюдаемых при имплантации дигеля у 30,8 % оперированных [10].

При анализе полученных результатов следует отметить тяжесть исходного состояния пациентов, отличающую изученную группу от наблюдений других исследователей. При сопоставлении с подобной группой пациентов, которым имплантировали клапан Ahmed [1], получены вполне сопоставимые результаты. Однако имплантация углеродного дренажа значительно проще в техническом аспекте и не вызывает деформаций глазного яблока, обусловленных использованием клапана Ahmed.

ВЫВОДЫ

Результаты клинической апробации углеродной монофиламентной нити в дренажной хирургии ПТГ показывают перспективность предложенного



Рис. 4. Больная К., 38 лет, УЗБМ через 6 мес. после имплантации углеродного дренажа (продольный срез): просматривается дренаж в слоях склеры, кончик его расположен в передней камере.

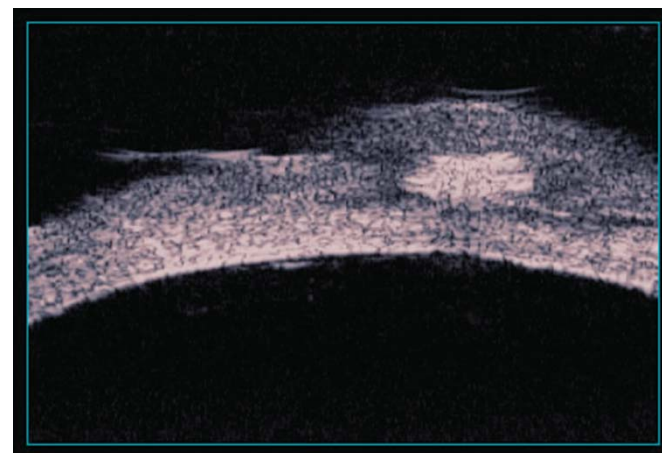


Рис. 5. Больная К., 38 лет, УЗБМ через 6 мес. после имплантации углеродного дренажа (поперечный срез на уровне выхода из склерального канала): углеродная нить хорошо просматривается в поверхностных слоях склеры под конъюнктивой.

метода, отличающегося рядом преимуществ по сравнению с существующими дренажными устройствами, такими как: простота имплантации, отсутствие каких-либо осложнений, высокая эффективность, отсутствие косметических нарушений, наблюдаемых в ряде случаев при имплантации клапана Ahmed.

Вместе с тем недостаточная продолжительность наблюдения за пациентами (не более года), а также случай обнажения углеродного дренажа свидетельствуют о необходимости дальнейшего клинического изучения предлагаемого устройства для решения вопроса о его широком внедрении в офтальмологическую практику.

Литература

1. Степанов А.В., Низов А.В. Отдаленные результаты имплантации клапана Ахмеда при посттравматической глаукоме. Глаукома. 2011; 2: 34–7.
2. Астахов Ю.С., Егоров Е.А., Астахов С.Ю., Брезель Ю.А. Хирургическое лечение рефрактерной глаукомы. Клиническая офтальмология. 2006; 7(1): 25–7.
3. Бессмертный А.М., Червяков А.Ю. Применение имплантов в лечении рефрактерной глаукомы. Глаукома. 2002; 1: 44–7.
4. Прокофьева М.И. Современные хирургические подходы к лечению рефрактерной глаукомы (обзор литературы). Клиническая офтальмология. 2010; 11(3): 104–8.
5. Lieberman M.F., Ewing R.H. Drainage implant surgery for refractory glaucoma. Int. Ophthalmol. Clin. 1990; 30(3): 198–208.
6. Belcher C.D. Filtering operations — an overview. In: Thomas J. V. et al., eds. Glaucoma surgery St. Louis: Mosby; 1992: 17–25.
7. Rothman R.F., Sidoti P.A., Gentile R.C. et al. Glaucoma drainage tube kink after pars plana insertion. Am J Ophthalmol. 2001; 132(3): 413–4.
8. Heuer D.K., Lloyd M.A., Abrams D.A. et al. Which is better? One or two? A randomized clinical trial of single plate versus double plate Molteno implantation for glaucomas in aphakia and pseudophakia. Ophthalmology. 1992; 99: 1512–9.
9. Горбунова Н.Ю., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А. Двухэтапная хирургическая реабилитация больных с рефрактерной глаукомой. Глаукома. 2006; 3: 29–33.
10. Паштаев Н.П., Горбунова Н.Ю. Отдаленные результаты применения сетчатого дренажа из дигеля в хирургическом лечении рефрактерных глауком. Офтальмохирургия. 2006; 2: 11–5.
11. Анисимов С.И., Анисимова С.Ю., Дроздова Г.А. и др. Экспериментальные исследования биологического дренажа на основе костного коллагена «Ксенопласт», насыщенного сульфатированными гликозаминогликанами и L-аргинином. Глаукома, 2008; 4: 48–51.
12. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Рогачева И.В. Отдаленные результаты хирургического лечения рефрактерной глаукомы с использованием стойкого к биодеградации коллагенового дренажа. Глаукома. 2011; 2: 28–33.
13. Maris P.J., Ishida K., Netland P.A. Comparison of Trabeculectomy with Ex-PRESS Miniature Glaucoma Device Implanted Under Scleral Flap. J. Glaucoma. 2007; 16(1): 14–19.
14. Simon G.A. Suprachoroidal Gold Shunt for glaucoma. European Ophthalmic Review. 2009; 1: 42–4.
15. Бакуткин В.В., Максимова Л.В. Субсклеральная меридиональная пластика с применением аллоплантов из углерода в микрохирургическом лечении некомпенсированной открытоугольной глаукомы. Офтальмологический журнал. 2000; 1: 39–42.
16. Слонимский А.Ю., Алексеев И.Б., Долгий С.С., Коригодский А.Р. Новый биодеградируемый дренаж «Глаутекс» в хирургическом лечении глаукомы. Глаукома. 2012; 4: 55–9.
17. Золкин П.И., Островский В.С. Углеродные материалы в медицине. М.: Металлургиздат; 2014.
18. Нероев В.В., Быков В.П., Золкин П.И., Кваша О.И., Белевцева Т.А. Разработка дренажа из углеродной нити для лечения глаукомы на этапе исследований in vitro. Российский офтальмологический журнал. 2010; 3(3): 44–7.
19. Нероев В.В., Быков В.П., Кваша О.И., Белевцева Т.А. Результаты нового метода микродренирования в эксперименте. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4(2): 78–81.

A preliminary clinical evaluation of the use of monofilament carbon thread in drainage surgery of post-traumatic glaucoma

A.V. Stepanov¹, P.I. Zolkin², S.Yu. Kolycheva¹, K.V. Lugovkina¹, U.Sh. Gamzaeva¹

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

² Research Institute of constructional materials on the basis of graphite “Nil graphite”, Moscow, Russia
pineblack@yandex.ru

Preliminary results of using micro drainage in clinical practice of post-traumatic glaucoma surgery are reported. The material used was multifilament carbon thread, 50 mm long, with a diameter of 600 microns, sorption volume of 415 cm³/g and a specific surface of 2000 m²/g. 9 patients aged 27 to 68 who received this drainage during surgery, resulting in 8 cases of normalized IOP, were followed up for 1 year. Further study of this technique is recommended.

Keywords: post-traumatic glaucoma, microdrainage, carbon thread.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:46–51

References

1. *Stepanov A.V., Nizov A.V.* The remote results of implantation of the Ahmed's valve in post-traumatic glaucoma. *Glaucoma*. 2011; 2: 34–7. (In Russian).
2. *Astakhov Yu.S., Egorov E.A., Astakhov S.Yu., Brezel' Yu.A.* Surgical treatment of refractory glaucoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2006; 7 (1): 25–7. (In Russian).
3. *Bessmertny A.M., Chervyakov A.Yu.* Implants using in the treatment of refractory glaucoma. *Glaucoma*. 2002; 1: 44–7. (In Russian).
4. *Prokof'eva M.I.* Modern surgical approaches to the treatment of refractory glaucoma (review). *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2010; 11 (3): 104–8. (In Russian).
5. *Lieberman M.F., Ewing R.H.* Drainage implant surgery for refractory glaucoma. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1990; 30 (3): 198–208.
6. *Belcher C.D.* Filtering operations – an overview. In: *Glaucoma surgery* J. V. Thomas et. al., ed by. St. Louis etc.: Mosby; 1992: 17–25.
7. *Rothman R.F., Sidoti P.A., Gentile R.C. et al.* Glaucoma drainage tube kink after pars plana insertion. *Am J Ophthalmol.* 2001; 132 (3): 413–4.
8. *Heuer D.K., Lloyd M.A., Abrams D.A. et al.* Which is better? One or two? A randomized clinical trial of single plate versus double plate Molteno implantation for glaucomas in aphakia and pseudophakia. *Ophthalmology* 1992; 99: 1512–9.
9. *Gorbunova N.Yu., Pashtaev N.P., Pozdeeva N.A.* Two-stage surgical rehabilitation of patients with refractory glaucoma. *Glaucoma*. 2006; 3: 29–33. (In Russian).
10. *Pashtaev N.P., Gorbunova N.Yu.* Long-term results of the use of mesh drainage digelya in the surgical treatment of refractory glaucoma. *Oftal'mokhirurgiya*. 2006; 2: 11–5. (In Russian).
11. *Anisimov S.I., Anisimova S.Yu., Drozdova G.A. et al.* Pilot studies of the biological drainage made on the basis of the bone collagen “Ksenoplast” saturated by sulfated glycosaminoglycans and L-arginin. *Glaucoma*. 2008; 4: 48–51. (In Russian).
12. *Anisimova S.Yu., Anisimov S.I., Rogacheva I.V.* The remote results of surgical treatment of refractory glaucoma with use of a collagen drainage resistant to biodestruction. *Glaucoma*. 2011; 2: 28–33. (In Russian).
13. *Maris P.J., Ishida K., Netland P.A.* Comparison of Trabeculectomy with Ex-PRESS Miniature Glaucoma Device Implanted Under Scleral Flap. *Glaucoma*. 2007; 16 (1): 14–9.
14. *Simon G.A.* Suprachoroidal Gold Shunt for glaucoma. *European Ophthalmic Review*. 2009; 1: 42–4.
15. *Bakutkin V.V., Maksimova L.V.* Subscleral meridional plastics using carbon Alloplants in the microsurgical treatment of uncompensated open-angle glaucoma. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 2000; 1:39–42. (In Russian).
16. *Slonimsky A.Yu., Alekseev I.B., Dolgij S.S., Korigodsky A.R.* New biodegradable drainage «Glautex» for surgical treatment of glaucoma. *Glaucoma*. 2012; 4: 55–9. (In Russian).
17. *Zolkin P.I., Ostrovsky V.S.* Carbon materials in medicine. Moscow: Metallurgizdat; 2014. (In Russian).
18. *Neroev V.V., Bykov V.P., Zolkin P.I., Kvasha O.I., Belevtseva T.A.* Design and development of a carbon-fiber implant for glaucoma treatment: in vitro research stage. *Russian Ophthalmological Journal*. 2010; (3): 44–7. (In Russian).
19. *Neroev V.V., Bykov V.P., Kvasha O.I., Belevtseva T.A.* Experimental results of the use of a new micro drainage method. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011; 4(2): 78–81. (In Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России E-mail: pineblack@yandex.ru

Роль анатомо-клинических проявлений травмы в выборе метода удаления глаза

И.А. Филатова¹, Е.Н. Вериги¹, И.А. Пряхина¹, Е.П. Садовская²

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Боткина», филиал № 1, Москва

Проведен анализ результатов лечения 729 пациентов после удаления глаза по поводу травмы (88,3 % от всех 826 операций удаления глаза, проведенных с 2009 по 2013 г.) и анализ характера глазной травмы, приведшей к удалению глаза. Ведущей в структуре глазного травматизма следует признать бытовую травму (55,2 %), за которой следуют криминальные травмы (15,7 %) и повреждения органа зрения в детском возрасте (9,5 %). Проанализированы сроки и причины удаления глаза в разные сроки. Описаны различные методики операции удаления глаза: простая энуклеация и эквисцерация, энуклеация и эквисцерация с формированием опорно-двигательной культи с использованием в качестве орбитального имплантата карботекстима или политетрафторэтилена. В работе показан выбор метода операции в зависимости от характера посттравматических изменений глаза. Сроки наблюдения за пациентами составили от 6 мес. до 5 лет. Во всех случаях результаты хирургического лечения и последующего глазопротезирования были положительными (прослежены у 84,4 % пациентов). Лучшие функциональные и косметические результаты получены после выполнения эквисцерации с пластикой культи по параметрам: западение протеза и верхнего века в орбиту, подвижность культи и глазного протеза. Подчеркнута целесообразность расширения показаний к эквисцерации в связи с лучшими функциональными показателями.

Ключевые слова: травма глаза, удаление глаза, сроки и методы операции, энуклеация, эквисцерация, орбитальный имплантат, результаты лечения.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:52–59

Травма глаза и ее последствия являются ведущей причиной удаления глаза, что связано с ростом числа повреждений сочетанного характера, открытой и закрытой травмы в результате бытовых, военных и криминогенных ситуаций, с травматизмом в детском возрасте [1]. Развитие тяжелых осложнений после механической травмы приводит к потере зрительных функций, инвалидизации пострадавших, угрозе развития симпатической офтальмии на парном глазу [2, 3]. По данным различных лечебных учреждений, в 2001 г. причинами энуклеаций были: травма — от 23,3 до 54,6 % случаев, абсолютная болящая глаукома — от 12,3 до 46,7 %, онкопатология — от 5,1 до 10,4 %, панофтальмит — у 2,4 % пациентов [4]. Удаление глаза, выполняемое по различным методикам, в настоящее время показано проводить только с формированием объемной опорно-двигательной

культи (ОДК), для чего используют различные виды орбитальных имплантатов [5–9]. Однако, как следует из литературы, в офтальмологических клиниках страны при удалении глаза культи чаще всего формируются местными тканями без использования имплантатов [10]. Вследствие этого создаются условия для развития анофтальмического синдрома, так как подобная ОДК малоподвижна, глубоко погружена в полость орбиты, и результаты глазопротезирования неудовлетворительные [11]. В результате удаления глаза у пациентов возникает целый ряд проблем психологического, физиологического, косметического, социального характера, которые существенно влияют на качество их жизни [12, 13].

Большая роль в этой связи отводится комплексу реабилитационных мероприятий, которые определяются оптимально выбранной тактикой лечения,

своевременностью проведения оперативного лечения, уровнем оказания хирургической помощи и последующей коррекцией результатов лечения, из которых очень важным является косметическая реабилитация.

ЦЕЛЬ работы — анализ анатомо-клинических исходов механической травмы с определением показаний, сроков и методик удаления глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинический материал включал 729 пациентов, в том числе 508 (69,6 %) мужчин и 221 (30,4 %) женщину, которым в условиях отдела травматологии, реконструктивной хирургии и глазного протезирования были проведены операции по удалению глазного яблока по поводу травмы и ее последствий (88,3 % от всех 826 операций удаления глаза, проведенных в период с 2009 по 2013 г.). Преобладали больные мужского пола в возрасте от 19 до 55 лет (38,8 %).

Комплексное клинико-диагностическое обследование пациентов включало традиционные методики, такие как визометрия, тонометрия, определение полей зрения, биомикроскопия, офтальмоскопия, комплекс электрофизиологических, эхографических, рентгенологических (в том числе компьютерную томографию, КТ), иммунологических исследований. Оперативное вмешательство выполняли лицам до 17 лет под наркозом, старше 17 лет — под местной анестезией с нейролептаналгезией (НЛА). В качестве орбитальных имплантатов использовали материалы российских производителей: углеродный композит карботекстим — комплект углеродных имплантатов для формирования опорно-двигательной культи после энуклеации глазного яблока и других пластических операций области орбиты (регистрационное удостоверение № ФС 01030241/1296-05 от 15.02.2005) и политетрафторэтилен (ПТФЭ) — вкладыши-имплантаты орбитальные политетрафторэтиленовые, стерильные ВАО «Экофлон» диаметром 18, 19 и 20 мм (регистрационное удостоверение № ФС 2009/04561 от 25.05.2009).

Удаление глаза выполняли по следующим методикам: простая энуклеация (13 операций), простая эвисцерация (19 операций), энуклеация с пластикой культи (353 операции), эвисцерация с пластикой культи (344 операции) — всего 729 операций.

Техника энуклеации с пластикой культи орбитальным имплантатом. После санации конъюнктивальной полости производили паралимбальный разрез конъюнктивы, тупым путем разделяли рубцы в межмышечных пространствах. Глазные мышцы прошивали и отсекали. Глазное яблоко мобилизовали от рубцов. Выполняли невротомию, гемостаз (тампоны с перекисью водорода). В полость мышечной воронки помещали орбитальный имплантат (карботекстим или ПТФЭ). Поверх имплантата укладывали дополнительное покрытие из полиэфирного полотна (ТОФЭКС) [14], к которому подшивали глазные

мышцы с диастазом 10–12 мм. Затем накладывали послойные непрерывные швы на тенонову капсулу, субконъюнктиву и конъюнктиву (викрил 5/0). Для стабилизации нижнего свода накладывали П-образный шов. Полость протезировали подходящим по форме протезом. При наличии отека века сшивали. Операцию заканчивали инъекцией в мягкие ткани орбиты антибиотика и наложением тугей бинтовой повязки на 4–5 дней.

Техника простой энуклеации была аналогична вышеописанной, за исключением этапа орбитальной имплантации и использования покрытия.

Техника эвисцерации с пластикой культи орбитальным имплантатом. После проведения анестезии и санации конъюнктивальной полости производили паралимбальный разрез конъюнктивы, разделяли ткани в межмышечных пространствах, разрез склеры производили в 1–2 мм от лимба, тупым путем удаляли внутренние оболочки единым конгломератом. Полость склеры промывали растворами перекиси водорода, хлоргексидина. Резецировали задний полюс склеры диаметром 5–7 мм, выполняли невротомию, гемостаз. Производили коагуляцию эмиссариев (методом радиоволновой хирургии прибором Surgitron). В полость склеры погружали орбитальный имплантат и перед ним ушивали П-образными швами лоскуты склеры попарно. Накладывали послойно непрерывные швы на тенонову капсулу, субконъюнктиву и конъюнктиву (викрил 5/0). Полость протезировали. При необходимости накладывали П-образный шов в нижний свод и сшивали веки. Операцию завершали инъекцией антибиотика и накладывали тугую бинтовую повязку на 4–5 дней.

Техника простой эвисцерации была аналогична вышеописанной, за исключением этапа резекции заднего полюса, коагуляции эмиссариев и орбитальной имплантации.

Сроки наблюдения за пациентами составили от 6 мес. до 5 лет.

Оценку эффективности различных методов удаления глаза проводили по следующим критериям: западение протеза и верхнего века в орбиту, наличие лагофтальма и асимметрии глазных щелей, подвижность культи и глазного протеза.

Анализ полученных данных позволил обосновать показания и сроки удаления глазного яблока с определением оптимальной методики проведения операций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе поликлинического обследования определяли показания к удалению глаза. Основанием для операции являлись осложнения, повлекшие отсутствие зрительных функций, органические изменения структур и оболочек глаза, угроза развития симпатической офтальмии, что подтверждалось данными клиники и иммунологических реакций, а также бесперспективность и косметическая неполноценность слепого глаза.

При последствиях механической травмы группу риска составляли пациенты с обширными ранениями, разрывом оболочек, значительной потерей стекловидного тела; двойными проникающими ранениями при отсутствии полной герметизации фиброзной капсулы глаза; с внедрением осколка в полость глаза; с повреждением хрусталика; развитием внутриглазной инфекции; увеитом на иммунной основе; субконъюнктивальным разрывом склеры; вторичной абсолютной глаукомой; посттравматической субатрофией глазного яблока.

Установлено, что в отделе травматологии за последние 5 лет удаление глазного яблока проводилось 826 пациентам, из них в 729 (88,3 %) случаях — по поводу последствий травмы: в 2009 г. — 140, в 2010 г. — 142, в 2011 г. — 151, в 2012 г. — 160, в 2013 г. — 136 случаев (рис. 1).

Ведущей в структуре глазного травматизма следует признать бытовую травму (55,2 %), за которой следуют криминальные травмы (15,7 %) и повреждения органа зрения в детском возрасте (9,5 %). Возрастание числа криминогенных ситуаций в связи с широким применением газового и боевого оружия привело к утяжелению исходов травматической патологии, так как поражающими факторами являются механические, термические и химические воздействия на глазное яблоко и окружающие ткани.

Особое место занимала автодорожная травма глаза, которая в 9,9 % имела изолированный характер, в то время как ее сочетание с повреждениями придатков глаза (мягких тканей и костей орбиты) достигало 61,2 %, при этом более чем в 90 % случаев имела место черепно-мозговая травма (ЧМТ) различной степени тяжести. Анализ исходов сочетанных и комбинированных ранений при дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) показал, что повреждения глазного яблока, наличие ЧМТ или скелетной травмы выводит на лидирующую позицию патологию, от которой зависит жизнь пострадавшего, что не всегда позволяет осуществить своевременную офтальмохирургическую помощь, а это приводит к развитию слепоты и слабослышания. Чаще всего таким пациентам экстренная помощь оказывалась в условиях многопрофильных стационаров, а специализированная офтальмологическая помощь в 60 % случаев носила отсроченный характер, или же

впервые пострадавшие обращались к офтальмологу в весьма отдаленные сроки (2 нед., 1 мес., 3 мес. и более), когда в связи с развитием тяжелых осложнений необходимо было решать вопрос о проведении органосохранного лечения или об удалении глаза и реконструктивных операциях.

Анализ характера открытой травмы, которая в 61,9 % от общего числа больных была причиной удаления глаза (рис. 1), показал, что она являлась следствием осколочного ранения в 40,5 % случаев и огнестрельного поражения — в 17,1 %. При этом в 30,8 % по месту жительства предпринималось несколько безуспешных попыток удаления осколка из глаза. Крайне тяжелые механические повреждения глазного яблока и его придаточного аппарата были следствием ранения бензопилой, «болгаркой» и фрагментами точильного круга при его разрыве (7 %), а также взрывной травмы (2,2 %). В случаях закрытой травмы (34,4 %) (рис. 1) удар по глазу наносился тяжелым предметом (рукоятка пистолета, монтировка, доска и пр.) в 60,5 %, при неустановленных обстоятельствах во время драк и криминальных разборок — в 19,7 %.

Данные остроты зрения представлены на рисунке 2, согласно которому удаление абсолютно слепого глазного яблока производили в 712 случаях при наличии необратимых тяжелых изменений в поврежденном глазу, что составило 97,6 %.

При комплексном ультразвуковом исследовании у 37,5 % пациентов с последствиями травм выявляли грубые шварты в стекловидном теле, субтотальный и тотальный гемофтальм; иноперабельная отслойка внутренних оболочек (цилиарного тела, сосудистой оболочки и сетчатки) имела место в 31,1 % случаев, субатрофия различной степени — у 35,4 % больных. Со стороны хориоретинального комплекса в ранние сроки после травмы (до 3 мес.) отмечено утолщение оболочек до 2,5–3,0 мм; в более поздние сроки (более 1–3 лет) — уплотнение, кальцификация оболочек с уменьшением плотности ретробульбарной клетчатки, которая в ряде случаев не визуализировалась.

Анализ реакций клеточного иммунитета (РТМЛ) к антигенам глаза [15] выявил реакцию к увеаретинальной ткани при хроническом или рецидивирующем воспалении в травмированном глазу

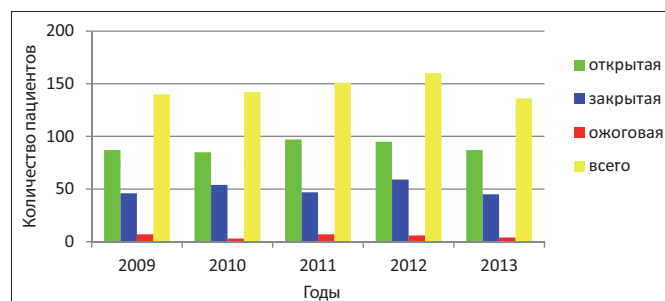


Рис. 1. Распределение характера глазной травмы по годам.

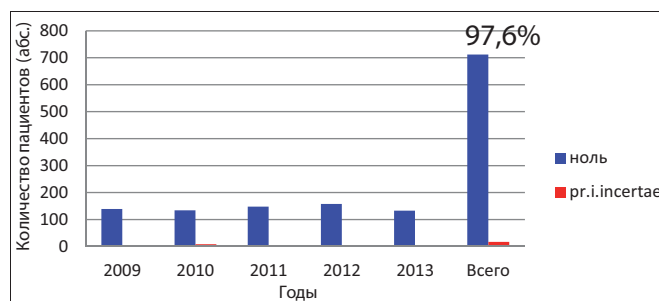


Рис. 2. Острота зрения пораженного глаза до операции.

в 36,5 %, гиперсенсibilизацию к роговичной ткани — в 33,3 %, к хрусталику — в 19,7 % случаев. Однако следует отметить, что не всегда эти данные коррелировали с клиническими проявлениями процесса.

Оценка комплекса полученных результатов обследования больных позволила определить и обосновать сроки удаления глаза (рис. 3).

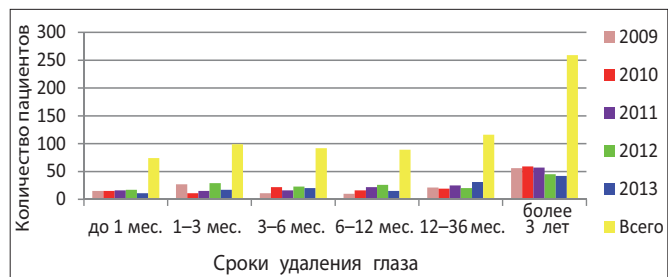


Рис. 3. Сроки удаления глаза при посттравматической патологии.

Удаление глазного яблока в ранние сроки (в течение первого месяца) было чаще связано с тяжестью травмы, разрушением глаза и невозможностью восстановления целостности фиброзной капсулы. Как правило, это происходило при сочетании обширной раны с выпадением содержимого глаза и выраженном контузионном компоненте, при неполной герметизации раны; наличии двойных (сквозных) ранений с необработанным выходным отверстием; в результате огнестрельного ранения, внутриглазной инфекции.

Удаление в сроки от 1 до 3 мес. происходило по тем же причинам, но пациенты из других регионов, направленные в институт для лечения, уже получили первичную помощь по месту жительства, где производили первичную хирургическую обработку (ПХО) и консервативное лечение в попытке сохранения глаза как органа (рис. 4).

В более поздние сроки удаление глазного яблока было связано с желанием пациентов сохранить собственный глаз, однако после тяжелых травм

часто возникал хронический рецидивирующий посттравматический увеит, что расценивали как угрозу развития симпатической офтальмии (рис. 5).

Удаление в сроки от 3 лет и более было обусловлено возникающим воспалением после длительного спокойного периода, иногда после случайной повторной травмы, а также с желанием больного улучшить косметику на стороне повреждения.

Травма органа зрения довольно часто сочеталась с поражением придаточного аппарата глаза (веки, костная орбита и ее мягкотканное содержимое). Удаление слепого глаза с реконструкцией придаточного аппарата требовалось при наличии ожоговой болезни (3,7 %) в основном в связи с развитием вторичной болящей глаукомы, а также по косметическим показаниям. В этих ситуациях по ходу операции приходилось решать вопрос не только об удалении глазного яблока с использованием оптимальной методики, но также о сложных реконструктивных вмешательствах по восстановлению разрушенных и поврежденных структур орбитальной области (рис. 6, 7).

В стационаре определяли способ удаления глазного яблока, возможность использования имплантата для формирования ОДК, материал и его параметры с целью обеспечения в дальнейшем оптимальных результатов глазопротезирования. С нашей точки зрения, оптимальными имплантатами для формирования ОДК в настоящее время является карботекстим (углерод) и ПТФЭ. Карботекстим (углеродный композит) имеет форму дисков различного диаметра (от 12 до 22 мм) с толщиной 3,0 мм. ПТФЭ представлен сферами диаметром 18, 19, 20 мм. Данные материалы обладают хорошей биосовместимостью, интеграцией с окружающими тканями, легко моделируются и имеют низкий риск обнажения и отторжения (табл. 1). Карботекстим предпочтителен при значительных рубцах и деформации орбиты за счет своей способности адаптироваться к любой по форме и размеру орбите. Использование ПТФЭ



Рис. 4. А – пациент А. через 3 мес. после контузии тяжелой степени с тотальным гемофтальмом и отслойкой сетчатки, состояние после витрэктомии. Вторичная болящая глаукома, амавроз; Б – пациент А. через 1,5 года после эквисцерации с пластикой культи имплантатом ПТФЭ.



Рис. 5. А – пациент К. через 1,5 года после проникающего осколочного ранения, ПХО корнеосклеральной раны с удалением магнитного инородного тела. Субатрофия III степени, вялотекущий посттравматический увеит; Б – пациент К. через 2 года после энуклеации с пластикой культи имплантатом Карботекстим.

Рис. 6. А – пациент П. Исход ранения бензопилой (1 год) и ПХО ран по месту жительства. Амавроз, субатрофия II степени, посттравматический увеит, болевой синдром; Б – пациент П. Через год после энуклеации с пластикой культи имплантатом ПТФЭ, реконструкции век и тотальной пластики конъюнктивальной полости лоскутами аутослизистой губы.



Рис. 7. А – пациент С. Исход химического ожога (1 год) и попыток рассечения симблефарона. Амавроз, вторичная болящая глаукома; Б – пациент С. Через 1,5 года после эвисцерации с пластикой культи имплантатом Карботекстим и тотальной реконструкции полости лоскутами аутослизистой губы.

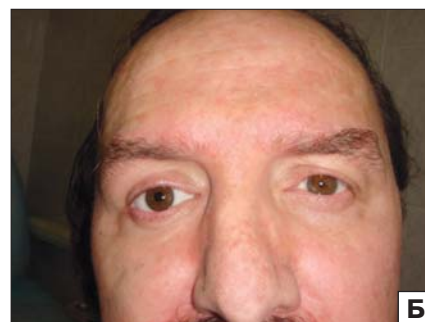


Таблица 1. Способ удаления глаза и используемые имплантаты

Годы	Энуклеация						Эвисцерация						Итого	
	простая		Карботекстим		ПТФЭ		простая		Карботекстим		ПТФЭ			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2009	1	0,71	74	52,8	9	6,4	2	1,4	51	36,2	3	2,1	140	100
2010	3	1,8	59	41,1	9	7,4	6	3,7	60	42,8	5	3,7	142	100
2011	4	2,2	41	26,8	37	24,6	5	2,8	28	19,6	36	24,0	151	100
2012	3	1,7	44	27,4	33	20,6	3	1,7	48	30,3	29	18,3	160	100
2013	2	1,3	21	15,9	26	19,2	3	1,9	35	25,2	49	36,4	136	100
Итого	13	1,9	239	32,7	114	15,6	19	2,6	222	30,5	122	16,7	729	100

целесообразно у пациентов пожилого возраста или при тяжелой соматической патологии, так как имплантация осуществляется одним движением, что сокращает время операции.

Выбор метода удаления глаза зависел от клинического состояния травмированного органа зрения. При сохранности склеры, отсутствии грубых деформирующих проникающих рубцов, посттравматического увеита выполняли эвисцерацию с резекцией заднего полюса и невэрктомией. При сохранении большей части склеры неизменной, но с наличием проникающего рубца в ранние сроки (до 1–3 мес.) выполняли эвисцерацию с резекцией участка склеры с проникающим рубцом и последующим ушиванием склеры. При сохранении части неизменной склеры (при субатрофии I–II степени) и отсутствии воспалительных процессов также выполняли эвисцерацию с резекцией заднего полюса и невэрктомией, но с учетом уменьшенной в объеме склеральной капсулы. При этом расширяли отверстие в заднем полюсе склеры радиальными насечками и помещали часть имплантата в полость склеры, а часть — вне ее, то есть лоскутами

склеры укрывали только переднюю часть имплантата. Данная модификация позволяет обеспечить достаточное покрытие орбитального имплантата, сохраняет глазные мышцы интактными, а открытая задняя часть имплантата способствует быстрому врастанию фиброваскулярных тканей в толщу имплантата.

В случае уменьшенного и деформированного рубцами глаза (субатрофия III степени, атрофия глаза), при наличии активного посттравматического увеита выполняли энуклеацию. Энуклеация была методом выбора и у пациентов с наличием грубых рубцов в орбите, приводящих к сращению глазного яблока с деформированными стенками орбиты.

Удаление глаза без формирования объемной ОДК расценивали как калечащую операцию и во всех случаях использовали орбитальные имплантаты из карботекстима или ПТФЭ. Только при наличии гнойного процесса удаление глаза выполняли без пластики культи (простая энуклеация — 13 операций, эвисцерация — 19 операций). Эвисцерацию без орбитального имплантата и без резекции заднего полюса производили с целью профилактики

распространения гнойного процесса (эндофтальмита) в полость орбиты. При этом полость склеры тщательно санировали от гнойного содержимого, а плотная склеральная капсула без отверстия в заднем полюсе защищала полость орбиты от проникновения инфекции. Данная методика была методом выбора при гнойной язве роговицы с ее расплавлением. Энуклеацию без пластики культи выполняли при гнойном процессе в орбите (панофтальмите, абсцессе). Полость орбиты санировали раствором антибиотиков, засыпали в рану и обкалывали мягкие ткани антибиотиками. При этом рану не ушивали, а только направляющими швами подхватывали конъюнктиву, оставляя рану открытой для обеспечения дренажа.

После удаления глаза без пластики культи у пациентов формировался анофтальмический синдром, включавший глубокое западение протеза и век в орбиту, малоподвижную культю [11]. Спустя 6–12 мес. пациентам с анофтальмическим синдромом выполняли отсроченную реконструкцию культи орбитальным имплантатом [16].

При наблюдении за пациентами в сроки до 5 лет мы не отмечаем отрицательных результатов, за

исключением 5 (0,68 %) пациентов с обнажением орбитальных имплантатов. Причинами обнажения в данной группе были: ношение протеза с крючком в верхнем своде (3 — углеродный имплантат), инфекционные заболевания и грипп с высокой температурой (2 — ПТФЭ). Осложнения возникли в 4 (1,13 %) случаях после энуклеации и в одном (0,29 %) — после эвисцерации. После удаления имплантата и санации полости орбиты пациентам выполняли отсроченную пластику культи спустя 6–12 мес.

В отдаленном периоде (через 6–12 мес.) были обследованы 615 (84,4 %) пациентов. Результаты по всем критериям, определенным через 6 мес. и более после операции, представлены в таблице 2. Во всех случаях результаты хирургического лечения и последующего глазопротезирования были положительными (рис. 4, Б–7, Б). Согласно проведенным исследованиям, лучшие функциональные и косметические результаты получены после выполнения эвисцерации с пластикой культи, которые оценивали по следующим параметрам: западение протеза и верхнего века в орбиту меньше, чем после энуклеации, на 14–25 и 45–49 % соответственно, подвижность культи и протеза

Таблица 2. Эффективность различных методов операции удаления глаз

Критерии оценки	Методика операции					
	простая энуклеация (n = 11)	энуклеация с пластикой культи Карботекстимом (n = 195)	энуклеация с пластикой культи ПТФЭ (n = 99)	простая эвисцерация (n = 13)	эвисцерация с пластикой культи Карботекстимом (n = 201)	эвисцерация с пластикой культи ПТФЭ (n = 96)
Западение протеза, среднее значение, мм (% от всех пациентов, прооперированных данным методом)	7,1 ± 1,9 (100 %) p* < 0,02 p** < 0,05	0,28 ± 0,13 (19,2 %) p* < 0,02 p** < 0,05	0,28 ± 0,13 (36,3 %) p* < 0,02 p** < 0,05	6,25 ± 0,13 (100 %) p* < 0,02 p** < 0,05	0,21 ± 0,02 (16,3 %) p* < 0,02 p** < 0,05	0,24 ± 0,12 (40 %) p* < 0,02 p** < 0,05
Западение верхнего века, среднее значение, мм (% от всех пациентов, прооперированных данным методом)	10,30 ± 2,19 (100 %) p* < 0,02 p** < 0,05	0,53 ± 0,29 (36,7 %) p* < 0,02 p** < 0,05	0,80 ± 0,21 (27,3 %) p* < 0,02 p** < 0,05	8,45 ± 0,28 (100 %) p* < 0,02 p** < 0,05	0,29 ± 0,15 (20,9 %) p* < 0,02 p** < 0,05	0,4 ± 0,1 (40 %) p* < 0,02 p** < 0,05
Асимметрия ширины глазных щелей, среднее значение, мм (% от всех пациентов, прооперированных данным методом)	1,48 ± 0,64 (90,4 %) p* < 0,05 p** > 0,05	0,25 ± 0,04 (21,1 %) p* < 0,05 p** > 0,05	0,24 ± 0,02 (14,9 %) p* < 0,05 p** > 0,05	1,18 ± 0,02 (94,3 %) p* < 0,05 p** > 0,05	0,11 ± 0,01 (11,7 %) p* < 0,05 p** > 0,05	0,14 ± 0,03 (23 %) p* < 0,05 p** > 0,05
Лагофтальм, среднее значение, мм (% от всех пациентов, прооперированных данным методом)	1,32 ± 0,6 (57,1 %) p* < 0,05 p** > 0,05	0,33 ± 0,03 (21,1 %) p* < 0,05 p** > 0,05	0,22 ± 0,08 (16,5 %) p* < 0,05 p** > 0,05	1,06 ± 0,06 (46,3 %) p* < 0,05 p** > 0,05	0,18 ± 0,02 (13,1 %) p* < 0,05 p** > 0,05	0,20 ± 0,12 (20 %) p* < 0,05 p** > 0,05
Средняя суммарная подвижность культи (°)	69,9 ± 8,9 p* < 0,02 p** < 0,05	118,2 ± 3,1 p < 0,02* p < 0,05**	115,5 ± 3,3 p < 0,02* p < 0,05**	75,5 ± 3,1 p < 0,02* p < 0,05**	139,1 ± 2,1 p < 0,02* p < 0,05**	148,2 ± 3,2 p < 0,02* p < 0,05**
Средняя суммарная подвижность протеза (°)	59,6 ± 7,8 p < 0,02* p < 0,05**	90,4 ± 2,7 p < 0,02* p < 0,05**	92,0 ± 2,9 p < 0,02* p < 0,05**	67,9 ± 2,2 p < 0,02* p < 0,05**	112,9 ± 1,3 p < 0,02* p < 0,05**	116,8 ± 2,1 p < 0,02* p < 0,05**
Подвижность глазного протеза в % от подвижности культи	85,2 % p < 0,02* p < 0,05**	76,5 % p < 0,02* p < 0,05**	79,7 % p < 0,02* p < 0,05**	89,9 % p < 0,02* p < 0,05**	81,1 % p < 0,02* p < 0,05**	78,9 % p < 0,02* p < 0,05**
Подвижность глазного протеза в % от подвижности здорового глаза	29,5 % p < 0,02* p < 0,05**	50,2 % p < 0,02* p < 0,05**	51,1 % p < 0,02* p < 0,05**	43,3 % p < 0,02* p < 0,05**	62,7 % p < 0,02* p < 0,05**	64,9 % p < 0,02* p < 0,05**

Примечание: n — количество пациентов; p* — достоверность различия между группами простой энуклеации/эвисцерации и энуклеации с пластикой культи; p** — достоверность различия между группами эвисцерации и энуклеации с пластикой культи.

выше, чем после энуклеации, на 15–22 и 20–21 % соответственно (см. табл. 2). Осложнения также были отмечены реже после эвисцерации. В связи с этим считаем целесообразным расширить показания к эвисцерации при посттравматической патологии и при безнадежном состоянии глаза выполнять его удаление в более ранние сроки (до 1–3 мес.), пока не развились процессы рубцевания и атрофии и есть возможность использовать склеру для эвисцерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дифференцированный подход к выбору сроков, метода операции и орбитальных имплантатов позволяет достичь высоких результатов в медицинской, косметической и социальной реабилитации пациентов с последствиями тяжелой травмы органа зрения.

Литература

1. Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашиников В.В. Травмы глаза. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Гундорова Р.А., Архипова Л.Т., Вериге Е.Н., Катаев М.Г. Осложнения тяжелых проникающих ранений, показания и способы удаления глазного яблока: Методические рекомендации. М.; 2001.
3. Филатова И.А., Вериге Е.Н., Тхелидзе Н.Р., Берая М.З. Влияние качества хирургической обработки субконъюнктивальных разрывов склеры на их исход. Вестник офтальмологии. 2005; 6: 25–6.
4. Садовская Е.П., Вериге Е.Н., Неверовский А.С. Медико-социальная реабилитация больных с анофтальмом. Реабилитология. М., 2003; 405–6.
5. Филатова И.А. Анофтальм. Патология и лечение. М.: ИП Степанов Б.Э.; 2007.
6. Steinkogler F.J. Polytetrafluoroaethylen in der Enucleationschirurgie. Fortschr. Ophthalmol. 1988; 85(4): 321–2.
7. Гундорова Р.А., Быков В.П., Катаев М.Г., Филатова И.А. Новые достижения в орбитальной имплантологии и протезировании глаз. Российский медицинский журнал. 2000; 6: 27–30.
8. Давыдов Д.В., Решетов И.В. Комбинированная реконструкция орбиты у пациентов с анофтальмическим синдромом. Офтальмохирургия. 1999; 1: 26–31.
9. Филатова И.А., Катаев М.Г., Хорошилова-Маслова И.П. и др. Гистологические исследования углеродного войлока (Карботекстим-М) в отдаленные сроки после имплантации в орбиту. Русский офтальмологический журнал. 2001; 3: 27–30.
10. Вериге Е.Н., Гундорова Р.А., Садовская Е.П. Сравнительная характеристика подвижности культи и протеза в зависимости от метода удаления глазного яблока. Российский офтальмологический журнал. 2012; 2: 14–9.
11. Steinkogler F.J. The treatment of the post-enucleation socket syndrome. J. Craniio-Maxillofac. Surg. 1987; 15 (1): 31–3.
12. Тихонов С.Г. К вопросу офтальмологического статуса лиц с анофтальмом. В кн.: Вопросы офтальмологии: сб. научных трудов. Красноярск; 1989: 94–6.
13. Вериге Е.Н., Гундорова Р.А., Пряхина И.А. Психологические аспекты в реабилитации пациентов с анофтальмом. Офтальмология. 2012; 9 (3): 81–4.
14. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Киселева О.А. и др. Универсальный синтетический материал для офтальмохирургии. Российский офтальмологический журнал. 2010; 4: 71–5.
15. Гундорова Р.А., Илуридзе С.Л., Вериге Е.Н., Черноокова В.А. Роль иммунодиагностики в выборе тактики лечения посттравматической глазной патологии. Офтальмология. 2005; 2: 22–6.
16. Филатова И.А. Современный подход к хирургической реабилитации пациентов с анофтальмическим синдромом. Офтальмохирургия. 2002; 1: 33–6.

The role of anatomic and clinical manifestations of trauma in choosing a method of removal of the eye

I.A. Filatova¹, E.N. Verigo¹, I.A. Prjakhina¹, E.P. Sadovskaya²

¹ Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

² S.P. Botkin City Clinical Hospital, Branch 1, Moscow, Russia

filatova64@yandex.ru

We analyzed the results of treatment of 729 patients who underwent eye removal surgery due to a trauma (88.3 % of a total of 826 eye removal surgeries performed from 2009 to 2013) and studied the nature of eye injuries that led to eye removal. The main share of eye injuries are domestic accidents (55.2 %), followed by criminal activities (15.7 %) and eye injuries occurring in children (9.5 %). We analyzed times elapsed between the trauma and eye removal and causes that made this procedure necessary. A number of eye removal methods were described, including simple enucleation and evisceration, enucleation and evisceration with the formation of a locomotor stump using Karbotekstim or polytetrafluoroethylene (PTFE) for orbital implant. We analyze how surgery technique is chosen depending on the nature of post-traumatic changes in the eye. The patients were followed up for 6 months to 5 years. In all follow-up cases (84.4 % of patients), the results of surgical treatment and subsequent ocular prosthetics were positive. The best functional and cosmetic results were obtained after evisceration with stump plastics, which was assessed according to retraction of the prosthesis and the upper eyelid into the orbit, the mobility of the stump and the ocular prosthesis. It is concluded that due to good functional parameters, indications for evisceration should be expanded.

Keywords: eye injury, removal of the eye, surgery timing and methods, , enucleation, evisceration, orbital implant, treatment results.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:52–9

References

1. Gundorova R.A., Neroev V.V., Kaschnikov V.V. Eye trauma. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russian).
2. Gundorova R.A., Arhipova L.T., Verigo E.N., Kataev M.G. Complication of serious penetrating wounds, indications and methods of the eye globe excision. Manual for ophthalmologists. Moscow; 2001. (In Russian).
3. Filatova I.A., Verigo E.N., Thelidze N.R., Beraya M.Z. Impact of quality of subconjunctival sclera breaks surgical treatment on their outcome. Vestnik oftal'mologii. 2005; 6: 25–6. (In Russian).
4. Sadovskaya E.P., Verigo E.N., Neverovskiy A.S. Medical and social rehabilitation of patients with anophthalmus. Reabilitologiya. 2003; 405–6. (In Russian).
5. Filatova I.A. Anophthalmus. Pathology and treatment. Moscow: IP Stepanov B.E.; 2007. (In Russian).
6. Steinkogler F.J. Polytetrafluoroaethylen in der Enucleationschirurgie. Fortschr. Ophthalmol. 1988; 85(4): 321–2.
7. Gundorova R.A., Bykov V.P., Kataev M.G., Filatova I.A. New achievement in orbital implantation and a prosthetic eye repair. Russian Medical Journal. 2000; 6: 27–30. (In Russian).
8. Davydov D.V., Reschetov I.V. Combined reconstruction of an orbit in patients with anophthalmic syndrome. Ophthalmosurgery. 1999; 1: 26–31. (In Russian).
9. Filatova I.A., Kataev M.G., Khoroshilova-Maslova I.P. et al. Histochemical research of carbon felt (Krbotextim-M) in the remote periods after implantation in an orbit. Russkij Oftalmologicheskij Zhurnal. 2001; 3: 27–30. (In Russian).
10. Verigo E.N., Gundorova R.A., Sadovskaya P.G. A comparative study of the stump and prosthesis mobility depending on the technique of eye enucleation. Russian Ophthalmological Journal. 2012; 5(2): 14–9.
11. Steinkogler F.J. The treatment of the post-enucleation socket syndrome. J. Cranio-Maxillofac. Surg. 1987; 15 (1): 31–3.
12. Tikhonov S.G. To a question of the ophthalmologic status of patients with an anophthalmus. In: Proc. of the conference "Problems of ophthalmology" Krasnoyarsk. 1989; 94–6. (In Russian).
13. Verigo E.N., Gundorova R.A., Pryakhina I.A. Psychological aspects in the rehabilitation of patients with an anophthalmus. Ophthalmology. 2012; 9 (3): 81–4. (In Russian).
14. Tarutta E.P., Iomdina E.N., Kiseleva O.A. et al. A universal synthetic material for ocular surgery. Russian Ophthalmological Journal. 2010; 4: 71–5. (In Russian).
15. Gundorova R.A., Iluridze S.L., Verigo E.N., Chernookova V.A. Role of the immune diagnostics in the choice of treatment's tactics of posttraumatic eye pathology. Ophthalmology. 2005; 2: 22–6. (In Russian).
16. Filatova I.A. The modern approach to a surgical rehabilitation of patients with the post-enucleation socket syndrome. Ophthalmosurgery. 2002; 1: 33–6. (In Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России E-mail: filatova13@yandex.ru

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



ООО «Сентисс Рус»

111033, Москва, Золотородский 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

Хирургическое лечение детей с врожденной глаукомой, сочетанной с другими дефектами развития

А.С. Хамраева, Ю.А. Хамроева, Б.Т. Бузруков

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан

Изучены результаты хирургического лечения 8 детей (13 глаз) с врожденной глаукомой, сочетанной с дефектами развития при далеко зашедшей и терминальной стадиях. Возраст детей варьировал от 1 мес. до 4 лет. Всем детям проведено хирургическое лечение — склерэкстратрабекулэктомия, трабекулотомия в комбинации с циклодиализом или циклоретракцией с аутосклеральным дренированием. В течение года после операции нормальное внутриглазное давление (ВГД) сохранялось на 8 глазах (61,5 %) у пациентов с синдромами Стерджа — Вебера и аниридий. У одного больного (2 глаза) с аномалией Петерса ВГД поднялось вновь до $30,7 \pm 1,5$ мм рт. ст. и у одного ребенка с аномалией Аксенфельда — Ригера (2 глаза) — до $26,56 \pm 0,90$ мм рт. ст., что наряду с эхобиометрическими параметрами явилось показанием для повторной операции. Повторное аналогичное хирургическое вмешательство снизило ВГД до $25,08 \pm 2,02$ мм рт. ст., которое держится в течение 4 лет. У остальных пациентов отмечено стабильное улучшение зрительных функций и компенсация глаукомного процесса.

Ключевые слова: врожденная глаукома, аномалия Петерса, аномалия Аксенфельда — Ригера, синдром Стерджа — Вебера, аниридия, лечение, циклодиализ, циклоретракция с аутосклеральным дренированием.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:60–62

Известно, что врожденная глаукома часто сочетается с другими аномалиями глаза: аномалией Аксенфельда — Ригера, синдромом Франк-Каменецкого, аномалией Петерса, склерокорнеа [1, 2]. Считается, что при глаукоме, сочетающейся с аномалиями глаза и синдромами, в отличие от гидрофтальма, внутриглазное давление (ВГД) повышается чаще в более старшем возрасте, а именно во втором десятилетии жизни (юношеская глаукома), реже — после 5–6 лет и еще реже — в младенчестве [3]. Наряду с вышеуказанными аномалиями глаза, врожденная глаукома может сочетаться с другими дефектами развития (синдром Стерджа — Вебера, болезнь Реклингхаузена и др.), что затрудняет выбор хирургического лечения.

ЦЕЛЬ работы — оценка результатов хирургического лечения детей с врожденной глаукомой, сочетанной с другими дефектами развития глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением в течение последних 4 лет в глазном отделении клиники ТашПМИ на-

ходилось 8 детей (13 глаз) с врожденной глаукомой, сочетанной с другими дефектами развития, из них 2 (25 %) мальчика и 6 (75 %) девочек в возрасте от одного месяца до 4 лет. По возрасту больные распределились следующим образом: от одного месяца до одного года — 2; от одного года до 3 лет — 4; от 3 до 4 лет — 2 детей соответственно. Из них с аномалией Петерса — 3 (6 глаз, 46,2 %) (рис. 1), с синдромом Стерджа — Вебера — 3 (3 глаза, 23,1 %), с аниридией — 1 (2 глаза, 15,4 %) и с аномалией Аксенфельда — Ригера — 1 (2 глаза, 15,4 %). Комплексное офтальмологическое обследование этих детей включало визометрию, биомикроскопию, кератолимбometriю, офтальмоскопию, гониоскопию, эхобиометрию, тонометрию по Маклакову. Офтальмологическое обследование проводилось под наркозом. ВГД у всех пациентов было некомпенсированным.

Из анамнеза установлено, что 6 (75 %) детей рождены от родственного брака, у 2 (25 %) — отягощенная наследственность, у матерей всех обследуемых детей наблюдались различные экстрагенитальные заболевания во время беременности.

По стадиям заболевания глаз, согласно классификации Э.Г. Сидорова, М.Г. Мирзаянц [1], дети распределились следующим образом: далеко зашедшая стадия выявлена в 10 (76,9 %) случаях у малышей в возрасте от одного месяца до 4 лет в сочетании с синдромом Стерджа — Вебера, аниридией и аномалией Петерса; терминальная — в 3 (23,1 %) случаях у малышей в возрасте 2 лет в сочетании с аномалией Петерса и аномалией Аксенфельда — Ригера. Заболевание на обоих глазах (в далеко зашедшей и терминальной стадиях) отмечалось у одного ребенка с аномалией Петерса (2 глаза, 15,4 %).

Всем пациентам проведены комбинированные фильтрующие антиглаукоматозные хирургические вмешательства. Наблюдение за этими детьми проводилось в течение 4 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании установлено, что ВГД при далеко зашедшей стадии глаукомы составило $28,8 \pm 1,0$ мм рт. ст., при терминальной — $34,0 \pm 1,5$ мм рт. ст. Передне-задний размер глаза был увеличен при далеко зашедшей стадии на 2–4 мм и при терминальной — на 5–6 мм. При далеко зашедшей стадии на 5 (38,46 %) глазах обнаружен гониодисгенез II степени и на 3 (23 %) — гониодисгенез III степени; на 3 (23 %) глазах гониоскопию провести не удалось из-за помутнения роговицы. При терминальной стадии на 2 (15,4 %) глазах гониоскопия не проводилась из-за резко выраженного помутнения роговой оболочки. Экскавация диска зрительного нерва при далеко зашедшей стадии на 6 (46,15 %) глазах составила 0,6–0,7; на 2 (15,4 %) глазах — 0,8; на 5 (36,46 %) глазах глазное дно визуализировать не удалось из-за дистрофических изменений роговицы.

Больным с аномалией Аксенфельда — Ригера, аниридией и синдромом Стерджа — Вебера при далеко зашедшей и терминальной стадиях произведена комбинированная фильтрующая операция: склерэк-тотрабекулэктомия, циклодиализ, циклоретракция с аутосклеральным дренажом. Такое количество вмешательств объясняется тем, что улучшения одного из путей оттока явно недостаточно из-за недоразвития и патологии угла передней камеры, сочетающейся с другой общей и местной патологией глаза. В связи с этим предположили, что будет эффективно выполнение комбинированной операции с воздействием на три пути оттока одновременно с использованием аутосклерального дренажа. У детей с аномалией Петерса (независимо от стадии процесса) произведена комбинированная фильтрующая операция: трабекулотомия, склерэк-тотрабекулэктомия, циклодиализ,

циклоретракция с аутосклеральным дренированием. Поскольку ВГД у одного больного (2 глаза) с аномалией Петерса не снижалось до нормального уровня, произведена повторная с интервалом в 2 года комбинированная аналогичная фильтрующая операция. У одного больного (2 глаза) с аномалией Аксенфельда — Ригера при терминальной стадии была произведена также повторная с интервалом в 6 мес. комбинированная фильтрующая операция: трабекулотомия, склерэк-тотрабекулэктомия, циклодиализ, циклоретракция с аутосклеральным дренированием (рис. 1, 2).

Нами зарегистрированы следующие интраоперационные осложнения: частичная гифема на 2 (15,3 %) глазах с далеко зашедшей стадией глаукомы при аномалии Петерса и синдроме Стерджа — Вебера; выпадение стекловидного тела и хориоидальная отслойка на 3 (23,0 %) глазах с терминальной стадией при аномалии Петерса. Частичная гифема самостоятельно рассосалась через 4–5 дней, а хориоидальная отслойка прилегла через 5–6 дней после консервативного лечения. Выявленный в послеоперационном периоде ирит на 2 (15,3 %) глазах при синдромах Аксенфельда — Ригера, Стерджа — Вебера был купирован на 7-е сутки; отмеченное у всех детей ВГД в пределах $18,0 \pm 0,5$ мм рт. ст. держалось в течение 5–7 суток после операции. Через 6 мес. после операции показатели ВГД находились в пределах $20,03 \pm 1,05$ мм рт. ст. У пациентов с синдромом Стерджа — Вебера и аниридией (8 глаз, 61,5 %) в течение года после операции ВГД находилось на уровне $24,03 \pm 1,05$ мм рт. ст. У одного больного (2 глаза) с аномалией Петерса ВГД через 24 мес. после первого хирургического вмешательства поднялось до $30,7 \pm 1,5$ мм рт. ст. и у одного ребенка с аномалией Аксенфельда — Ригера (2 глаза) через 6 мес. после первой операции поднялось до $26,56 \pm 0,90$ мм рт. ст., что наряду с эхиогеометрическими параметрами явилось показанием к повторной операции. Повторное аналогичное хирургическое вмешательство снизило ВГД до $25,08 \pm 2,02$ мм рт. ст., которое держится в течение 4 лет. У остальных пациентов отмечено стабильное улучшение зрительных функций: от светоощущения



Рис. 1. Больной с аномалией Петерса через 4 года после операции.

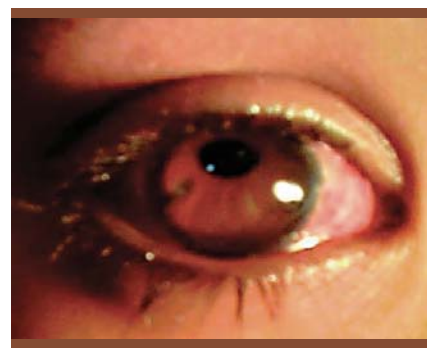


Рис. 2. Больной с аномалией Аксенфельда — Ригера через 3-е суток после операции.

до 0,01 — и компенсация глаукомного процесса. Отмеченное количество осложнений было связано с тем, что дети поступали с далеко зашедшей и терминальной стадиями глаукомы и с сопутствующей местной и общей патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование в хирургическом лечении детей с врожденной глаукомой, сочетанной с дефектами развития, склерэкстратрабекулэктомии, а также трабекулотомии в комбинации с циклодиализом и циклоретракцией с аутосклеральным дренированием привело к компенсации глаукомного процесса.

лизом и циклоретракцией с аутосклеральным дренированием привело к компенсации глаукомного процесса.

Литература

1. Сидоров Э.Г., Мирзаянц М.Г. Врожденная глаукома и ее лечение. М.: 1991.
2. Bremond-Gignac D. Glaucoma in aniridia. J.Fr Optalmol. 2007; 30 (2): 196–9.
3. Катаргина Л.А., Хватова А.В., Коголева Л.В. и др. Значение современных методов визуализации при аномалиях переднего сегмента глаза и врожденной глаукоме у детей. Российский офтальмологический журнал. 2010; 3(2): 7–11.

Surgical treatment of children with congenital glaucoma combined with other defects of eye development

L.S. Khamraeva, Yu.A. Khamroeva, B.T. Buzrukov

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

We studied the results of surgical treatment of 8 children (13 eyes) aged 1 month to 4 years with congenital glaucoma combined with defects of development in the advanced and terminal stages. All children underwent an operation — sclerectotrabeculectomy or sinus trabeculectomy combined with cyclodialysis or cycloretraction with autoscleral drainage. Over a year after the operation, normal IOP stayed in 8 eyes (61.5 %) of patients with Sturge-Weber syndrome and aniridia. One patient (2 eyes) with Peters' anomaly displayed IOP increase to 30.7 ± 1.5 mm Hg, while one more patient (2 eyes) with Axenfeld — Rieger anomaly had IOP risen to 26.56 ± 0.9 mm Hg; along with echobiometric parameters, these symptoms were an indication for a repeated operation. A second surgery similar to the first one lowered IOP to 25.08 ± 2.02 mm Hg, which has held for 4 years now. Other patients display a stable improvement of visual functions and compensated glaucoma process.

Keywords: congenital glaucoma, Peters' anomaly, Axenfeld — Rieger anomaly, Sturge — Weber syndrome, aniridia, cyclodialysis, cycloretraction with autoscleral drainage.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:60–2

References

1. Sidorov E.G., Mirzayants M.G. Congenital glaucoma and its treatment. Moscow. 1991. (in Russian).
2. Bremond-Gignac D. Glaucoma in aniridia. J.Fr Optalmol 2007; 30 (2): 196–9.
3. Katargina L.A., Khyatova A.V., Kogoleva L.V. et al. The importance of modern visualization methods in handling anomalies of the anterior segment of the eye and congenital glaucoma in children. Russian Ophthalmological Journal. 2010; 3(2): 7–11 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 100140 Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский р-н, ул. Богишамол, 223;
Ташкентский педиатрический медицинский институт
E-mail: namozov.azizjon@mail.ru

Лечение глаукомы:

МОЩНЫЙ и
нежный

Первый выбор для лечения
пациентов с развитой и далеко
зашедшей глаукомой^{3,4}

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

Другой класс препаратов
в лечении глаукомы*

Первый выбор для пациентов
с начальной глаукомой¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RU/0013/2013

Оценка гипотензивной эффективности глаупроста в контексте изменений иммунобиохимических показателей у больных с первичной открытоугольной глаукомой

Н.С. Ходжаев, В.В. Черных, А.Н. Трунов

ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России

В работе изучалась динамика иммунобиохимического показателя — трансформирующего фактора роста TGF- β 2 на фоне медикаментозной гипотензивной терапии глаупростом (латанопростом) и оценивалась возможность использования этого показателя в качестве маркера правильной стратегии лечения. Проанализированы результаты лечения 42 пациентов (22 женщин и 20 мужчин) в возрасте $56,0 \pm 2,3$ года с впервые установленной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) I–III стадий. Все пациенты инстиллировали глаупрост 0,005 % однократно вечером, в 6 случаях (пациенты с III стадией ПОУГ) при недостаточном гипотензивном эффекте через 3 мес. дополнительно назначался дорзоит. Всем больным до лечения и через 1, 3, 6 и 9–10 мес. после его начала проводили комплексное офтальмологическое обследование, включая определение показателей средней центральной пороговой и периферической светочувствительности, а также концентрации в слезной жидкости TGF- β 2 и основного провоспалительного цитокина IL-1 β . Обнаружено, что тонометрическое давление с исходного уровня $25,20 \pm 2,17$ мм рт. ст. через 3 мес. снизилось до $20,1 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). В первый месяц лечения концентрация TGF- β 2 снизилась с 2935 ± 370 до 2229 ± 381 пг/мл, через 9–10 мес. составила 2051 ± 179 пг/мл ($p < 0,05$). Через месяц лечения концентрация IL-1 β снизилась с исходного значения $56,5 \pm 11,3$ до $41,4 \pm 7,7$ пг/мл. Через 3 мес. уровень IL-1 β составил $37,3 \pm 4,1$ пг/мл. Выявлена закономерность: при недостаточном гипотензивном эффекте сохраняется высокая концентрация TGF- β 2, близкая к исходной; при назначении дополнительного гипотензивного средства и достижении давления «цели» уровень TGF- β 2 достоверно снижается. Уровень TGF- β 2 в слезе следует рассматривать в качестве маркера правильного выбора гипотензивного лечения, а его снижение является благоприятным фактором течения заболевания.

Ключевые слова: глаукома, латанопрост, цитокины IL-1 β и TGF- β 2.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:64–68

На сегодняшний день единственным доказанным способом сохранения зрительных функций при глаукоме является снижение внутриглазного давления (ВГД) до индивидуально безопасного («целевого») уровня. В то же время независимо от уровня снижения ВГД риск прогрессирования глаукомы существенно возрастает при выраженных суточных колебаниях ВГД. Поэтому дополнительным терапевтическим требованием к препаратам местной гипотензивной терапии является суточная стабили-

зация офтальмотонуса, близкая к физиологическим значениям (до 2 мм рт. ст.).

При достижении давления «цели» на фоне допустимых суточных флуктуаций с высокой достоверностью можно прогнозировать стабилизацию патологического процесса. Ситуация усложняется, когда базовые параметры гидродинамики находятся на уровне пограничных значений. Как в таких случаях практическому врачу своевременно и правильно определить стратегию лечения, особенно в

отсутствии полновесного дорогостоящего диагностического офтальмологического комплекса? Существуют ли интегральные маркеры, по которым можно прогнозировать эффект лечения и, соответственно, определять правильность его выбора?

Наше внимание на протяжении многих лет привлечено к трансформирующему фактору роста TGF- β 2 как интегральному показателю и маркеру прогрессирования глаукомы [1]. В последние годы появились убедительные результаты, в том числе крупных мультицентровых исследований, свидетельствующие в пользу нашей точки зрения. В частности, результаты исследований, проведенных в Institute of Human Anatomy and Embryology (University of Regensburg, Germany), Max Planck Institute of Neurobiology (Munich, Germany), Institute of Medical Microbiology (University of Regensburg, Germany), указывают на роль ростового фактора как ключевого модулятора в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), обуславливающего характер трансформации трабекулярной ткани и клеток экстрацеллюлярного матрикса [2]. Показано, что повышение концентрации этого цитокина приводит к трансформации трабекулярной ткани с накоплением в юкстаканаликулярной части трабекулы внеклеточного матрикса, к ремоделированию коллагена и патологической активации микроглии [3–5, 6].

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования является изучение динамики TGF- β 2 на фоне медикаментозной гипотензивной терапии (глаупрост) и оценка этого цитокина в качестве маркера правильной стратегии лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 42 пациентов (22 женщин и 20 мужчин) в возрасте $56,0 \pm 2,3$ года с впервые установленной ПОУГ I–III стадий, в том числе с начальной стадией — 14 пациентов, с развитой — 17, далеко зашедшей — 11 пациентов. В исследование не были включены пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, метаболическим синдромом, а также с тяжелой соматической патологией. В качестве препарата стартовой терапии все больные получали глаупрост 0,005 % [7]. Режим инстилляций: однократно в вечернее время суток (20:00–22:00).

Всем больным проводили комплексное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, аппланационную тонометрию по Маклакову (груз массой 10,0 г). Исследования полей зрения выполняли на анализаторе фирмы Humphrey-610 (США) в условиях фотопического освещения по специальной программе Armaly full field screening test. Анализировали показатели средней центральной пороговой и периферической светочувствительности.

Контроль офтальмотонуса осуществляли до лечения и через 1, 3, 6 и 9–10 мес. с момента начала гипотензивной терапии.

В эти же сроки выполняли забор слезной жидкости для определения концентрации основного провоспалительного цитокина IL-1 β и TGF- β 2, являющегося ростовым фактором с выраженной пролиферативной активностью.

Определение IL-1 β в слезной жидкости выполняли методом иммуноферментного анализа на коммерческих тест-системах производства ООО «Цитокин» (С.-Петербург) по инструкции производителя; определение TGF- β — на коммерческих тест-системах производства DRG, каталожный номер EIA-2369, по инструкции производителя. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» при длине волны 450 нм.

Для определения нормативных значений уровня цитокинов в слезной жидкости было обследовано 20 практически здоровых лиц той же возрастной группы, что и пациенты с ПОУГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через месяц лечения тонометрическое давление с исходного уровня $25,20 \pm 2,17$ мм рт. ст. достоверно снизилось до $19,80 \pm 2,09$ мм рт. ст., через 3 мес. составило $20,10 \pm 2,31$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Следует отметить, что темпы снижения ВГД отличались в зависимости от стадии заболевания. Если у больных с начальной и развитой стадиями давление снизилось в среднем на 33 %, то в группе больных с далеко зашедшей стадией уровень офтальмотонуса составил $22,10 \pm 1,47$ мм рт. ст. при исходном его значении $31,50 \pm 2,07$ мм рт. ст. При этом в 6 из 11 случаев далеко зашедшей глаукомы уровень гипотензивного эффекта находился в пограничном диапазоне значений, рекомендованных Российским глаукомным обществом.

Через 3 мес. среднее значение ВГД составило $20,10 \pm 2,31$ мм рт. ст. Ранее выявленная закономерность стабильного гипотензивного эффекта сохранялась у пациентов с начальной и развитой стадиями. У пациентов с далеко зашедшей стадией в 6 случаях при получении недостаточно низкого и безопасного уровня ВГД дополнительно был назначен ингибитор карбоангидразы (ИКА) дорзопт 2 % [7]. Через 6 мес. уровень офтальмотонуса в общем контингенте больных снизился до $19,10 \pm 1,66$ мм рт. ст., что является отражением дополнительного гипотензивного эффекта у 6 пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы. В дальнейшем, на 9–10-й мес. исследования уровень офтальмотонуса оставался стабильным и составлял $19,50 \pm 2,12$ мм рт. ст.

Характеризуя изменения периметрических показателей, можно отметить положительную тенденцию, особенно у пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ. У пациентов с далеко зашедшей стадией после дополнительного назначения ИКА отмечалась стабилизация периметрических показателей.

У всех пациентов до начала лечения были выявлены изменения иммунологического статуса. Уровень концентрации TGF-β2 составлял 2935 ± 370 пг/мл, аналогичный показатель IL-1β был равен $56,5 \pm 11,3$ пг/мл, что достоверно отличается от нормативных показателей (672 ± 35 и $18,2 \pm 3,3$ пг/мл соответственно).

В первый месяц лечения концентрация TGF-β2 снизилась до 2229 ± 381 пг/мл. На фоне существенного снижения TGF-β2 в среднем по всей группе в 6 из 42 случаев показатель исследуемого цитокина оставался практически на исходном уровне. Все 6 случаев — это пациенты с далеко зашедшей стадией заболевания.

Через 3 мес. лечения уровень TGF-β2 составил 2020 ± 199 пг/мл (рисунок). Анализ внутригруппового характера изменений концентрации исследуемого цитокина показал, что в 6 ранее выявленных случаях концентрация TGF-β2 не только остается на уровне исходной, но имеет тенденцию к увеличению. Исходя из полученных данных и их сопоставления с клиническими результатами, было принято решение усилить гипотензивный эффект этим пациентам путем дополнительного назначения ИКА.

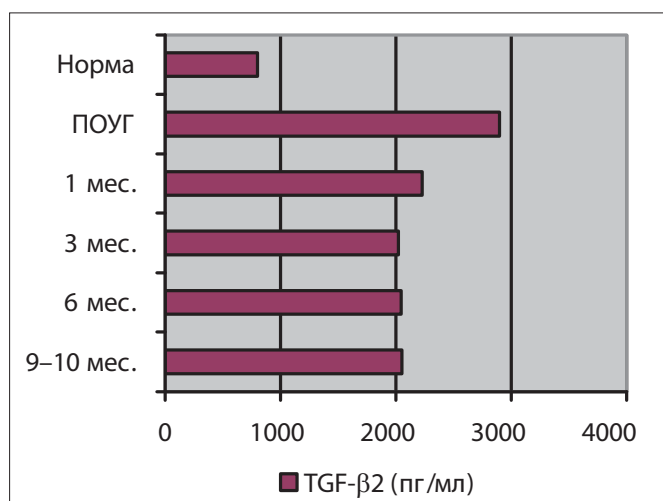


Рисунок. Динамика изменений уровня TGF-β2 в слезной жидкости (пг/мл) у пациентов с ПОУГ на фоне гипотензивной терапии.

Показательной оказалась ответная реакция со стороны цитокинов. Достоверных отличий в динамике IL-1β в зависимости от режима медикаментозной терапии не было выявлено. Однако TGF-β2 отреагировал на дополнительное подключение ИКА и достижение давления «цели» достоверным снижением уровня до референтных значений среднего показателя, составившего 2044 ± 199 пг/мл через 6 мес. Через 9–10 мес. исследований концентрация TGF-β2 продолжала оставаться стабильной в пределах 2051 ± 179 пг/мл.

Выявленное в подавляющем большинстве случаев снижение концентрации TGF-β2 на фоне лечения следует рассматривать как благоприятный

фактор течения заболевания. В первую очередь стабилизация цитокина прерывает цепочку патологического повреждающего действия активированной TGF-β2 нейроглии на нервную ткань. Кроме того, в свете экспериментально доказанной первичной цитокин-индуцирующей роли TGF-β2 в повышении концентрации депозитов экстрацеллюлярного матрикса в трабекулярной ткани снижение уровня трансформирующего фактора на фоне медикаментозной гипотензивной коррекции глаупростом создает условия для устранения ретенции [2].

Вместе с тем имевшее место у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы в 6 случаях сохранение высоких показателей TGF-β2 указывало на оставшийся в силе патологический потенциал этого плейотропного цитокина. Снижение его уровня при назначении дополнительного гипотензивного препарата доказывает наличие патогенетической связи ростового фактора с глаукоматозным процессом. Причем в данном случае он может рассматриваться как маркер правильной стратегии лечения.

Изменения количественных параметров IL-1β также характеризовались тенденцией к его снижению. Так, через месяц лечения выявлено снижение концентрации IL-1β до $41,4 \pm 7,7$ пг/мл. Через 3 мес. лечения уровень IL-1β составил $37,3 \pm 4,1$ пг/мл. Анализ внутригрупповых изменений IL-1β не выявил его чувствительности к недостаточному гипотензивному эффекту в 6 случаях у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы. Концентрация IL-1β оставалась в пределах среднegrupповой на всех сроках наблюдения. На 6-й месяц концентрация составила $39,1 \pm 5,7$ пг/мл, на 9–10-й мес. — $38,6 \pm 5,4$ пг/мл. Снижение концентрации основного медиатора воспаления — цитокина IL-1β, формирующего сеть цитокиновых сигналов, отвечающих за развитие воспалительных реакций, является благоприятным признаком, который может указывать на стабилизацию комплекса взаимосвязанных иммунобиохимических изменений при глаукоме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты иммунологических исследований подтверждают вовлеченность цитокинов в течение глаукоматозного процесса. Выявленная тенденция к снижению концентрации ростового фактора TGF-β2 в слезной жидкости на фоне эффективной гипотензивной терапии глаупростом позволяет говорить о дополнительном аспекте проводимого лечения — коррекции одного из ключевых иммуномодуляторов развития глаукомы. При этом чувствительность TGF-β2 к степени гипотензивного эффекта (сохранность его активности при недостаточном снижении офтальмотонуса и, наоборот, ответное снижение при дополнительном гипотензивном влиянии) свидетельствуют о том, что данный показатель может быть использован как маркер в выборе стратегии лечения. Снижение уровня главного медиатора вос-

паления IL-1 β может оцениваться как благоприятный фактор для стабилизации патологического процесса, однако IL-1 β оказался нечувствительным к изменениям офтальмотонуса. Следует помнить, что ценность любого лабораторного диагностического показателя раскрывается при его полномесном сопоставлении с клинической картиной. Этой задаче будут посвящены наши дальнейшие исследования.

ВЫВОДЫ

1. Монотерапия на основе аналога простагландина — препарата Глаупрост обеспечивает эффективное достижение давления «цели» в подавляющем большинстве случаев (92,5 %).

2. При отсутствии выраженного гипотензивного действия (у пациентов с далеко зашедшей стадией ПОУГ) в качестве дополнительного показания к необходимости усиления гипотензивного режима целесообразно рассматривать сохраняющийся высокий уровень TGF- β 2. Усиление гипотензивного эффекта до «целевого» значения сопровождается достоверным снижением концентрации TGF- β 2 в слезной жидкости.

Литература

1. Ходжаев Н.С., Нерсесов Ю.Э., Захидов А.Б. Антипролиферативный эффект локальной цитокиноотерапии в экспериментальной модели антиглаукоматозной операции. В кн.: VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения — 2009». М.; 2009: 225–6.
2. Pascale A., Drago F., Govoni S. Protecting the retinal neurons from glaucoma: lowering ocular pressure is not enough. *Pharmacol. Res.* 2012; 66(1): 19–32.
3. Junglas B., Kuespert S., Seleem A.A. Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. *Am. J. Pathol.* 2012; 180(6): 2386–403.
4. Taylor A. W. Primary open-angle glaucoma: a transforming growth factor- β pathway-mediated disease. *Am. J. Pathol.* 2012; 180(6): 2201–4.
5. Almasieh M., Wilson A., Morquette B. et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2012; 31(2): 152–81.
6. Kottler U., Jünemann A., Aigner T. et al. Comparative effects of TGF- β 1 and TGF- β 2 on extracellular matrix production, proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2005; 80(1): 121–34.
7. Ловначев Д.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А. Опыт применения аналога простагландина препарата Глаупрост 0,005 % при лечении первичной открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами. *Российский офтальмологический журнал.* 2012; 1: 42–5.

Evaluation of antihypertensive effectiveness of Glauprost in the context of changes in the immune and biochemical parameters of patients with primary open-angle glaucoma

N.S. Khodzhaev, V.V. Chernykh, A.N. Trunov

S.N. Fedorov Eye Microsurgery Complex, Moscow, Russia
nskhozhaev@mail.ru

The paper is focused on the dynamic changes of the immune and biochemical factor TGF- β 2 during Glauprost (Latanoprost) drug antihypertensive therapy, which was examined in order to evaluate TGF- β 2 as a marker for the correct treatment strategy. We analyzed the results of treatment of 42 patients (22 women and 20 men) with the newly diagnosed primary open-angle glaucoma (POAG) of I–III stages. The average age was 56 ± 2.3 years. All patients received a single dose of 0.005 % Glauprost in the evening. 6 patients (stage III) who showed a low hypertensive effect after 3 months were additionally prescribed Dorzopt. All patients underwent a comprehensive ophthalmic examination before treatment and 1, 3, 6, and 9–10 months after its beginning, which included the measurement of mean central and peripheral photosensitivity and concentrations of the main pro-inflammatory cytokine IL-1 β and TGF- β 2 in tear fluid. After 3 months tonometric pressure was found to drop from the baseline of 25.20 ± 2.17 mmHg to 20.1 ± 2.3 mmHg. In the first month of treatment the concentration of TGF- β 2 level decreased from 2935 ± 370 to 2229 ± 381 pg/ml, and in 9–10 months it dropped to 2051 ± 179 pg/ml. The concentration level of IL-1 β fell from 56.5 ± 11.3 pg/ml to 41.4 ± 7.7 pg/ml after 1 month of treatment. After 3 months, the level of IL-1 β was 37.3 ± 4.1 pg/ml. It was found that with low anti-hypertensive effect, the level of TGF- β 2 remained high and close to the initial figure; however, if an additional antihypertensive agent was used and the primary pressure target was achieved, then the level of TGF- β 2 was significantly reduced. It can thus be concluded that TGF- β 2 level in the tears may be considered as a marker for the correct choice of antihypertensive treatment, while reduced concentration of TGF- β 2 is a favorable factor of the disease course.

Keywords: glaucoma, latanoprost, cytokines IL-1 β and TGF- β 2.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:64–8

References

1. *Khodzhaev N.S., Nersesov Yu.E., Zakhidov A.B.* Antiproliferative impact of local cytokine therapy on effect of antiglaucoma surgery in experimental model. In: Proc. of the VIII All-Russian scientific conference "Fedorovskie chtenija — 2009". Moscow; 2009: 225–6. (In Russian).
2. *Pascale A., Drago F., Govoni S.* Protecting the retinal neurons from glaucoma: lowering ocular pressure is not enough. *Pharmacol. Res.* 2012; 66(1): 19–32.
3. *Junglas B., Kuespert S., Seleem A.A.* Connective tissue growth factor causes glaucoma by modifying the actin cytoskeleton of the trabecular meshwork. *Am. J. Pathol.* 2012; 180(6): 2386–403.
4. *Taylor A.W.* Primary open-angle glaucoma: a transforming growth factor- β pathway-mediated disease. *Am. J. Pathol.* 2012; 180(6): 2201–4.
5. *Almasieh M., Wilson A., Morquette B. et al.* The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2012; 31(2): 152–81.
6. *Kottler U., Jünemann A., Aigner T. et al.* Comparative effects of TGF- β 1 and TGF- β 2 on extracellular matrix production, proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's capsule fibroblasts in pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2005; 80(1): 121–34.
7. *Lovpache D.N., Kiseleva T.N., Ramazanova 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; 1: 42–5. (In Russian).

Адрес для корреспонденции: 127486 Москва, ул. Бескудниковский б-р, д. 59а; ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России
E-mail: nskhodjaev@mail.ru

Изменение внутриглазного давления в ранние сроки после факоэмульсификации катаракты с имплантацией мягкой интраокулярной линзы у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом

М.П. Югай, А.А. Рябцева

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

В исследование включены 67 глаз 66 больных с псевдоэксфолиативным синдромом в возрасте 62–75 лет (в среднем $68,2 \pm 2,4$ года), которым проведена неосложненная факоэмульсификация катаракты. Всем пациентам выполнялась тонография (GlauteSt-60), а также исследование роговично-компенсированного внутриглазного давления (ВГД) и ВГД по Гольдману на приборе Ocular Response Analyzer (Reichert, США). Тонографическое давление до операции составляло $15,67 \pm 0,85$ мм рт. ст., через 2 недели — $13,22 \pm 0,53$ мм рт. ст., через месяц — $13,21 \pm 0,55$ мм рт. ст., через 3 мес. — $12,42 \pm 0,46$ мм рт. ст. Роговично-компенсированное ВГД до операции составляло $15,91 \pm 0,69$ мм рт. ст., повышалось, начиная с первых суток после операции, достигая максимума в $19,37 \pm 1,52$ мм рт. ст. через 2 недели, возвращалось к дооперационным значениям через месяц, через 3 мес. снижалось до $14,4 \pm 0,7$ мм рт. ст. ВГД по Гольдману изменялось аналогично роговично-компенсированному. Коэффициент легкости оттока водянистой влаги до операции в среднем составлял $0,15 \pm 0,01$ мм³/мин мм рт. ст., через 2 недели возрастал до $0,24 \pm 0,02$ мм³/мин мм рт. ст. и практически не изменялся через 1 и 3 мес. после операции ($0,22 \pm 0,02$ мм³/мин мм рт. ст.).

Ключевые слова: факоэмульсификация, внутриглазное давление, коэффициент легкости оттока.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:69–73

Одним из важных направлений ведения больных после факоэмульсификации катаракты (ФЭК) является мониторинг и коррекция внутриглазного давления (ВГД). Описано изменение ВГД после ФЭК с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ). В большинстве исследований говорится о снижении ВГД на 2–5 мм рт. ст. после удаления хрусталика у пациентов с исходно нормальным давлением. Ряд ученых предлагают ФЭК в качестве средства лечения закрытоугольной глаукомы [1]. Изучается связь между гипотензивным эффектом ФЭК и послеоперационной рефракцией [2].

R. Suzuki и соавт. [3] сообщили о снижении ВГД после ФЭК, причем максимальное снижение на 3 мм рт. ст. отмечено через 3 мес. после операции, через 6 мес. снижение относительно дооперационного уровня составило 2,8 мм рт. ст.

Снижение ВГД зависит от его исходного значения и профиля угла передней камеры. Z. Ahmad и соавт. [4] при анализе группы из 122 человек выявили, что ВГД после ФЭК снизилось с $25,70 \pm 7,79$ мм рт. ст. до $17,44 \pm 2,80$ мм рт. ст. В этом исследовании при исходном ВГД 10–21 мм рт. ст. снижение составило $1,69 \pm 1,97$ мм рт. ст., при исходном значении 22–31 мм рт. ст. — $7,60 \pm 1,94$ мм рт. ст., а при ВГД 32–40 мм рт. ст. до операции оно снизилось на $16,66 \pm 3,33$ мм рт. ст. В группе пациентов с открытым углом ВГД снизилось в среднем на $3,6 \pm 2,2$ мм рт. ст. к году после операции, а с частично закрытым — на $11,70 \pm 5,95$ мм рт. ст.

В то же время в ранние сроки после экстракции катаракты описано частое повышение ВГД [5–9]. Высокие цифры давления у пациентов с глаукомой могут сопровождаться болевыми ощущениями,

развитием передней ишемической нейропатии, отеком роговицы и сужением поля зрения. Максимальный подъем давления отмечается в сроки от 6 до 8 часов после операции, причем изменения ВГД зависят от его исходного уровня [7, 8].

Отмечено, что на выраженность хирургической травмы и, соответственно, величину послеоперационной гипертензии влияет опыт хирурга. Т. Vomer и соавт. [8] показали, что у опытного хирурга повышение ВГД (на $6,6 \pm 8,3$ мм рт. ст.) в два раза ниже, чем у начинающего (на $11,2 \pm 10,8$ мм рт. ст.). Это, видимо, связано с тем, что начинающие хирурги оперируют более травматично, во время операции происходит больший выброс белков плазмы и пигмента радужки в переднюю камеру и прямое повреждение трабекулярной сети.

Псевдоэкзофалиативный синдром (ПЭС) оказывает более выраженное влияние на изменение ВГД после ФЭК. Т. Pohjalainen и соавт. [10], сравнивая динамику ВГД в группах пациентов с ПЭС и без него в ранние сроки (одни сутки после операции), выявили, что в группе ПЭС возможен более выраженный подъем ВГД, в позднем периоде отмечено его снижение в обеих группах на 21–23 % от дооперационного уровня. В первые сутки после ФЭК ВГД выросло в среднем на 28 % от исходного (на 5 мм рт. ст.) в группе ПЭС и на 30 % от исходного (4 мм рт. ст.) в группе без ПЭС. Транзиторные пики ВГД с подъемом выше 30 мм рт. ст. чаще происходят в глазах с ПЭС (17 %), чем в глазах без ПЭС (5,8 %).

В нашем исследовании мы изучали влияние неосложненной ФЭК через роговичный разрез с имплантацией мягкой ИОЛ на показатели ВГД в течение первых 3 мес. после операции у пациентов с ПЭС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 67 глаз 66 больных с ПЭС в возрасте 62–75 лет (в среднем $68,2 \pm 2,4$ года), которым выполнена неосложненная ФЭК с имплантацией мягкой ИОЛ в период с января 2012 г. по февраль 2013 г. Операции выполнены одним хирургом с большим опытом проведения ФЭК. Пациенты с глаукомой и гипертензией, предшествующей травмой глаза, кераторефракционной хирургией, увеитом, а также интраоперационными осложнениями (незавершенный капсулорексис, разрыв задней капсулы, отрыв цинновых связок, ожог роговицы) были исключены из исследования. ПЭС проявлялся в наличии отложений на капсуле хрусталика, дистрофических изменений радужки и цинновых связок и преимущественно ядерным склеротическим характером помутнений хрусталика.

Предоперационное обследование включало стандартные методики. Всем пациентам выполнялась электронная тонография с датчиком типа Шиотца (Glautest-60, Россия), измерение роговично-компенсированного ВГД (ИОРсс) и ВГД по

Гольдману (IOPg) на приборе Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichert, США). Исследование с помощью ORA повторяли: до операции, в первые двое суток, через 2 недели, 1 и 3 мес. после операции. Тонография проводилась в те же сроки за исключением первых двух суток после операции в связи с тем, что в раннем послеоперационном периоде проведение этого контактного исследования может нарушить архитектуру тоннельного разреза.

Таблица 1. Характеристика пациентов до операции

Показатели	Среднее значение	Размах значений (95% интервал)
Возраст, лет	$68,2 \pm 2,4$	62–75
Длина передне-задней оси глаза, мм	$23,79 \pm 0,23$	23,69–24,38
Плотность ядра, отн. ед.	2,5	2–4
ВГД (тонография), мм рт. ст.	$15,69 \pm 0,88$	13,91–17,47

Хирургическая техника. ФЭК выполнялась под субтеноновой анестезией через роговичный разрез 2,0–2,4 мм по стандартной методике с тщательной гидратацией тоннельного разреза и парацентезов роговицы. В послеоперационном периоде пациенты получали капельно антибиотики в течение 10 дней, кортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты в течение месяца.

Статистическая обработка. Статистическая обработка выполнялась с помощью программы SPSS Windows 11,5 с использованием метода средних и парного критерия Стьюдента для сравнения до- и послеоперационных показателей у одного пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

По данным ORA, до операции среднее ИОРсс превышало IOPg на 1,4 мм рт. ст. и практически не отличалось от тонографического Ро (превышало в среднем на 0,24 мм рт. ст.). В первые сутки после операции ИОРсс возросло на 2,84 мм рт. ст., а IOPg — на 1,53 мм рт. ст. Через 2 нед. после операции тонографическое Ро снизилось по сравнению с исходным на 3,45 мм рт. ст., ИОРсс еще возросло на 0,62 мм рт. ст., IOPg также дополнительно возросло на 1,44 мм рт. ст.

Повышение ВГД в раннем послеоперационном периоде может объясняться развитием реактивного синдрома с офтальмогипертензией. Это реакция тканей глаза на проведенное хирургическое вмешательство. Несмотря на развитие хирургической техники, нельзя исключить травматизацию тканей, особенно радужки. Синдром реактивной гипертензии после экстракапсулярной и интракапсулярной экстракции катаракты достаточно тщательно изучен. Исследования Ю.М. Корецкой и соавт. [6], А.А. Рябцевой и соавт. [7], проведенные на базе офтальмологического отделения МОНИКИ

Таблица 2. Изменение гидродинамических показателей оперированных глаз в разные сроки после ФЭК с имплантацией ИОЛ

Показатели	До операции	Сутки после операции	2 нед. после операции	Месяц после операции	3 мес. после операции
Тонография, Ро, мм рт. ст.	15,67 ± 0,85	—	13,22 ± 0,53	13,21 ± 0,55	12,42 ± 0,46
Достоверность, р			≤ 0,05	≥ 0,05	≤ 0,05
Тонография, С мм ³ /мин мм рт. ст.	0,15 ± 0,01	—	0,24 ± 0,02	0,22 ± 0,02	0,22 ± 0,02
Достоверность, р			≤ 0,05	≥ 0,05	≥ 0,05
ORA, IOPcc, мм рт. ст.	15,91 ± 0,69	18,75 ± 0,92	19,37 ± 1,52	16,01 ± 1,35	14,4 ± 0,7
Достоверность, р		≤ 0,05	≥ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
ORA, IOPg, мм рт. ст.	14,51 ± 0,78	16,04 ± 0,75	17,50 ± 1,45	13,50 ± 1,12	12,59 ± 0,64
Достоверность, р		≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05

Примечание. Ро — истинное тонографическое давление, С — коэффициент легкости оттока, ORA IOPcc — роговично-компенсированное давление, измеряемое на приборе Ocular Response Analyzer, ORA IOPg — внутриглазное давление, аналогичное измерению по Гольдману, измеряемое на приборе Ocular Response Analyzer.

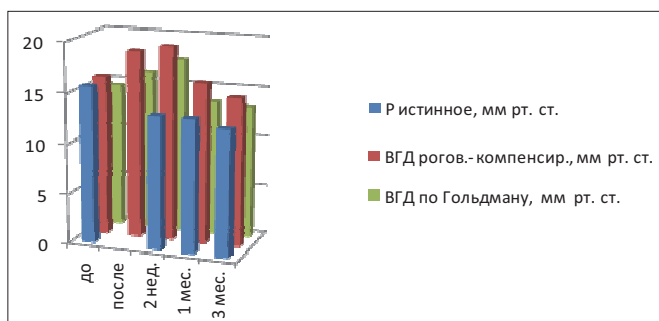


Рис. 1. Динамика изменения показателей ВГД: на оси абсцисс — срок после операции, на оси ординат — ВГД, мм рт. ст.

им. М.Ф. Владимирского, показали, что частота и характер реактивной гипертензии зависят от этиологии катаракты, степени ее зрелости. Чаше гипертензия развивается при катаракте на фоне глаукомы и при неполном помутнении хрусталика. В соответствии с особенностями течения выделены три степени гипертензии, отличающиеся по срокам начала, длительности и величине повышения ВГД. Начало гипертензии чаще бывает в первые 2 суток, длительность составляет до 6–8 и в ряде случаев до 14 суток. Уровень ВГД непостоянный, чаще максимальные цифры приходятся на первые часы гипертензии. Установлена зависимость гипертензии от возраста больного: чем моложе больной, тем раньше у него развивалась гипертензия и тем короче она была по длительности. Более молодым больным свойственны слабые степени гипертензии. Установлена прямая зависимость сроков гипертензии от уровня ВГД: чем выше давление, тем длительнее бывает период гипертензии.

ФЭК в сравнении с экстракапсулярной экстракцией катаракты сопровождается меньшим риском подъема ВГД в раннем послеоперационном периоде в связи с меньшей травматичностью операции, отсутствием шва на лимбе, большей сохранностью трабекулярного аппарата.

Применение вискоэластиков необходимо во время ФЭК, и их полное удаление несет риск повреждения эндотелия, в связи с чем хирурги предпочи-

тают оставить следовое количество вискоэластика в передней камере в надежде на его выведение через пути оттока водянистой влаги. Этот процесс также может сопровождаться повышением ВГД. Нельзя исключить влияние капельно применяемых после операции кортикостероидов. Кортикостероиды назначаются с противовоспалительной целью, однако известна их способность повышать ВГД. Кроме того, в течение самой процедуры ФЭК зарегистрировано значительное повышение ВГД. С. Kung с соавт. [11] экспериментально изучили изменение ВГД при выполнении коаксиальной и бимануальной ФЭК на трупных глазах. Авторы регистрировали ВГД с помощью трансдюсера, расположенного в стекловидном теле. Выявлено, что максимальное повышение ВГД происходит во время гидродиссекции (в среднем до 110 мм рт. ст.), введения вискоэластика (в среднем до 90 мм рт. ст.) и имплантации ИОЛ (от 117 до 172 мм рт. ст.). Давление при выполнении капсулорексиса равно давлению в конце введения вискоэластика, а при гидродиссекции оно возрастает в 2–3 раза. С уменьшением величины разрезов ВГД все более повышается, так как просачивание жидкости через разрезы становится меньше. При разламывании ядра давление примерно равно перфузионному давлению в сетчатке (60 мм рт. ст.). Таким образом, на протяжении 50–85 % времени ФЭК ВГД превышает перфузионное давление в сетчатке. Интересно отметить, что, планируя завершить операцию при ВГД 30 мм рт. ст., чтобы не допустить утечки жидкости через тоннель, хирурги в действительности создают ВГД от 40 до 70 мм рт. ст. Пациенты чувствуют дискомфорт во время подъемов ВГД, может расширяться экскавация и наступать обратимое сужение поля зрения, причем чаще в глазах с глаукомой. Учитывая небольшую частоту этих осложнений, авторы предполагают, что транзиторный подъем ВГД не всегда приводит к опасным последствиям.

Через месяц тонографическое Ро практически не изменилось по сравнению с данными, полученными через 2 нед. после операции, IOPcc вернулось к дооперационным значениям, IOPg снизилось по

сравнению с дооперационным показателем в среднем на 1,0 мм рт. ст. И наконец, через 3 мес. тонографическое P_o стало ниже дооперационного в среднем на 3,23 мм рт. ст., IOP_{ss} уменьшилось по сравнению с дооперационным на 1,51 мм рт. ст., а IOP_g — на 1,92 мм рт. ст. При анализе механизма снижения ВГД обращает на себя внимание изменение коэффициента легкости оттока водянистой влаги (табл. 2, рис. 2). До операции его среднее значение составляло $0,15 \pm 0,01$ мм³/мин мм рт. ст., через 2 нед. достоверно возросло до $0,24 \pm 0,02$ мм³/мин мм рт. ст. и практически не изменялось через 1 и 3 мес. после операции ($0,22 \pm 0,02$ мм³/мин мм рт. ст.) ($p < 0,05$). Достоверное усиление оттока водянистой влаги (в среднем в 1,5 раза) может объясняться анатомо-топографическими изменениями в переднем отделе глазного яблока после ФЭК с имплантацией ИОЛ.

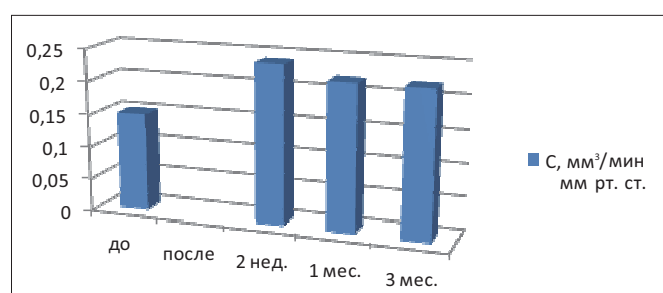


Рис. 2. Динамика изменения коэффициента легкости оттока внутриглазной жидкости: на оси абсцисс — время после операции, на оси ординат — коэффициент легкости оттока, мм³/мин мм рт. ст.

По нашим данным, уровень секреции водянистой влаги имел тенденцию к повышению через 2 нед. и месяц после операции и возвращался к исходному значению через 3 мес. В течение месяца воспалительные изменения стихали, и ВГД, вернувшись к исходным цифрам, продолжало снижаться. Через 3 мес. наблюдений мы получили снижение ВГД при тонографическом исследовании в среднем на 3,23 мм рт. ст., IOP_{ss} — на 1,51 мм рт. ст. и IOP_g — на 1,91 мм рт. ст.

Интересно отметить, что аналогичные изменения ВГД после ФЭК описаны М. Coban-Karatas и соавт. [9]. Отмечено, что ответ ВГД на ФЭК является двухфазным: транзиторный немедленный подъем сопровождается небольшим длительным снижением. ВГД обычно повышается в первые 5–7 ч после хирургии и возвращается к нормальным значениям в течение 1–3 дней. Несмотря на краткость, подъем ВГД может вызывать болевой синдром и увеличивать риск возникновения таких грозных осложнений, как окклюзия ретинальных сосудов, прогрессирование потери поля зрения при развитой глаукоме и передняя ишемическая оптикопатия. Факторами риска подъема ВГД после ФЭК М. Coban-Karatas и соавт. [9] считают глаукому, оставшийся в передней камере вискоэластик и хирургическую травму.

В наших наблюдениях ВГД повышалось сразу после операции и, в отличие от данных [9], достигало максимума к 2 нед. и возвращалось к дооперационным значениям через месяц, по данным ОРА. По данным электронной тонографии повышения ВГД не было зарегистрировано. Это связано с тем, что тонографическое исследование не выполнялось ранее 2 нед. после ФЭК во избежание нарушения герметичности разрезов. По истечении месяца после операции мы также наблюдали длительное снижение ВГД в среднем на 1,5–2 мм рт. ст. по данным ОРА и на 3,1 мм рт. ст. по данным электронной тонографии.

ВЫВОДЫ

1. ФЭК с имплантацией ИОЛ у пациентов с ПЭС влияет на изменение ВГД. В ранние сроки ВГД повышается в среднем на 3–3,5 мм рт. ст., по данным исследования с помощью ОРА. Подъем ВГД выявляется в первые сутки после операции, достигает максимума к 2 нед., затем к концу первого месяца после операции тонометрическое ВГД возвращается к дооперационным значениям.

2. Снижение тонометрического ВГД начинается после купирования реактивного синдрома через месяц после операции. Снижение повышенных показателей у пациентов с исходно нормальным давлением, открытым углом передней камеры при наличии ПЭС составляет в среднем 1,5–2 мм рт. ст. по данным ОРА и 3,1 мм рт. ст. по данным электронной тонографии.

3. Коэффициент легкости оттока после ФЭК с ИОЛ у пациентов с ПЭС статистически достоверно возрастает, независимо от послеоперационного повышения ВГД, с $0,15 \pm 0,01$ до $0,22 \pm 0,02$ мм³/мин мм рт. ст. (в среднем в 1,5 раза) и остается повышенным в течение всего времени наблюдения.

Литература

1. Файзиева У.С., Егорова Э.В., Каланходжаев Б.А. Оценка результативности фактоэмulsionификации в нормализации офтальмотонуса при первичной закрытоугольной глаукоме. В кн.: Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. М.; 2009: 416–8.
2. Золотарев А.В., Стебнева И.Г., Карлова Е.В., Павлова О.В. Гипотензивный эффект фактоэмulsionификации и послеоперационная клиническая рефракция: существует ли взаимосвязь? В кн.: Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения». М.; 2009: 118–20.
3. Suzuki R., Tanaka K., Sagara T., Fujiwara N. Reduction of intraocular pressure after phacoemulsification and aspiration with intraocular lens implantation. *Ophthalmologica*. 1994; 208: 254–5.
4. Ahmad Z.J., Kashif I., Fawad U.R., Khuram A.M. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2011; 21(6): 347–50.
5. Арутюнян И.А. Реактивная гипертензия после фактоэмulsionификации катаракты и методы ее лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
6. Корецкая Ю.М., Можеренков В.П., Рябцева А.А. Послеоперационный гипертензивный синдром. В кн.: Вопросы патогенеза и лечения глаукомы. М.; 1981: 99–101.
7. Рябцева А.А. Реактивная гипертензия после экстракции катаракты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1987.

8. *Bomer T.G., Lagrese W. D., Funf J.* Intraocular pressure rise after phacoemulsification with posterior chamber lens implantation: effect of prophylactic medication, wound closure, and surgeon's experience. *British Journal of Ophthalmology*. 1995; 79(9): 809–13.
9. *Coban-Karatas M., Sizmas S., Altan-Yayciogly R. et al.* Risk factors for intraocular pressure rise following phacoemulsification. *Indian J. Ophthalmol*. 2013; 61: 115–8.
10. *Pohjalainen T., Vesti E., Uusitalo R.J., Laatikainen L.* Intraocular pressure after phacoemulsification and intraocular lens implantation in nonglaucomatous eyes with and without exfoliation. *J. Cataract Refract. Surg*. 2001; 27(3): 426–31.
11. *Kung C., Packer M., Fine H. et al.* Intraocular pressure during phacoemulsification. *J. Cataract Refract. Surg*. 2006; 32: 115–9.

Change in intraocular pressure in the early period after cataract phacoemulsification with implantation of a soft intraocular lens in patients with pseudoexfoliation syndrome

M.P. Yugay, A.A. Ryabtseva

M.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia
 mariayugay@inbox.ru

The study involved 67 eyes of 66 patients aged 62–75 with pseudoexfoliation syndrome who underwent uncomplicated cataract phacoemulsification. All patients were examined for intraocular pressure (IOP) with Glaute-60 tonograph and for corneal-compensated and Goldmann IOP-with Ocular Response Analyzer (Reichert, USA). IOP measured by tonography was 15.67 ± 0.85 mm Hg before surgery, 13.22 ± 0.53 mmHg after 2 weeks, 13.21 ± 0.55 mm Hg after 1 month, and 12.42 ± 0.46 mm Hg in 3 months. Corneal-compensated IOP was 15.91 ± 0.69 mm Hg before surgery, then increased starting from the first day after surgery, reached 19.37 ± 1.52 mm Hg in 2 weeks, returned to preoperative values in 1 month, and fell to 14.4 ± 0.70 mm Hg after 3 months. Goldmann IOPe changed in a way similar to corneal-compensated IOP. The coefficient of aqueous humor outflow averaged 0.15 ± 0.01 mm³/min by mm Hg before surgery, in 2 weeks increased to 0.24 ± 0.02 mm³/min by mm Hg and remained practically unchanged when measured in 1 and 3 months after surgery (0.22 ± 0.02 mm³/min by mm Hg).

Keywords: phacoemulsification, intraocular pressure, coefficient of aqueous humor outflow.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:69–73

References

1. *Fayzieva U.S., Egorova E.V., Kalankhodzaev B.A.* Evaluating the efficiency of phacoemulsification in normalizing IOP in primary angle-closure glaucoma. In: *Modern technologies of cataract and refractive surgery*. Moscow; 2009: 416–8. (In Russian).
2. *Zolotarev A.V., Stebneva I.G., Karlova E.V., Pavlova O.V.* Hypotensive effect of phacoemulsification and postoperative clinical refraction: is there a relationship? In: *Materials of the VIII All-Russian scientific and practical conference with international participation "Fedorovskie chtenija"*. Moscow; 2009: 118–20. (In Russian).
3. *Suzuki R., Tanaka K., Sagara T., Fujiwara N.* Reduction of intraocular pressure after phacoemulsification and aspiration with intraocular lens implantation. *Ophthalmologica*. 1994; 208: 254–5.
4. *Ahmad Z.J., Kashif I., Fawad U.R., Khuram A.M.* Effect of phacoemulsification on intraocular pressure. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2011, 21: 347–50.
5. *Arutyunyan I.A.* Reactive hypertension after cataract phacoemulsification and methods of its treatment. Dr. med.sci. diss. Moscow; 2006. (In Russian).
6. *Koretskaya Y.M., Mozherenkov V.P., Ryabtseva A.A.* Postoperative hypertension syndrome. In: *Problems of the pathogenesis and treatment of glaucoma*. Moscow, 1981; 99–101. (In Russian).
7. *Ryabtseva A.A.* Reactive hypertension after cataract extraction. Dr. med. sci. diss. Moscow; 1987. (In Russian).
8. *Bomer T.G., Lagrese W.D., Funf J.* Intraocular pressure rise after phacoemulsification with posterior chamber lens implantation: effect of prophylactic medication, wound closure, and surgeon's experience. *British Journal of Ophthalmology*. 1995; 79: 809–13.
9. *Coban-Karatas M., Sizmas S., Altan-Yayciogly R. et al.* Risk factors for intraocular pressure rise following phacoemulsification. *Indian J. Ophthalmol*. 2013, 61: 115–8.
10. *Pohjalainen T., Vesti E., Uusitalo R.J., Laatikainen L.* Intraocular pressure after phacoemulsification and intraocular lens implantation in nonglaucomatous eyes with and without exfoliation. *J. Cataract Refract. Surg*. 2001; 27 (3): 426–31.
11. *Kung C., Packer M., Fine H. et al.* Intraocular pressure during phacoemulsification. *J. Cataract Refract. Surg*. 2006; 32: 115–9.

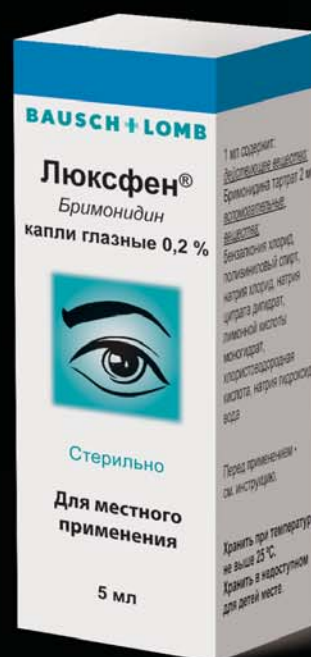
Адрес для корреспонденции: 129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
 E-mail: mariayugay@inbox.ru

Люксфен®

Бримонидин 0,2% 5 мл

ТЬМА ОТСТУПАЕТ

- Снижение офальмотонуса до 10-12 мм рт.ст., контроль 12 часов¹
- Нейропротекторные свойства даже в условиях повышенного офальмотонуса^{2,3,4}
- Дополнительное увлажнение и регенерация клеток поверхности глаза за счет поливинилового спирта⁵
- Кратность применения – 2 раза в сутки¹



Рег. номер: ЛП-001434 от 16.01.2012

1. Инструкция по применению лекарственного препарата ЛЮКСФЕН. 2. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. Mol Neurodegener. 2011; 6: 4. 3. Lopez-Herrera M.P.L., Mayor-Torroglosa S., de Imperial J.M., Villegas-Perez M.P., Vidal-Sanz M. Transient ischemia of the retina results in altered retrograde axoplasmic transport: neuroprotection with brimonidine. Exp Neurol. 2002; 178: 243-258. 4. Cun-Jian Dong, William A. Hare and Larry Wheeler, Neural Mechanisms Underlying Brimonidine's Protection of Retinal Ganglion Cells in Experimental Glaucoma, Glaucoma – Basic and Clinical Concepts, book edited by Shimon Rumelt, Published: November 11, 2011. 5. Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Синдром «сухого глаза»: диагностика, патогенез, лечение, ГУ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН РБ, материалы Международной научно-практической конференции по офтальмохирургии «Восток-Запад» – 2011.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Полную информацию Вы можете получить в ООО «ВАЛЕАНТ»: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 (495) 510 28 79 www.valeant.com

Реклама

BAUSCH + LOMB

О перспективах применения кросслинкинга в лечении тяжелых ожогов роговицы (пилотное экспериментальное исследование)

С.В. Флора, П.В. Макаров, Р.А. Гундорова

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

Ожоги глаз были и остаются тяжелой травмой, часто приводящей к инвалидности по зрению, а имеющиеся методы лечения не всегда бывают эффективными. Учитывая стадии ожогового процесса и механизм действия роговичного кросслинкинга, мы предположили его профилактическое влияние на поврежденный роговичный коллаген. Целью эксперимента явилось изучение влияния кросслинкинга на состояние роговицы после щелочного ожога. Эксперимент проведен на 9 кроликах (18 глаз) породы шиншилла. На обоих глазах каждого кролика был смоделирован щелочной ожог роговицы. После ожога на 3-и сутки на правом глазу (опыт) каждого кролика была проведена процедура кросслинкинга. На левом глазу (контроль) процедура не проводилась. Контроль площади дефекта роговицы проводился ежедневно, оптическая когерентная томография (ОКТ) — дважды за срок наблюдения. Критерием оценки служила скорость эпителизации эрозий и глубина язв. Срок наблюдения составил 30 дней. Применение кросслинкинга при щелочных ожогах показало некоторый положительный эффект. Отмечено профилактическое действие в возникновении язв роговицы. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности продолжения исследований в данном направлении.

Ключевые слова: кросслиндинг, ожог глаз, эрозия роговицы, коллаген, оптическая когерентная томография.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:75–80

Ожоговая травма глаза была и остается одной из самых тяжелых травм, приводящих в большом проценте случаев к инвалидности по зрению [1]. В настоящее время существует много способов лечения ожогов глаз при различных степенях тяжести ожогового поражения, которые включают в себя хирургические, консервативные и комбинированные методы лечения, однако не всегда удается сохранить хотя бы предметное зрение пациентам с тяжелыми ожогами глаз различной этиологии. Многообразие методов позволяет лечить ожоги на разных стадиях ожогового процесса, изменяя при этом лечебную тактику в зависимости от комплекса клинических, иммунологических и биохимических показателей [2]. Тем не менее имеющиеся в арсенале методы лечения не всегда оказываются действенными из-за отсутствия четких показаний, способов объективного контроля эффективности лечения и рекомендаций

по дальнейшему лечению (при условии отсутствия положительного результата). Возникают также сложности в коррекции постожоговых процессов восстановления тканей.

В связи с этим необходим поиск новых методов лечения и профилактики ожоговой травмы и послеожоговых состояний в различные сроки после ожога.

При ожогах глаз чаще всего страдает роговица и конъюнктива. Независимо от фактора, вызвавшего ожог, и времени воздействия обжигающего компонента ожоговый процесс разделяется на 4 стадии: острая послеожоговая (мукоидное набухание всех элементов соединительной ткани роговицы вследствие денатурации коллагена), стадия выраженных трофических расстройств (глубокая дезорганизация коллагена роговицы), стадия компенсаторной васкуляризации и рубцовая стадия [3]. Однако мы знаем, что щелочь вызывает влажный (коагуляционный)

и глубокий некроз тканей, что имеет важное значение впоследствии, так как разрушающее действие щелочи продолжается в последующие часы и даже дни после ожога. Поскольку при ожогах роговицы возникает денатурация белка (коллагена 1, 2, 8-го типов, содержащихся в роговице), основное внимание при лечении ожога следует уделять именно его структуре и степени повреждения.

Эффективность кросслинкинга в профилактике прогрессирования кератоконуса несомненна [4, 5]. Имеются также единичные сообщения об успешном лечении трофических язв роговицы кросслинкингом [6]. Процедура кросслинкинга роговичного коллагена проводится под местной инстилляционной анестезией по следующей схеме. Перед началом процедуры эпителий роговицы механически удаляется в зоне 8–9 мм, поскольку он может препятствовать достаточному насыщению стромальной ткани раствором рибофлавина, а также поглощать часть ультрафиолетового излучения, необходимого для процедуры [7]. За 30 мин. до начала облучения каждые 2 мин. проводится инстилляционная процедура нормотонического рибофлавина (рибофлавин 0,1 % и декстран 20 %) и контролируется насыщение роговицы раствором по степени ее окрашивания. Затем проводится облучение поверхности роговицы источником ультрафиолетового излучения в течение 30 мин., при этом продолжается инстилляционная процедура нормотонического рибофлавина каждые 5 мин. для сохранения его равномерной концентрации в строме роговицы. Механизм действия роговичного кросслинкинга заключается в том, что под действием ультрафиолетового излучения в присутствии рибофлавина (фотополимеризация) продуцируемые свободные радикалы кислорода приводят к образованию дополнительных связей-мостиков между фибриллами коллагена, за счет чего меняется прочность роговицы.

Принимая во внимание стадии ожогового процесса и механизм действия роговичного кросслинкинга, мы предположили возможное положительное действие данного метода на роговицу глаза и решили воздействовать на I и II стадию ожогового процесса для уменьшения отека (и, как следствие, уменьшения гипоксии и ускорения регенерации ткани) и упрочнения стромы роговицы. Вышесказанное, а также имеющиеся литературные данные дают нам основание предположить профилактическое действие кросслинкинга на поврежденный коллаген при постожоговых изъязвлениях роговицы.

ЦЕЛЬ работы — изучить в эксперименте влияние процедуры роговичного кросслинкинга на состояние коллагена роговицы после тяжелого щелочного ожога.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили 9 кроликов (18 глаз) породы шиншилла весом до 3 кг. На обоих глазах каждого кролика был смоделирован

тяжелый щелочной ожог роговицы: после внутривенной и аппликационной анестезии на роговицу накладывался марлевый диск диаметром 10 мм, пропитанный 10 % раствором NaOH, на 50 с, после чего роговица и конъюнктивальная полость обильно промывалась физиологическим раствором. Поскольку разрушительное действие щелочи при ожогах глаз продолжается от нескольких часов до нескольких дней, было решено провести кросслиндинг на 3-и сутки. В указанные сроки после ожога на правом (опытном) глазу каждого кролика была проведена процедура кросслинкинга (аппарат OPTOXLink 1.0), в качестве источника рибофлавина использовался препарат Декстралинк (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09071, ГУ «Уфимский НИИ глазных болезней» АН РБ, г. Уфа) [8]. На левом (контрольном) глазу процедура не проводилась. Для профилактики инфекционного воспаления в оба глаза каждого кролика ежедневно однократно инстиллировались глазные капли Левомецетин 0,25 %. Фоторегистрация и динамический контроль площади дефекта роговицы: флуоресцеиновая проба проводилась ежедневно, оптическая когерентная томография (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering) — на 10-е (3 кролика), 15-е (6 кроликов) и 22-е сутки (3 кролика) после ожога (7, 12 и 19-е сутки после кросслинкинга соответственно).

Оценка клинических проявлений с момента ожога и до 10-х суток после него проводилась у всех 9 кроликов (на 5, 7 и 10-е сутки после ожога), с 11-х до 17-х суток — у 6 кроликов (на 12, 15 и 17-е сутки после ожога), с 18-х до 30-х суток — у 3 кроликов (на 21, 25 и 30-е сутки после ожога). Критерием оценки являлась скорость эпителизации эрозий, глубина изъязвлений и степень васкуляризации роговицы. Общий срок наблюдения составил 30 дней. На 10-е и на 15-е сутки из эксперимента были выведены по 3 кролика для проведения гистологического исследования. Результаты гистологического исследования в настоящее время в обработке и будут опубликованы позже.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамическое наблюдение показало, что полная эпителизация на опытных и контрольных глазах проходила в разные сроки после ожога. Так, на 5-е сутки после ожога эрозия роговицы в среднем составляла 8,9 мм² на опытных глазах (рис. 1) и 12,8 мм² на контрольных (рис. 2). Однако в 2 случаях (по одному из обеих групп) к этому времени наступила полная эпителизация.

На 7-е сутки на опытных глазах полная эпителизация наступила в 2 случаях (рис. 3), а на контрольных — в 3 (рис. 4). Средняя площадь эрозии в опыте составила 8,4 мм², а в контроле — 5,9, т. е. на 7-е сутки результаты в контрольной группе были лучше, чем в опытной. На 10-е сутки после ожога полная эпителизация наступила на 3 глазах в опытной

Рис. 1. Роговица опытного глаза кролика на 5-е сутки после тяжелого щелочного ожога. Отчетливо видна эрозия. Окраска флюоресцеином.



Рис. 2. Роговица контрольного глаза кролика на 5-е сутки после тяжелого щелочного ожога. Площадь эрозии больше, чем в опыте. Окраска флюоресцеином.



Рис. 3. Роговица опытного глаза кролика на 7-е сутки после тяжелого щелочного ожога. Полная эпителизация эрозии. Окраска флюоресцеином.



Рис. 4. Роговица контрольного глаза кролика на 7-е сутки после тяжелого щелочного ожога. Роговица полностью покрыта эпителием. Окраска флюоресцеином.

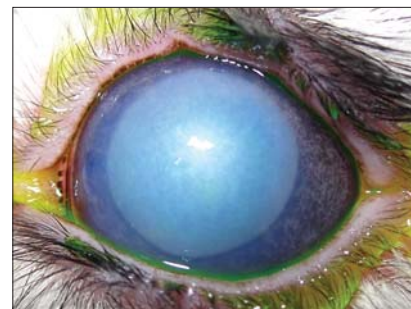
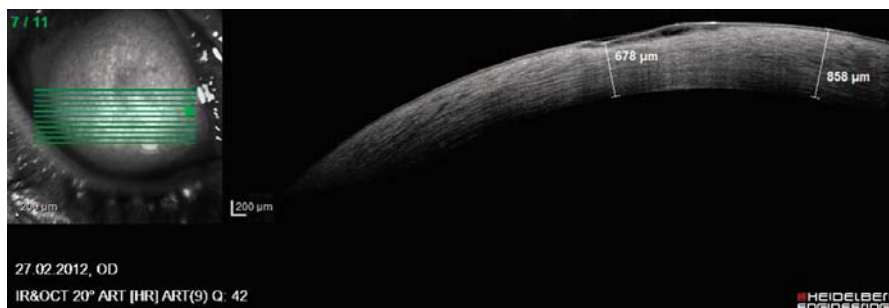


Рис. 5. ОКТ опытного глаза кролика на 15-е сутки после ожога. Под полностью покрытой эпителием роговицей виден дефект стромы.



группе и ни в одном случае в контрольной группе. Средняя площадь эрозии роговицы в опытной группе составила 3,8 мм², а в контрольной группе — 8,1 мм². Таким образом, несмотря на то, что эпителизация проходила в опытных глазах медленнее, к 10-м суткам полная эпителизация наступила в 3 случаях, и площадь эрозии на остальных глазах была существенно меньше, чем в контрольной группе, что свидетельствует о рецидиве эрозии в контрольной группе. У 2 из 6 кроликов (оставшихся и наблюдаемых после 11-го дня ожоговой болезни) эрозия рецидивировала дважды как на опытных, так и на контрольных глазах с последующей реэпителизацией в сроки от 12 до 21 суток после ожога. Васкуляризация роговицы в обеих группах начиналась с 7-х суток после ожога, преимущественно сосудистой каймой в нижневнутреннем квадранте вдоль лимба ≈ 1 мм шириной и длиной от 3 до 6 мм, которая носила прогрессирующий характер.

Учитывая вывод из эксперимента 3 кроликов, на 10-й день им была проведена передняя ОКТ, которая установила, что на 3 опытных глазах минимальная толщина роговицы в зоне дефекта была 945, 817 и 977 мкм (в среднем 913 мкм). При этом в контрольной группе толщина роговицы в зоне де-

фекта была 691, 933 и 654 мкм (средняя толщина составила 759 мкм) при исходно одинаковой средней толщине роговицы в обеих группах 1100 ± 15 мкм. Данные ОКТ подтверждают клинические данные не только о меньшей площади дефекта в опытной группе, но и его глубине.

На 12-й день после моделирования ожога полная эпителизация роговицы имела место в 2 случаях из 6 в опыте (рецидив произошел в виде развития десцеметоцеле в одном случае) и 3 в контроле. В 3 случаях эрозия наблюдалась на опытных глазах, общая площадь которых составила 4,1 мм², в контрольной группе эрозия выявлена также на 3 глазах, общая площадь которых составила 3,4 мм². Однако на 1 из 2 полностью эпителизованных глаз в опытной группе имел место следующий феномен: при наличии полной эпителизации под эпителием был виден дефект стромы роговицы, что было подтверждено данными ОКТ (рис. 5).

Данная особенность сохранялась до 22-го дня после ожога и завершилась образованием гипертрофированной васкуляризированной ткани на 30-й день наблюдений. При оценке степени васкуляризации роговицы с 12-го дня и в опыте, и в контроле наблюдаем: васкуляризация приобретает более

выраженный вид — сосудистая кайма становится более яркой (учащается сосудистая сеть) и разрастается по меридианам на несколько часов, преимущественно в нижнем и внутреннем отделах лимба. Длина сосудов увеличивается и имеет направленный характер — к центру роговицы.

На 15-е сутки после ожога полная эпителизация роговицы наблюдалась в 3 случаях на опытных глазах и ни в одном случае на контрольных (что свидетельствует о персистенции эрозии на 3 глазах). Средняя площадь эрозии в этот период наблюдений составила $5,5 \text{ мм}^2$ в опыте и $16,5 \text{ мм}^2$ в контроле. При визуальной оценке клинического состояния глаз на 15-е сутки мы наблюдали эрозию, однако при проведении ОКТ во всех случаях была выявлена язва. Так, по данным ОКТ, минимальная толщина роговицы в этот период на опытных глазах была 630 мкм (в среднем 779 мкм), а минимальная толщина роговицы на глазу с десцеметоцеле при этом составляла 42 мкм при средней толщине опытной роговицы $960 \pm 100 \text{ мкм}$. На контрольных глазах минимальная толщина роговицы составляла 339 мкм (в среднем 698 мкм) при средней толщине роговицы в контроле $1028 \pm 70 \text{ мкм}$. Таким образом, снова наблюдается увеличение площади эрозии и глубины дефекта в обеих группах, однако отек роговицы на опытных глазах заметно меньше, чем в контроле (рис. 6).

На 17-е сутки ожогового процесса полная эпителизация роговицы в опыте наблюдалась на 2 глазах, в контроле полностью эпителизованных глаз по-прежнему не наблюдалось, однако средняя площадь эрозии (язвы) на контрольных глазах уменьшилась и составила $9,4 \text{ мм}^2$, в то время как на

опытных глазах этот показатель остался практически прежним — $5,6 \text{ мм}^2$. При оценке васкуляризации к 17-м суткам исследования установлено, что ширина сосудистой каймы (длина сосудов от периферии к центру) на опытных глазах увеличивается до $\approx 3\text{--}5 \text{ мм}$, на контрольных данный показатель составил $\approx 5 \text{ мм}$.

На 25-е сутки после ожога эрозия (язва) наблюдается только в одном случае из 3 на опытном глазу и на одном глазу отмечена полная эпителизация, в то время как в контрольной группе эрозий/язв не было (полная эпителизация на 2 глазах из 3). В остальных случаях (один опытный и один контрольный) был зафиксирован феномен «плюс ткань» — формирование гипертрофированной васкуляризированной, рыхлой (окрашиваемой флюоресцеином) ткани в проекции очага поражения в центре роговицы (на месте язвы), которая на опытном глазу более выражена, чем на контрольном. При оценке состояния васкуляризации роговицы на 25-й день следует отметить, что сосуды прорастают до центра роговицы преимущественно сверху или снизу (рис. 7).

На 30-е сутки полная эпителизация наблюдалась только на одном контрольном глазу, а наличие эрозии — только на одном глазу в опытной группе. В то время как феномен «плюс ткань» сформировался на 2 опытных глазах и на 2 контрольных (рис. 8). При сравнении было выявлено, что в опытной группе данный феномен имеет более выраженные клинические признаки по площади и объему (размеру).

Таким образом, наши предварительные результаты показали, что эпителизация на опытных глазах проходила чуть медленнее, чем на контрольных, и по динамике заживления эрозий выявлена

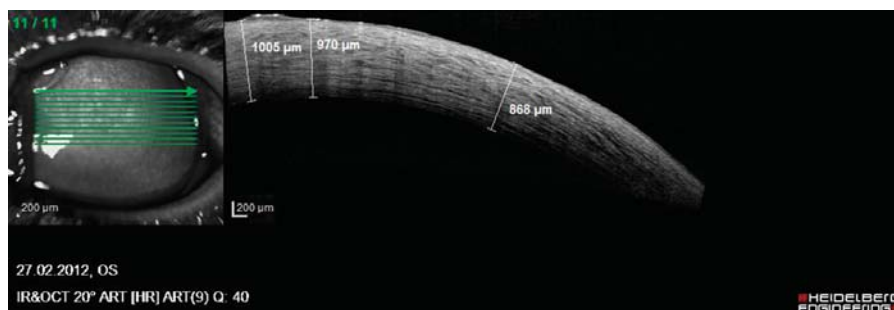


Рис. 6. ОКТ контрольного глаза кролика на 15-е сутки после ожога. Толщина роговицы заметно больше, что свидетельствует о наличии более выраженного отека стромальной ткани.



Рис. 7. Роговица опытного глаза на 25-е сутки после ожога. Вокруг существующей язвы происходит разрастание сосудистой ткани.



Рис. 8. Роговица опытного глаза на 30-е сутки ожоговой болезни. На месте язвы сформирован феномен «плюс ткань», представляющий собой очаг из рыхлой васкуляризированной ткани.

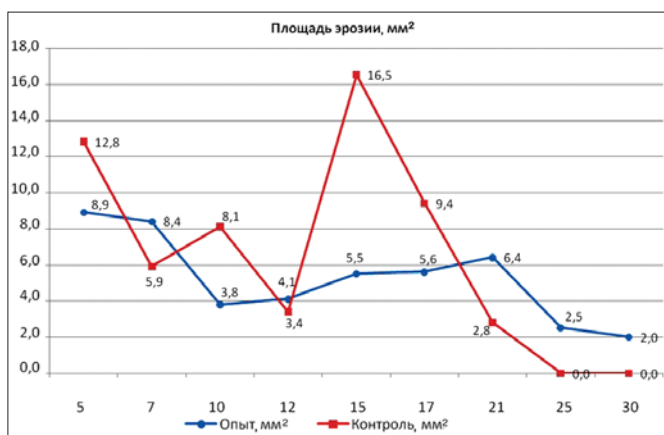


Рис. 9. Оценка площади эрозии роговицы. Сравнение по суткам (опыт/контроль).

значительная разница в их площади (рис. 9). Так, до 21-го дня средняя площадь эрозии в опытной группе была меньше, чем в контрольной. Важной особенностью является то, что в опыте мы наблюдали меньшее количество рецидивов. Об уменьшении числа рецидивов свидетельствует увеличение числа эпителизаций в опытной группе, которые носят направленный и более стойкий характер.

По показателям ОКТ мы можем фиксировать уменьшение стромального отека и менее глубокие дефекты роговицы в опытной группе. Данные результаты могут означать, что кросслинkinг, по-видимому, способствует более стойкой эпителизации в ранние сроки ожоговой болезни и уменьшению площади эрозии (язвы) роговицы.

При оценке васкуляризации следует отметить, что первые признаки прорастания сосудов в роговицу в опытной и в контрольной группах отмечены на 7-е сутки после ожога. В дальнейшем васкуляризация носила одинаковый характер в обеих группах вплоть до окончания эксперимента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение кросслинkinга при тяжелых химических ожогах показало некоторый положительный эффект при первичной эпителизации в ранние сроки. Однако достоверность полученных результатов пока сомнительна, так как наблюдаемый эффект не столь выражен и объективен. Отмечено профилактическое действие в возникновении язв роговицы на ранних стадиях, но в то же время надо принять во внимание, что действие данного метода на уже поврежденный коллагеновый каркас роговицы может отличаться от результатов его применения при кератоконусе или трофических язвах роговицы. Ответ на этот вопрос смогут дать гистологические исследования стромы роговицы, которые в настоящее время в обработке и будут опубликованы позднее. Полученные предварительные результаты свидетельствуют о перспективности продолжения исследований в данном направлении.

Литература

1. Пучковская Н.А., Якименко С.А., Непомнящая В.М. Ожоги глаз. М.; 2001.
2. Нероев В.В., Гундорова Р.А., Макаров П.В. Ожоги глаз: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней. М.: Медицина; 1998.
4. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A induced cross-linking. J. Cataract Refract Surg. 2003; 29: 1780–5.
5. Бикбов М.М., Заболотная В.А. Результаты кросслинkinга роговичного коллагена в лечении кератоконуса. В кн.: Сб. научных трудов научно-практ. конф. по офтальмохирургии с международным участием «Восток — Запад». Уфа; 2011: 60.
6. Болдырева Е.А., Галеев Р.С., Кузнецов С.Л., Савельев М.Ю. Актуальные проблемы офтальмологии: В кн.: Сб. тез. докл. VI Всерос. конф. молодых ученых в рамках научно-практ. конф. «Федоровские чтения — 2011». М.; 2011.
7. Koller T., Seiler T. Therapeutic cross-linking of the cornea using riboflavin UVA. Klin Monbl Augenheilkd. 2007; 224 (9): 700–6.
8. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Бикбова Г.М. и др. Офтальмологическое средство для УФ-кросслинkinга. В кн.: Международная научно-практ. конф. по офтальмохирургии «Восток — Запад». Уфа; 2010: 70–1.

On the prospects of cross-linking use in the treatment of severe corneal burns: an experimental pilot study

S.V. Flora, P.V. Makarov, R.A. Gundorova

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

Eye burns were and remain severe injuries, often resulting in vision disability. The available treatment techniques are not always effective. Considering the stages of post-burn development and the mechanism of action of corneal cross-linking, we assumed that the latter may have a preventive effect on damaged collagen. We staged an experiment aimed at finding out how cross-linking affects the condition of the cornea after an alkali burn. The experiment involved 9 Chinchilla rabbits (18 eyes). In all of these eyes, an alkali burn was simulated. On the third day after the burn, the right eye of each rabbit (experiment) was submitted to a cross-linking procedure while the left eye remained untouched (control). The corneal defect area was checked daily while optical coherence tomography was performed twice during the 30-day follow-up period. The rate

of epithelialization of erosions and the ulcer depth served as evaluation criteria. Cross-linking after alkali burns revealed some positive effect. A preventive effect was noted for the emergence of corneal ulcers. The obtained results show that further research in this direction may be useful.

Keywords: crosslinking, eye burns, erosion of the cornea, collagen, optical coherence tomography.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:75–80

References

1. Puchkovskaya N.A., Yakimenko S.A., Nepomyashchaya V.M. Ocular Burns. Moscow; 2001. (In Russian).
2. Neroev V.V., Gundorova R.A., Makarov P.V. Ocular Burns: Manual for ophthalmologists. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russian).
3. Morozov V.I., Yakovlev A.A. Pharmacotherapy of eye diseases. Moscow: Meditsina; 1998. (In Russian).
4. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A induced cross-linking. J. Cataract Refract Surg. 2003; 29: 1780–5.
5. Bikbov M.M., Zabolotnaya V.A. Results of the cross-linking of corneal collagen in the treatment of keratoconus: In: Proc. of scientific ophthalmosurgical conference «Vostok — Zapad». Ufa; 2011: 60. (In Russian).
6. Boldyreva E.A., Galleev R.S., Kuznetsov S.L., Savel'ev M.Yu. Actual ophthalmological problems. In: Proc. of VI young ophthalmologist's scientific conference «Fedorovskie chteniya — 2011». Moscow; 2011. (In Russian).
7. Koller T., Seiler T. Therapeutic cross-linking of the cornea using riboflavin UVA. Klin Monbl Augenheilkd. 2007; 224(9): 700–6.
8. Bikbov M.M., Khalimov A.R., Bikbova G.M. et al. Ophthalmologic instrument for crosslinking. In: Proc. of scientific ophthalmosurgical conference «Vostok — Zapad». Ufa, 2010: 70–1. (In Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца
Минздрава России E-mail: srgflora@gmail.com

Патогенетически обоснованный дифференцированный подход к диагностике и терапии различных клинических форм поражения роговицы при синдроме сухого глаза

В.В. Нероев, Е.Н. Орлова, Д.И. Ибрагимова, Е.В. Яни, Е.С. Вахова

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

В статье представлены результаты клинического обследования 120 пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ). Проанализированы и систематизированы диагностические критерии, характерные для патологии каждого из слоев слезной пленки. Выявлена неодинаковая информативность функциональных тестов и проб с красителями в диагностике ССГ. Показано, что основным фактором, оказывающим влияние на выбор слезозаместительного препарата в терапии ССГ, является взаимодействие полимера в его составе с каждым из слоев слезной пленки.

Ключевые слова: синдром сухого глаза, слезозаместительный препарат, полимер, слезная пленка.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:81–86

Внимание многих исследователей сосредоточено на проблеме терапии синдрома сухого глаза (ССГ), на что указывают многочисленные публикации [1–7]. Обобщая данные литературы, можно выделить следующие этапы развития этого заболевания, или его клинические формы: эпителиопатия, микроэрозии, макроэрозии, нитчатый кератит, язва роговицы (метаболическая, инфекционная), выраженный ксероз с рубцовым помутнением и буллезными изменениями [8–11]. Перечисленные клинические формы ССГ несколько отличаются друг от друга, что диктует необходимость разработки дифференцированного подхода к терапии этого заболевания с учетом всех особенностей поражения роговицы.

Традиционная терапия ССГ включает широкий спектр препаратов, при этом слезозаместительные препараты применяются на всех этапах терапии ССГ независимо от клинической формы и тяжести заболевания. Слезозаместительные препараты по сути являются водными растворами гидрофильных полимеров, таких как эфиры целлюлозы (метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза), поливиниловый

спирт (ПВС), поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлоза, гидролизованный декстран, карбомер 934, полиэтиленгликоль, глицерин, гиалуронат натрия (ГН), хондроитин сульфат и др. [12]. К дополнительным компонентам относятся буферные системы, электролиты, микроэлементы, поверхностно-активные вещества, т. е. дополнения, ответственные за фиксацию pH, электролитный состав и осмотическое давление. Но все же механизм действия слезозаместительного препарата зависит от типа полимера, используемого в качестве основного действующего вещества. Именно свойствами полимера определяется способность препарата улучшать вязкость слезной жидкости, что в свою очередь влияет на время удержания искусственной слезы на передней глазной поверхности.

Суммируя имеющуюся на сегодняшний день информацию, слезозаместительные препараты можно сгруппировать по основному действующему веществу (синтетическая или природная полимерная основа), дополнительным компонентам (буферы), биологическим эффектам (вязкость, продолжительность контакта с роговицей и т. д.), по наличию или отсутствию консерванта и по субъективной оценке [13–15].

К сожалению, при сегодняшнем обилии слезозаместительных препаратов отсутствует четкий алгоритм выбора препарата в каждом конкретном случае с учетом всех особенностей поражения роговицы, что препятствует достижению достаточного и стойкого лечебного эффекта. Это вызвано тем, что выбор слезозаместительного препарата строится на эмпирическом подходе, часто основанном на личных предпочтениях врача.

В данном исследовании были использованы слезозаместительные препараты со следующим полимерным составом: TS-полисахарид, гиалуронат натрия, поливиниловый спирт и повидон.

TS-полисахарид (TSP) — природный полимер, по молекулярной структуре максимально схож с муцином прероговичной слезной пленки, обладает мукоадгезивными свойствами, вследствие чего способен длительное время удерживаться на поверхности эпителия роговицы и конъюнктивы.

ПВС и повидон — синтетические полимеры, имеющие гидрофильные свойства и достаточную вязкость для создания прочной слезной пленки, которая не смывается при моргании. ПВС прочно связывается со слезной пленкой, создавая ее утолщение, и удерживает влагу. Повидон обладает необходимой вязкостью, что способствует долговременной фиксации слезной пленки.

ГН — природный полимер с вязкоупругими репаративными свойствами и способностью захватывать воду, что приводит к стабилизации слезной пленки и более продолжительному смачиванию поверхности роговицы.

ЦЕЛЬ работы — изучить особенности взаимодействия полимерного состава слезозаместительных препаратов со слезной пленкой и обосновать выбор препаратов в зависимости от клинической формы поражения роговицы при ССГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование включало 120 пациентов (82 женщины и 38 мужчин) в возрасте от 20 до 75 лет с ССГ разного генеза. Сроки от начала заболевания составляли от 1–2 мес. до 15 лет и более, длительность наблюдения за пациентами — от 1 мес. до 3 лет.

Таблица 1. Оценка информативности данных функциональных тестов в диагностике ССГ

Слои слезной пленки	Диагностические тесты			
	Проба Ширмера	Проба Норна	Определение высоты слезного мениска	Окрашивание роговицы красителями
Липидный	+	+++	+	++
	> 5 мм	< 3 с	≥ 0,3 мм	
Водный	+++	+	+++	++
	< 5 мм	≥ 5 с	≤ 0,3 мм	
Муциновый	+	+	+	+++
	> 5 мм	> 5 с	≥ 0,3 мм	

В зависимости от степени повреждения роговицы при ССГ, все пациенты подразделялись на группы: эпителиопатия (легкая степень) — 70 (58,3 %) пациентов; микро- и макроэрозия (средняя степень) — 30 (25 %) пациентов; нитчатый кератит (тяжелая степень) — 20 (16,7 %) пациентов.

Пациенты с разной степенью тяжести ССГ были разделены на 3 группы по типу получаемого препарата: 1-я группа (38 пациентов) — ПВС и повидон, 2-я группа (38 пациентов) — TS-полисахарид, 3-я группа (44 пациента) — ГН: из них 22 пациента — ГН в виде глазных капель и 22 пациента — ГН в виде глазного геля.

Режим инстилляций препаратов составлял для всех видов капель от 2–3 до 6–8 раз в сутки, а для геля — от 1 до 3 раз в сутки. Пациенты получали препарат ежедневно в течение 30 дней. Оценка состояния глаз проводили до начала лечения, на 14, 21 и 28-й дни лечения.

При обследовании пациентов использовали традиционные офтальмологические методы: биомикроскопическое исследование с использованием витальных красителей (флюоресцеин натрия, бенгальский розовый и лиссаминовый зеленый), исследование слезопродукции с применением теста Ширмера, определение стабильности слезной пленки по пробе Норна.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комплексное обследование 120 пациентов выявило, что диагностические тесты имеют различную информативность. Так, патологии каждого из слоев слезной пленки соответствует один или несколько демонстративных и чувствительных тестов (табл. 1).

В таблице 2 представлена дифференциально-диагностическая характеристика патологических изменений каждого из слоев слезной пленки. Для патологии *липидного компонента* слезной пленки характерно наличие признаков эпителиопатии, что соответствует легкой степени тяжести ССГ. При этом наиболее чувствительным диагностическим тестом оказалась проба Норна. Клиническим проявлением патологии *водного компонента* слезной пленки является нитчатый кератит, который относится к одной из наиболее тяжелых клинических форм ССГ. Информативным оказалось проведение таким пациентам пробы Ширмера и менискометрии, что позволило выявить резкое снижение или полное отсутствие смачивания тест-полоски.

Преобладающим клиническим проявлением дефицита *муцинового слоя* является наличие микро- и макроэрозий роговицы, что наглядно демонстрирует биомикроскопическое исследование с использованием витальных красителей.

На фоне лечения препаратом на основе ПВС и повидона (38 пациентов) отмечено достоверное повышение показателей слезопродукции по

Таблица 2. Дифференциально-диагностическая характеристика патологии слоев слезной пленки

Слой слезной пленки	Характеристика клинических проявлений патологии	Клиническая форма поражения роговицы	Основные диагностические тесты
Липидный	Закупорка выводных протоков мейбомиевых желез, «вялая» гиперемия конъюнктивы, шероховатая поверхность роговицы, окрашивание роговичного эпителия от единичных до множественных «точек».	Эпителиопатия	Проба Норна
Водный	Застойная инъекция конъюнктивы. Наличие включений, загрязняющих слезную пленку. На роговице «нити» ксерозированного эпителия, отсутствие зеркального блеска.	Нитчатый кератит	Проба Ширмера, определение высоты слезного мениска
Муциновый	Отсутствие блеска конъюнктивы глазного яблока. Наличие «сухих пятен» на поверхности роговицы. Множественные микроэрозии, сливающиеся в более крупные очаги.	Микро- и макроэрозии	Окрашивание витальными красителями

результатам пробы Ширмера (рис. 1) и достоверное увеличение размера слезного мениска (табл. 3) при всех степенях тяжести ССГ.

Высокая терапевтическая эффективность препарата на основе ПВС и повидона также подтверждалась ранними сроками нормализации состояния конъюнктивы в виде уменьшения гиперемии и отека и быстрой и полной эпителизации роговицы (рис. 2).

Как показали данные диагностических тестов, препарат на основе ПВС и повидона оказался наиболее эффективным в коррекции дефицита водного слоя слезной пленки (СП). Входящие в состав СП полимеры, ПВС и повидон при введении в конъюнктивальную полость образуют достаточно стабильную слезную пленку, включающую в себя компоненты нативной слезы, и на протяжении некоторого времени полностью восстанавливают ее функции.

Слезозаместительная терапия ССГ с применением препарата на основе TS-полисахарида привела

к заметному субъективному улучшению состояния глаз и исчезновению жалоб к концу второй недели терапии у 55 % пациентов, к 21-му и 28-му дню повышение качества жизни отметили 65 и 92 % пациентов соответственно.

Достоверное улучшение показателей пробы Ширмера I ($p < 0,05$) и показателей высоты слезного мениска отмечено со 2-й недели лечения (рис. 3).

Было отмечено, что в начале лечения (7-й день) повышение стабильности СП более выражено в группе ССГ легкой и средней степени тяжести, к 14-му дню лечения рост данных показателей идет равномерно во всех группах, а к 21-му и 28-му дню прирост стабильности СП в группе больных с ССГ тяжелой степени наиболее значителен по сравнению с исходными показателями (табл. 4). Показатели динамики пробы Норна постепенно увеличивались во всех группах, что коррелирует с показателями высоты слезного мениска (рис. 3).

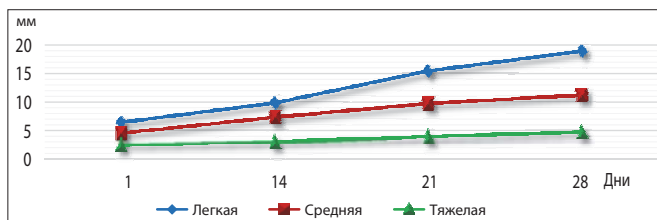


Рис. 1. Показатели пробы Ширмера у пациентов с ССГ разной степени тяжести на фоне терапии препаратом на основе ПВС и повидона.

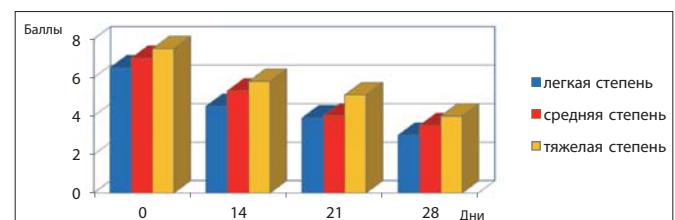


Рис. 2. Динамика эпителизации роговицы (в баллах) у пациентов с ССГ разной степени тяжести на фоне лечения препаратом на основе ПВС и повидона.

Таблица 3. Динамика высоты (мм) слезного мениска ($M \pm m$) на фоне лечения препаратом на основе ПВС и повидона

Степень тяжести ССГ	До лечения (осмотр 1)	14-й день (осмотр 2)	21-й день (осмотр 3)	28-й день (осмотр 4)
Легкая	$0,17 \pm 0,05$	$0,26 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,04$	$0,4 \pm 0,03^*$
Средняя	$0,13 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,01^*$
Тяжелая	$0,08 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01^*$

Примечание. * — $p < 0,05$ — статистически достоверно по сравнению с исходными показателями.

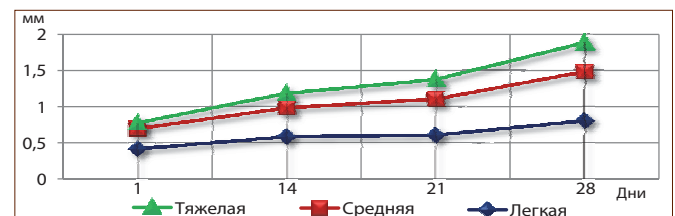


Рис. 3. Динамика высоты слезного мениска на фоне инстилляций препарата на основе TS-полисахарида при различной степени тяжести ССГ.

У всех пациентов, получавших препарат на основе TS-полисахарида, отмечена субъективная и объективная хорошая переносимость препарата, отсутствие токсико-аллергических реакций. Препарат оказался наиболее эффективным в терапии ССГ с нарушением стабильности муцинового слоя СП. Данный полимер продемонстрировал хорошие мукоадгезивные и мукомиметические свойства, что объясняется высоким сродством капель с муцином СП.

На фоне терапии слезозаместительным препаратом на основе ГН отмечен более выраженный терапевтический эффект глазного геля с ГН (по сравнению с каплями) у больных с ССГ средней и тяжелой степени (рис. 4, 5).

В обеих группах отмечалось раннее субъективное улучшение состояния глаз: на 14-й день лечения у 53 % пациентов, получавших препарат на основе ГН в глазных каплях, и у 62 % — на фоне терапии препаратом на основе ГН в виде глазного геля, на 21-й день у 64 и 76 % для капель и геля соответственно. К 28-му дню лечения субъективное улучшение и исчезновение жалоб отметили 90 % пациентов, получавших глазные капли на основе ГН, и 96 %, получавших препарат на основе ГН в виде глазного геля.

Таблица 4. Динамика показателей пробы Норна (с) ($M \pm m$)

Степень тяжести ССГ	Проба Норна (с)			
	до лечения (осмотр 1)	14-й день (осмотр 2)	21-й день (осмотр 3)	28-й день (осмотр 4)
Легкая	$6,3 \pm 0,1$	$7,2 \pm 0,2$	$7,8 \pm 0,2$	$9,1 \pm 0,2^*$
Средняя	$4,40 \pm 0,12$	$5,1 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,1$	$8,70 \pm 0,32^*$
Тяжелая	$1,9 \pm 0,2$	$3,40 \pm 0,12$	$4,00 \pm 0,12$	$6,8 \pm 0,5^*$

Примечание. * — $p < 0,05$ статистически достоверно по сравнению с исходными данными.

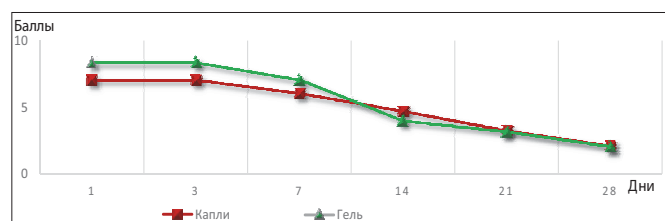


Рис. 4. Динамика показателей выраженности микроэрозий у пациентов, получавших глазные капли и глазной гель с ГН.

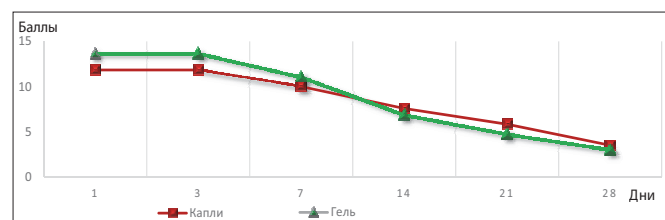


Рис. 5. Динамика показателей выраженности ксеротических изменений у пациентов, получавших глазные капли и глазной гель с ГН.

При осмотре пациентов наблюдалась быстрая нормализация состояния век и конъюнктивы: уменьшение гиперемии и отека.

Нарушение стабильности слезной пленки разной степени выраженности было зарегистрировано у всех 44 пациентов. Средний показатель пробы Норна в день обращения составил $5,30 \pm 0,16$ с в группе глазных капель с ГН и $4,8 \pm 0,3$ с в группе глазного геля с ГН. За время лечения отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение стабильности СП, составившее у пациентов в группе глазных капель с ГН $8,7 \pm 0,2$ с, а в группе глазного геля с ГН — $8,90 \pm 0,18$ с по сравнению с исходными данными.

Проведенные исследования показали, что применение глазных капель и глазного геля на основе ГН в монодозах при ССГ дает выраженный и стабильный терапевтический эффект. Использование глазных капель и глазного геля на основе ГН более целесообразно для коррекции липодефицита, так как гиалуроновая кислота, являясь универсальным природным смазочным материалом, обеспечивает полноценное увлажнение, питание и защиту поверхности глаза, стабилизирует липидный слой слезной пленки.

Отмечены некоторые различия терапевтического действия глазных капель и геля. Вероятно, это объясняется разницей концентраций ГН и вязкости препарата, что обуславливает определенные особенности применения. Глазные капли с ГН до 4–5 раз в сутки более эффективны при ССГ легкой и средней степени. При лечении пациентов с ССГ тяжелой степени применение глазного геля с ГН до 2–3 раз в сутки оказало более выраженный терапевтический эффект, так как высококонцентрированный препарат формирует более стабильную и вязкую слезную пленку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, с целью индивидуального подбора препаратов слезозаместительной терапии ССГ рекомендовано выявление признаков преобладания патологии отдельных слоев слезной пленки на основании результатов функциональных проб и тестов с красителями: при нарушении липидного компонента слезной пленки рекомендовано назначать слезозаместительные препараты на основе гиалуроната натрия, недостаточность водного слоя эффективно устраняют полимеры — поливиниловый спирт и повидон, а для коррекции дефицита муцинового слоя слезной пленки наиболее эффективным является препарат на основе TS-полисахарида.

Для удобства выбора препарата в практике мы суммировали полученные результаты в виде алгоритма выбора слезозаместительной терапии (табл. 5).

Литература

1. Бржецкий В.В. Новые бесконсервантные препараты гиалуроновой кислоты в лечении больных с синдромом сухого глаза [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.organum-visus.ru.
2. Бржецкий В.В., Садовникова Н.Н., Прозорная Л.П. Новый препарат искусственной слезы Оксил в лечении больных с синдромом сухого глаза. Клиническая офтальмология. 2006; 4: 151–4.

Таблица 5. Выбор полимерной основы препарата для слезозаместительной терапии

Причинные факторы	Диагностические пробы	Полимер в составе слезозаместительного препарата
Липидный слой слезной пленки		
Дисфункция мейбомиевых желез Хронический блефарит Вторичный ССГ после офтальмоинфекций и воспалительных заболеваний Кераторефракционные и другие офтальмологические операции Возрастные, дегенеративные и рубцовые изменения конъюнктивы и роговицы	Проба Норна 0–3 с	Гиалуронат натрия
Водный слой слезной пленки		
Длительное местное применение β-адреноблокаторов Длительное ношение контактных линз (особенно мягких) Компьютерный зрительный синдром	Проба Ширмера 0–5 мм Менискометрия 0,1–0,3 мм	Поливиниловый спирт и повидон
Муциновый слой слезной пленки		
Блефариты различной этиологии, включая аллергические и атопические Климактерический синдром Длительное применение некоторых системных лекарственных средств Послеожоговое рубцевание желез конъюнктивы	Окрашивание витальными красителями	TS-полисахарид

3. Бржеский В.В. Особенности применения препаратов искусственной слезы в лечении больных с различными клиническими формами синдрома сухого глаза. Клиническая офтальмология. 2011; 1: 38–40.
4. Бржеский В.В. Принципы назначения препаратов искусственной слезы больным с различными клиническими формами синдрома сухого глаза. В кн.: Современные проблемы офтальмологии: сб. науч. ст. СПб; 2007: 235–7.
5. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Современные методы лечения роговично-конъюнктивального ксероза. В кн.: III Всероссийская школа офтальмолога: сб. науч. тр. Москва; 2004: 250–7.
6. Егоров А.Е., Егоров Г.Б. Новый препарат искусственной слезы пролонгированного действия Офтагель для коррекции синдрома сухого глаза. Клиническая офтальмология. 2001; 3: 123–4.
7. Каспаров А.А., Полунина Е.Г. Эффективность пролонгированного слезозаместителя Офтагель при транзиторном синдроме сухого глаза после кератопластики. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2002; 1: 50–3.
8. Rolando M., Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. Surv Ophthalmol. 2001. 45(2): 203–10.
9. Sheppard J.D. Guidelines for the treatment of chronic dry eye disease Managed Care. 2003; 12(12): 20–5.
10. Sugita J., Yokoi N., Kinoshita S. Observation of tear film in recurrent corneal erosion and epithelial basement membrane dystrophy. Adv Exp Me Biol. 2002; 506: 707–10.
11. Tabery H.M. Corneal surface changes in keratoconjunctivitis sicca. Part II: The mucus component. A non-contact photomicrographic in vivo study in the human cornea. Eye 2003; 17(4): 488–91.
12. Nichols J.J., King-Smith P.E. The impact of hydrogel lens setting on the thickness of the tears and contact lens. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45(8): 2549–54.
13. Otto C.S., McMann M.A., Pamley V.C. Warm balanced salt solution for clearing tear film precipitation during cataract surgery. J Cataract Refract Surg. 2002. 28(8): 1318–9.
14. Pflugfelder S.C., Stern M.E. Therapy of lacrimal keratoconjunctivitis. In: S. Pflugfelder et al., eds. Dry eye and ocular surface disorders. New York, Basel: Marcel Dekker. 2004: 309–24.
15. Pisella P., Debbasch C., Hamrd P. Conjunctival proinflammatory and Propoptotic effects of Latanoprost and preserved and unpreserved Timolol. Invest Ophthalmol & Visual Science. 2004. 45(5): 1360–8.

A pathogenetically validated differentiated approach to the diagnosis and therapy of various clinical forms of corneal lesions in dry eye syndrome

V.V. Neroev, E.N. Orlova, D.I. Ibragimova, E.V. Yani, E.S. Vakhova

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

The paper presents the results of clinical assessment of 120 patients with dry eye syndrome (DES). Diagnostic criteria specific for the pathology of each layer of the tear film were considered and classified. It was shown that the functional tests and staining samples are not equally informative for DES diagnosis. The main factor affecting the choice of tear substitute in DES therapy was found to be the interaction of the polymer present in the drug with each of the tear film layers.

Keywords: dry eye syndrome, tear substitutes, polymer, tear film.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:81–6

References

1. *Brzheskij V.V.* New preservative free hyaluronic acid preparations for treatment patients with dry eye syndrome [An electronic resource]. Available at: <http://www.organum-visus.ru>. (In Russian).
2. *Brzheskij V.V., Sadovnikova N.N., Prozornaja L.P.* New artificial tear preparation Oxial for treatment patients with dry eye syndrome. *Clinical ophthalmology*. 2006; 4: 151–4. (In Russian).
3. *Brzheskij V.V.* Features of artificial tear preparations using in the treatment of patients with various clinical forms of dry eye syndrome. *Clinical ophthalmology*. 2011; 1: 38–40. (In Russian).
4. *Brzheskij V.V.* The principles of artificial tear preparations administration for the patients with various clinical forms of dry eye syndrome. In: *Modern problems of ophthalmology. Collections of papers*. S.-Petersburg; 2007: 235–7. (In Russian).
5. *Brzheskij V.V., Somov E.E.* Modern methods of the treatment of corneal and conjunctival xerosis In: *III All-Russian School of Ophthalmology. Collections of papers*. Moscow; 2004: 250–7. (In Russian).
6. *Egorov A.E., Egorova G.B.* New prolonged artificial tear preparation "Oftagel" for correction of the dry eye syndrome. *Clinical Ophthalmology*. 2001; 3: 123–4. (In Russian).
7. *Kasparov A.A., Polunina E.G.* Efficiency of the prolonged artificial tear "Oftagel" in the transitory dry eye syndrome after keratoplasty. *Refraction surgery and ophthalmology*. 2002. 1: 50–3. (In Russian).
8. *Rolando M., Zierhut M.* The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol*. 2001. 45(2): 203–10.
9. *Sheppard J.D.* Guidelines for the treatment of chronic dry eye disease. *Managed Care*. 2003; 12(12): 20–5.
10. *Sugita J., Yokoi N., Kinoshita S.* Observation of tear film in recurrent corneal erosion and epithelial basement membrane dystrophy. *Adv Exp Me Biol*. 2002; 506: 707–10.
11. *Tabery H.M.* Corneal surface changes in keratoconjunctivitis sicca. Part II: The mucus component. A non-contact photomicrographic in vivo study in the human cornea. *Eye* 2003; 17(4): 488–91.
12. *Nichols J.J., King-Smith P.E.* The impact of hydrogel lens setting on the thickness of the tears and contact lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004; 45(8): 2549–54.
13. *Otto C.S., McMann M.A., Pamley V.C.* Warm balanced salt solution for clearing tear film precipitation during cataract surgery. *J. Cataract Refract Surg*. 2002. 28(8): 1318–9.
14. *Pflugfelder S.C., Stern M.E.* Therapy of lacrimal keratoconjunctivitis. In: S. Pflugfelder et al., eds. *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Basel: Marcel Dekker. 2004: 309–24.
15. *Pisella P., Debbasch C., Hamrd P.* Conjunctival proinflammatory and Propoptotic effects of Latanoprost and preserved and unpreserved Timolol. *Invest Ophthalmol& Visual Science*. 2004. 45(5): 1360–8.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца
Минздрава России E-mail: ibrag.dr@yandex.ru

Для успешного
лечения пациентов
с глаукомой

тафлотан®

15 мкг/мл тафлупрост

Бескомпромиссный к ВГД.
Комфортный для глаз.

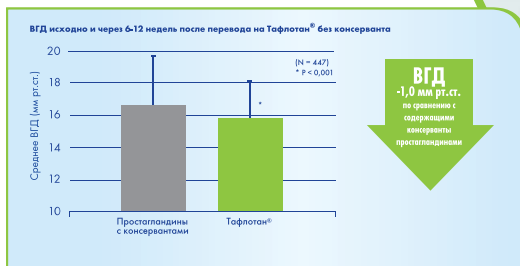
Первый в мире*
простагландин без консерванта

- Низкий риск развития гиперемии конъюнктивы¹⁾

4,1 %



на фоне доказанной
высокой эффективности!^{2,3)}



15 мкг/мл тафлупрост

тафлотан®

Простагландин без консерванта.

Краткая информация по применению (перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по медицинскому применению): **ТАФЛОТАН®. Рег. номер:** ЛП-002287. **МНН:** Тафлупрост. **Состав:** 1 мл глазных капель содержит: **Активное вещество:** Тафлупрост - 15 мкг. **Вспомогательные вещества:** Глицерол, натрия гидрофосфата дигидрат, динатрия эдетат, полисорбат-80, натрия гидрооксид и/или хлористоводородная кислота для коррекции pH, вода для инъекций до 1 мл. **Код АТХ:** S01EE05. **Фармакологические свойства:** Механизм действия: Тафлупрост – фторированный аналог простагландина F_{2α}. Кислота тафлупроста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FР-простагноидного рецептора человека. Сродство кислоты тафлупроста к FР-рецептору в 12 раз выше, чем сродство латанопроста. Тафлупрост снижает внутриглазное давление (ВГД), усиливая увеосклеральный отток водянистой влаги. Клинический эффект: Снижение ВГД начинается в течение 2-4 часов после первой инстилляцией препарата, а максимальный эффект достигается примерно через 12 часов. Продолжительность эффекта сохраняется, по меньшей мере, в течение 24 часов. Тафлупрост эффективен в качестве монотерапии, а так же обладает аддитивным эффектом при применении его в качестве дополнительной терапии к тимололу. **Показания к применению:** Для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. В качестве монотерапии у пациентов которым показаны глазные капли, не содержащие консерванта; пациентам с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии; пациентам не переносящим препараты первой линии или имеющим противопоказания к этим препаратам. В качестве дополнительной терапии к бета-блокаторам. Тафлупрост предназначен для пациентов старше 18 лет. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к компонентам препарата. Женщинам с детородным потенциалом не следует применять Тафлотан®, если они не используют адекватные средства контрацепции. Тафлотан® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда нет других вариантов лечения. Тафлотан® не следует применять в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза – одна капля Тафлотан® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза один раз в день, вечером. Содержимого одной тюбикапельницы достаточно для закапывания в оба глаза. При применении нескольких офтальмологических препаратов местного действия, интервалы между их применением должны быть не менее 5 минут. **Побочные эффекты:** В исследовании фазы III при сравнении тафлупроста 0,0015 % без консерванта с тимололом гиперемия глаз отмечалась у 4,1% (13/320) пациентов, получавших Тафлупрост. Следующие побочные эффекты, связанные с лечением были зарегистрированы в ходе клинических исследований: Офтальмологические: **Часто встречающиеся (от ≥ 1/100 до < 1/10):** зуд глаз, раздражение глаз, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы/глаз, увеличение длины, толщины и числа ресниц, синдром «сухого глаза», ощущение инородного тела в глазах, изменение цвета ресниц, эритема век, поверхностный точечный кератит, фотобоязнь, повышенное слезоотделение, затуманивание зрения, снижение остроты зрения и повышенная пигментация радужной оболочки. **Не часто встречающиеся (от ≥ 1/1000 до < 1/100):** пигментация век, отек век, астенопия, отек конъюнктивы, появление отделяемого из глаз, блефарит, воспаление передней камеры, ощущение дискомфорта в глазах, флёр передней камеры глаза, пигментация конъюнктивы, конъюнктивальные фолликулы, аллергический конъюнктивит, и типичное ощущение в глазу. **Нарушения нервной системы:** **Часто встречающиеся (от ≥ 1/100 до < 1/10):** головная боль. **Нарушения кожи и подкожных тканей:** **Не часто встречающиеся (от ≥ 1/1000 до < 1/100):** гипертрихоз век. **Особые указания:** До начала лечения пациенты должны быть предупреждены о возможности чрезмерного роста ресниц, потемнения кожи век и усиления пигментации радужной оболочки глаза. Нет опыта применения тафлупроста в случаях неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной или врожденной глаукомы. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении тафлупростом пациентов с афакией, артрафакцией, поврежденной задней капсулой хрусталика или имплантацией хрусталика в переднюю камеру глаза, а так же пациентов с установленными факторами риска развития кистозного макулярного отека или ириита/увеита. Нет никакого опыта применения препарата у пациентов с тяжелой астмой. В связи с этим пациентов этой группы следует лечить с осторожностью. Тафлупрост не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Как и при применении любых других офтальмологических средств, после инстилляций препарата может возникнуть кратковременное затуманивание зрения. В этом случае пациент должен подождать пока зрение полностью восстановится, и только после этого управлять автомобилем или эксплуатировать механическое оборудование. **Форма выпуска:** Капли глазные 0,0015%. По 0,3 мл в тюбик-капельнице. 10 тюбик-капельниц, спаянных в виде пластмассовой ленты, в пакетах из ламинированной фольги. 3 пакета вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. После первого вскрытия пакета – 4 недели. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке. **Хранение:** Хранить при температуре 2 – 8 °С в недоступном для детей месте. После вскрытия пакета с тюбик-капельницами хранить тюбик-капельницы в пакете при температуре не выше 25 °С. После однократного использования тюбик-капельницу следует выбросить вместе с имеющимся остатком. **Условия отпуска:** По рецепту. **Производитель:** Сантан АО, Нийттохаанкату 20, 33720 Тампере, Финляндия.

1) Риск развития гиперемии конъюнктивы 4,1%. SPC Taflotan®, 2013. 2) В рандомизированных контролируемых исследованиях Тафлотан® снижал ВГД на 6,9 - 9,7 мм рт.ст. ^{ad, a} Uusitalo H et al. Acta Ophthalmol 2010; 88:1249. ^b Traverso C et al. J. Ocul Pharmacol Ther 2010;26:97-104. ^c Konstas AGP et al. Br J Ophthalmol 2013;97:1510-15. ^d Chabi A et al. Am J Ophthalmol 2012;153:1187-96. 3) Eib C et al. Adv Ther 2011;28:575-85.

* успешно применяется в мире с 2008 г.



Santen

Представительство «АО Сантан» в России:
119049, Москва, ул. Митная, д. 1, офис 13
Тел. (499) 230 0288, факс (499) 230 1075
www.santen.ru

Роль ингибиторов ангиогенеза в хирургическом лечении рефрактерной глаукомы

О.А. Киселева, А.М. Бессмертный, А.П. Клейман

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

Представлен анализ зарубежных и отечественных исследований, направленных на изучение эффективности анти VEGF-препаратов в хирургическом лечении рефрактерной глаукомы. Освещены аспекты комбинированного применения ингибиторов ангиогенеза с цитостатиками, а также рассмотрены различные варианты и пути введения данных препаратов.

Ключевые слова: рефрактерная глаукома, ингибиторы ангиогенеза, бевацизумаб.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:88–92

Лечение рефрактерной глаукомы (РГ) представляет значительные трудности в силу многообразия клинических форм данной патологии, отличительной особенностью которых является выраженная фибропластическая активность тканей глаза, приводящая к быстрому рубцеванию и облитерации вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости.

Приоритетным направлением в нормализации и стабилизации офтальмотонуса при РГ является хирургическое лечение, которое дополняется интраоперационным применением цитостатиков (митомycin C, 5-фторурацил).

В последние годы большой интерес вызывает изучение нового, перспективного метода лечения РГ: ученые приводят данные об эффективности фильтрующей хирургии в сочетании с пред-, интра- и/или послеоперационным введением в глаз ингибиторов ангиогенеза. Использование данной группы препаратов является патогенетически обоснованным, так как уже доказана роль фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) в развитии неоваскуляризации как сетчатки, так и структур передней камеры глаза [1].

В клинической практике доступно несколько лекарственных препаратов, блокирующих биологическое действие VEGF: пегаптаниб (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals/Pfizer), ранибизумаб (Lucentis, разработан компанией Genentech, в других

странах распространяется компанией Novartis) и бевацизумаб (Avastin, Genentech/Roshe).

В офтальмологии одним из первых стали применять макуген для лечения всех форм субретинальной неоваскуляризации при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Появление более эффективных препаратов привело к тому, что макуген почти перестал использоваться.

В 2006 г. FDA (США) в качестве препарата для лечения связанной с ВМД хориоидальной неоваскуляризации был утвержден луцентис, который представляет собой Fab-фрагмент рекомбинантного моноклонального антитела к VEGF и экспрессируется рекомбинантным штаммом *Escherichia coli*. Благодаря высокоафинному связыванию с VEGF, луцентис эффективно подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток, а также уменьшает опосредованную VEGF-проницаемость сосудов. В 2008 г. луцентис сертифицирован для интравитреального применения и в РФ.

Авастин представляет собой полноразмерное гуманизированное моноклональное антитело. Этот препарат применялся с 2004 г. для лечения колоректального рака, а в 2005 г. S.Michels и соавт. впервые сообщили о его успешном применении при экссудативной форме ВМД [2].

Пегаптаниб является селективным блокатором преимущественно VEGF-165, в то время как ранибизумаб и бевацизумаб ингибируют все изоформы

VEGF. Бевацизумаб пока не разрешен к интравитреальному введению, однако все чаще используется многими офтальмологами по всему миру, так как, согласно результатам ряда исследований, обладает большей эффективностью и меньшей стоимостью по сравнению с пегалтанибom и ранибизумабом [3, 4].

После получения положительных результатов использования ингибиторов ангиогенеза в терапии ВМД офтальмологи обратили внимание на возможности интравитреального введения ингибиторов VEGF в терапии РГ. Многочисленные работы в этой области касаются как попыток временного уменьшения числа новообразованных сосудов в переднем отрезке глаза путем однократной интравитреальной инъекции, так и более результативных методов в комбинации с фистулизирующими операциями. Данные исследований последних 6 лет постепенно сделали антиVEGF-препараты надежными помощниками хирургов в борьбе с неоваскуляризацией структур переднего отрезка глаза [5–8].

Впервые нидлинг фильтрационной подушки (ФП) с введением 1 мг бевацизумаба после ранее неэффективного нидлинга с митомицином С провел М. Kahook. Он отметил снижение васкуляризации и появление разлитого характера ФП [9].

В 2007 г. после инъекции 1,5 мг бевацизумаба в стекловидное тело в комбинации с трабекулэктомией (ТЭ) J. Jonas обратил внимание на удовлетворительное состояние ФП у двух пациентов с РГ. Спустя 3 мес. после операции внутриглазное давление (ВГД) составило 14 мм рт. ст. [10].

М. Coote и соавт. выполняли однократную инъекцию бевацизумаба в полость ФП в срок 10 дней после экстракции катаракты на глазах, перенесших ТЭ за 3 мес. до фактоэмульсификации. В сроки до полугода они отмечали резкое снижение степени васкуляризации ФП на фоне проводимой стандартной противовоспалительной терапии [11].

S. Dilraj и соавт. осуществили первое пилотное исследование, получив хороший гипотензивный эффект в 92 % случаев после ТЭ в группе из 12 глаз с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) спустя 6 мес. после вмешательства. Инъектировался бевацизумаб (1,25 мг / 0,05 мл) в полость ФП в конце операции, после чего отмечалось существенное снижение неоваскуляризации в раннем послеоперационном периоде [12].

К 2009 г. стало очевидно, что дальнейшее применение препарата с недоказанной эффективностью, тем более off-label, т. е. не по официальным показаниям, невозможно без расширенного сравнительного экспериментального исследования. Такая работа была проведена коллективом авторов на 42 кроликах с ТЭ. В первой группе в послеоперационном периоде проводили курс из 7 субконъюнктивных инъекций бевацизумаба (1,25 мг, 25 мг/мл), во второй — 5-фторурацила (5 мг, 50 мг/мл), а в третьей (конт-

рольной) — сбалансированного солевого раствора (0,1 мл). Животных выводили из эксперимента на 10, 20 и 30-е сутки. Оценка состояния ФП показала хорошие возможности бевацизумаба для ее поддержания в функциональном состоянии: в среднем этот срок в 1-й группе составлял 16 против 6,9 дня во 2-й и 7,4 — в группе контроля. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования подтвердили существенное снижение выраженности рубцовых и фиброзных изменений под влиянием антиVEGF-препарата [13].

В 2010 г. было проведено похожее экспериментальное исследование, однако авторы решили включить дополнительную группу кроликов, которым выполнили серию инъекций и бевацизумаба, и 5-фторурацила. Наилучшие результаты были отмечены спустя 3 недели именно в этой группе [14].

О синергическом взаимоотношении бевацизумаба и 5-фторурацила также свидетельствуют результаты исследования В. Chua и соавт. 1-й группе пациентов после операции под конъюнктиву вводили цитостатик (7,5 мг / 0,15 мл), во 2-й к цитостатику добавляли бевацизумаб (1,25 мг / 0,05 мл). Спустя 3 мес. не было обнаружено достоверных различий ни в характеристиках ФП, ни в гипотензивном эффекте, однако к концу 18 мес. удовлетворительный гипотензивный эффект в комбинированной группе составил 47,4 % против 21,1 % в 1-й группе [15].

J. Choi и соавт. пациентам с различными формами РГ (неоваскулярная, увеальная, вторичная глаукома после витрэктомии) проводили ТЭ с интраоперационной аппликацией митомицина С, заканчивая вмешательство субконъюнктивной инъекцией бевацизумаба (1,25 мг). Спустя 6 мес. среднее ВГД составило 12 мм рт. ст. без местной гипотензивной терапии [16].

N. Nilforushan и соавт. сравнили противорубцовую эффективность субконъюнктивной инъекции бевацизумаба (2,5 мг / 0,1 мл) на 18 глазах после ТЭ с интраоперационной аппликацией митомицина С. В рамках данного исследования бевацизумаб успешно пролонгировал гипотензивный эффект, однако несколько уступал митомицину С [17].

J. Jurkowska-Dudziska и соавт. сравнили действие интраоперационной аппликации 5-фторурацила с 4-кратным субконъюнктивным введением бевацизумаба (по 1,25 мг до операции, сразу после нее, спустя 1-е и 7-е сутки). В каждую группу вошли 32 глаза с первичной и псевдоэкзофиативной открытоугольной глаукомой. Спустя 12 мес. снижение ВГД на 30 % от исходного было отмечено в 87 % в группе с 5-фторурацилом и в 78,1 % — с бевацизумабом. Разницы в состоянии роговичного эндотелия не было отмечено [18].

M. Sedghipour и соавт. применили бевацизумаб субконъюнктивно в еще меньшей концентрации, вводя всего 0,2 мг препарата, в итоге не получив разницы в гипотензивном эффекте с группой плацебо (инъекция физиологического раствора) [19].

Очевидно, что высокая степень рубцевания именно при РГ стимулирует офтальмологов на поиски новых решений для пролонгации гипотензивного эффекта хирургических вмешательств. Именно такие формы являются показанием для имплантации клапанных систем. Несколько работ по влиянию интравитреальных инъекций бевацизумаба на неоваскуляризацию переднего отрезка глаза посвящены имплантации клапана Ахмеда. В одном из исследований в 1-й группе пациентов с ювенильной глаукомой на завершающем этапе операции было выполнено субконъюнктивальное введение бевацизумаба (1,25 мг / 0,05 мл) в зону имплантации клапана Ахмеда. Во 2-й группе перед постановкой клапана проводили 3-минутную аппликацию с митомизином С (0,4 мг/мл). Группой контроля служили глаза без какой-либо специальной противорубцовой терапии. В контрольной группе спустя 12 мес. удовлетворительный гипотензивный эффект был отмечен в 60 % случаев, в группе с митомизином С — в 80 %, в группе в бевацизумабом — в 70 %, однако разница оказалась недостоверной [20].

Были также опубликованы результаты расширенного исследования возможностей продления гипотензивного эффекта бевацизумаба при комбинированной факоэмульсификации с ТЭ. Пациентам 1-й группы проводили серию из 3 субконъюнктивальных инъекций бевацизумаба (1,25 мг / 0,05 мл) в раннем послеоперационном периоде, пациентам 2-й — интраоперационную аппликацию губкой, пропитанной бевацизумабом (1,25 мг / 0,05 мл), 3-й — интраоперационную аппликацию губкой с митомизином С. Спустя 6 мес. больные 2-й и 3-й групп продемонстрировали более высокий гипотензивный эффект, чем пациенты 1-й группы. Был отмечен рост васкуляризации ФП в обеих группах с антиVEGF, а в одном случае даже был зафиксирован локальный некроз конъюнктивы. Тем не менее авторы считают бевацизумаб более эффективным и относительно безопасным, чем митомизин С [21].

М.М. Бикбов и соавт. изучили результаты нового, комбинированного способа лечения РГ, направленного на уменьшение геморрагических осложнений и обеспечение стойкой нормализации офтальмотонуса [22]. Предложенный данной группой авторов способ осуществляется следующим образом: на первом этапе в переднюю камеру глаза вводят ингибитор VEGF — препарат Луцентис (Авастин) в дозе 0,05 мл (1,25 мг); одновременно производятся субконъюнктивальные инъекции в дозе по 0,1 мл (2,5 мг) в двух противоположных секторах (на 6 и 12 ч), а на втором этапе — через 7–14 дней, в зависимости от степени регресса неоваскуляризации радужки и угла передней камеры (УПК). В местах предварительного субконъюнктивального введения антиVEGF-препарата проводят двойную контрапертурную (в двух противоположных секторах) фистулизирующую операцию.

Следует отметить, что до 2009 г. в качестве ингибитора VEGF использовался авастин, а после указанного срока — луцентис. Успешные результаты оперативных вмешательств по данной методике свидетельствуют о благоприятном воздействии данной группы препаратов на патогенетические звенья РГ [22].

В.Н. Кушнир и соавт. сообщают о более спокойном послеоперационном течении, уменьшении частоты рецидивов повышения ВГД у пациентов с неоваскулярной глаукомой, которым за 2–4 дня до операции в переднюю камеру был введен авастин [23].

Ю.А. Белый и соавт. отмечают значительное уменьшение количества новообразованных сосудов на радужной оболочке и в УПК уже на 3-й день после введения антиVEGF-препарата во влагу передней камеры. Тонкостенные сосуды исчезали полностью, более крупные становились тоньше, в некоторых случаях их ход прерывался. Кроме того, отмечено уменьшение геморрагических осложнений (гифем и гемофтальмов) в раннем послеоперационном периоде [24].

Таким образом, подводя промежуточный итог исследованиям эффективности ингибиторов ангиогенеза в лечении РГ, с полной уверенностью можно говорить о ряде преимуществ нового метода по сравнению с другими хирургическими методиками. Но, несмотря на полученные результаты, дальнейшее проведение исследований в данной области является необходимым в силу дискуссионности вопроса о выборе дозировки, путях и кратности введения, а также возможности комбинации антиVEGF с другими препаратами. Следует отметить, что в работах большинства авторов срок наблюдения за пациентами после хирургического вмешательства не превышал 6 мес., только в редких случаях составлял 12 и 18 мес., что не может служить основанием для утверждения, что эффективность и надежность антиангиогенной терапии РГ высокие. Данные вопросы требуют уточнения и подтверждения в будущих исследованиях с увеличением выборки пациентов и расширением сроков наблюдения в послеоперационном периоде.

Литература

1. Егоров Е.А., ред. Глаукома. Национальное руководство. М.: GEOTAR-Медиа; 2013.
2. Michels S., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A. et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration 12-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035–47.
3. Нестеров А.П. Глаукома. М.; 2008.
4. Ройдер Й. Молекулярные основы антиVEGF-терапии ВМД. В кн.: Тез. докл. научно-практ. конф. «Макула», Ростов-на-Дону; 2008: 59–62.
5. Ferrara N., Damico L., Shams N. et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26 (8): 859–70.
6. Gheith M.E., Siam G.A., de Barros D.S. et al. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther* 2007; 23: 487–91.
7. Kahook M.Y., Schuman J.S., Noecker R.J. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg. Las. Imag* 2006; 37: 144–6.

8. Yazdani S., Hendi K., Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J. Glaucoma* 2007; 16: 437–9.
9. Kahook M.Y., Schuman J.S., Noecker R.J. Needle bleb revision of encapsulated filtering bleb with bevacizumab. *Ophthalmic Surg. Las. Imag* 2006; 37 (2): 148–50.
10. Jonas J.B., Spandau U.H., Schlichtenbrede F. Intravitreal bevacizumab for filtering surgery. *Ophthalmic Res* 2007; 39: 121–2.
11. Coote M.A., Ruddell J.B., Qin Q., Crowston J.G. Vascular changes after intra-bleb injection of bevacizumab. *J. Glaucoma* 2008; 17 (7): 517–8.
12. Dilraj S.G., Rajeev J., Harsh K., Satinder P.S. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a pilot study. *Ophthalmology* 2008; 115 (12): 2141–5.
13. Memarzadeh F., Varma R., Lin L.T. et al. Postoperative use of bevacizumab as an antifibrotic agent in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2009; 50 (7): 3233–7.
14. How A., Chua J.L., Charlton A. et al. Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2010; 51 (2): 928–32.
15. Chua B.E., Nguyen D.Q., Qin Q. et al. Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study. *Clin. Exp. Ophthalmol* 2012; 40 (8): 773–9.
16. Choi J.Y., Choi J., Kim Y.D. Subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy in eyes with refractory glaucoma: a case series. *Korean J. Ophthalmol* 2010; 24 (1): 47–52.
17. Nilforushan N., Yadgari M., Kish S.K., Nassiri N. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. *Am. J. Ophthalmol* 2012; 153 (2): 352–7.
18. Jurkowska-Dudzinska J., Kosior-Jarecka E., Zarnowski T. Comparison of the use of 5-FU and bevacizumab in primary trabeculectomy: results at one year. *Clin. Exp. Ophthalmol* 2012; 40 (4): 135–42.
19. Sedghipour M.R., Mostafaei A., Taghavi Y. Low-dose subconjunctival bevacizumab to augment trabeculectomy for glaucoma. *Clin. Ophthalmol*. 2011; 5: 797–800.
20. Mahdy R.A. Adjunctive use of bevacizumab versus mitomycin C with Ahmed valve implantation in treatment of pediatric glaucoma. *J. Glaucoma* 2011; 20 (7): 458–63.
21. Sengupta S., Venkatesh R., Ravindran R.D. Safety and efficacy of using off-label bevacizumab versus mitomycin C to prevent bleb failure in a single-site phacotrabeculectomy by a randomized controlled clinical trial. *J. Glaucoma* 2012; 21 (7): 450–9.
22. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И. Применение антиVEGF-препаратов в лечении неоваскулярной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2012; 5: 50–3.
23. Кушнир В.Н., Руссу А.А., Кушнир В.В. Авастин: оценка эффективности при неоваскулярной глаукоме. В кн.: Материалы VIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Федоровские чтения». М.; 2009: 247–9.
24. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Молоткова И.А. Лечение неоваскулярной глаукомы с применением антиVEGF-терапии. В кн.: Материалы VIII Всерос. науч.-практ. конф. С междунар. участием «Федоровские чтения». М.; 2011: 291–2.

The role of angiogenesis inhibitors in the surgical treatment of refractory glaucoma

O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny, A.P. Kleyman

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
Lina-1988@yandex.ru

The literary review presents an analysis of foreign and domestic research of the effectiveness of anti-VEGF drugs in the surgical treatment of refractory glaucoma. Attention is given to combined application of inhibitors of angiogenesis and cytostatic agents, as well as to methods of administration of these drugs.

Keywords: refractory glaucoma, inhibitors of angiogenesis, Bevacizumab.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:88–92

References

1. Egorov E.A. ed. *Glaucoma. National Manual*. Moscow: GEOTAR-Media. 2013 (in Russian).
2. Michels S., Rosenfeld P.J., Puliafito C.A. et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration 12-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112: 1035–47.
3. Nesterov A.P. *Glaucoma*. Moscow. 2008 (in Russian).
4. Rojder J. Molecular basis of antiVEGF treatment of AMD. In: Proc. of the Conference "Macula". Rostov-na-Donu. 2008: 59–62 (in Russian).
5. Ferrara N., Damico L., Shams N. et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26 (8): 859–70.
6. Gheith M.E., Siam G.A., de Barros D.S., et al. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2007; 23: 487–91.
7. Kahook M.Y., Schuman J.S., Noecker R.J. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg. Las. Imag*. 2006; 37: 144–6.
8. Yazdani S., Hendi K., Pakravan M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma. *J. Glaucoma* 2007; 16: 437–9.
9. Kahook M.Y., Schuman J.S., Noecker R.J. Needle bleb revision of encapsulated filtering bleb with bevacizumab. *Ophthalmic Surg. Las. Imag* 2006; 37(2): 148–50.
10. Jonas J.B., Spandau U.H., Schlichtenbrede F. Intravitreal bevacizumab for filtering surgery. *Ophthalmic Res* 2007; 39: 121–2.
11. Coote M.A., Ruddell J.B., Qin Q., Crowston J.G. Vascular changes after intra-bleb injection of bevacizumab. *J. Glaucoma* 2008; 17(7): 517–8.
12. Dilraj S.G., Rajeev J., Harsh K., Satinder P.S. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy: a pilot study. *Ophthalmology* 2008; 115(12): 2141–5.

13. *Memarzadeh F., Varma R., Lin L.T., et al.* Postoperative use of bevacizumab as an antifibrotic agent in glaucoma filtration surgery in the rabbit. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2009; 50(7): 3233–7.
14. *How A., Chua J.L., Charlton A. et al.* Combined treatment with bevacizumab and 5-fluorouracil attenuates the postoperative scarring response after experimental glaucoma filtration surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2010; 51(2): 928–32.
15. *Chua B.E., Nguyen D.Q., Qin Q. et al.* Bleb vascularity following post-trabeculectomy subconjunctival bevacizumab: a pilot study. *Clin. Exp. Ophthalmol* 2012; 40(8): 773–9.
16. *Choi J.Y., Choi J., Kim Y.D.* Subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy in eyes with refractory glaucoma: a case series. *Korean J. Ophthalmol* 2010; 24(1): 47–52.
17. *Nilforushan N., Yadgari M., Kish S.K., Nassiri N.* Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. *Am. J. Ophthalmol* 2012; 153(2): 352–7.
18. *Jurkowska-Dudzinska J., Kosior-Jarecka E., Zarnowski T.* Comparison of the use of 5-FU and bevacizumab in primary trabeculectomy: results at one year. *Clin. Exp. Ophthalmol* 2012; 40(4): 135–42.
19. *Sedghipour M.R., Mostafaei A., Taghavi Y.* Low-dose subconjunctival bevacizumab to augment trabeculectomy for glaucoma. *Clin. Ophthalmol* 2011; 5: 797–800.
20. *Mahdy R.A.* Adjunctive use of bevacizumab versus mitomycin C with Ahmed valve implantation in treatment of pediatric glaucoma. *J. Glaucoma* 2011; 20(7): 458–63.
21. *Sengupta S., Venkatesh R., Ravindran R.D.* Safety and efficacy of using off-label bevacizumab versus mitomycin C to prevent bleb failure in a single-site phacotrabeculectomy by a randomized controlled clinical trial. *J. Glaucoma* 2012; 21(7): 450–9.
22. *Bikbov M.M., Babushkin A.Je., Orenburkina O.I.* Application of anti-VEGF drugs in the treatment of neovascular glaucoma. *Vestnik oftalmol.* 2012; 5: 50–3 (in Russian).
23. *Kushnir V.N., Russu A.A., Kushnir V.V.* Avastin: performance evaluation with neovascular glaucoma. In: *Proc. of the VIII All-Russian scientific-practical conf. "Fyodorovskie chteniya"*. Moscow. 2009: 247–9 (in Russian).
24. *Belyj Ju.A., Tereshhenko A.V., Molotkova I.A.* Treatment of neovascular glaucoma with the use of anti-VEGF therapy. In: *Proc. of the VIII All-Russian scientific-practical. conf. "Fyodorovskie chteniya"*. Moscow. 2011: 291–2 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца
Минздрава России E-mail: Lina-1988@yandex.ru



Косопт®

(дорзоламида гидрохлорид-тимолола малеат, глазные капли, MSD)

Сила одного решения

Значительное и устойчивое снижение ВГД¹

¹Pajic B, Pajic-Eggspuehler B, H figer IO. Comparison of the effects of dorzolamide/timolol and latanotrost/timolol fixet combination upon intraocular and progression of visual field damage in primary open-angle glaucoma. Curr Med Res Opin. 2010 Sep;26(9):2213-9

Краткая информация по безопасности лекарственного препарата КОСОПТ® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № П N011096-020414

МНН: дорзоламид + тимолол.

Форма выпуска: капли глазные.

Противопоказания: Бронхиальная астма, бронхиальная астма в анамнезе, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада

II - III степени, выраженная сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; дистрофические процессы в роговице; беременность и период кормления грудью; повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет.

С осторожностью: Реакции со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Входящий в состав Косопта тимолол является бета-адреноблокатором, таким образом, побочные реакции, известные при системном применении бета-адреноблокаторов, могут отмечаться при

местном применении препарата. КОСОПТ должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени, у больных сахарным диабетом, тиреотоксикозом, мочекаменной болезнью.

Побочные эффекты: Среди наиболее частых побочных эффектов имели место: чувство жжения или зуда в глазу, искажение вкуса, эрозии роговицы, инъекции конъюнктивы, нечеткость зрения, слезотечение. Возможные побочные эффекты компонентов препарата: Дорзоламида гидрохлорид: Головная боль, воспаление века, раздражение и шелушение века, астения/усталость Тимолола малеат (местное применение): конъюнктивит, блефарит, кератит, снижение чувствительности роговицы, сухость. Тимолола малеат (системное применение): боль в конечностях, снижение толерантности к физическим нагрузкам, атриовентрикулярная, синоартикулярная блокады, отек легких, ухудшение артериальной недостаточности, стенокардии вазодилатации, гипер- и гипогликемия, снижение концентрации внимания.

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

За дополнительной информацией обращайтесь:

ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com
OPHT-1088413-0024, 07.2014

На правах рекламы Регистрационное удостоверение ЛП N011096



Бета-каротин в комплексном лечении и профилактике возрастной макулярной дегенерации: за и против

Т.Н. Киселева

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

В настоящий обзор включены результаты исследований по изучению эффективности применения бета-каротина в комплексном лечении и профилактике возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Представлены сведения о риске развития рака легкого и сердечной недостаточности у курильщиков при высоком уровне потребления бета-каротина. Результаты большинства рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что регулярное применение небольших доз бета-каротина в комбинации с антиоксидантами и цинком способствует снижению риска развития ВМД у пожилых пациентов.

Ключевые слова: бета-каротин, антиоксиданты, возрастная макулярная дегенерация.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:94–97

Бета-каротин относится к семейству каротиноидов, которые представляют собой пигментированные (красные, оранжевые, желтые) жирорастворимые вещества, содержащиеся во многих фруктах, злаках, маслах и овощах [1, 2]. Основными источниками бета-каротина являются: канталупа (разновидность дыни), цитрусовые, морковь и брокколи [3, 4]. Человек не способен синтезировать каротиноиды, поэтому их поступление в организм напрямую связано с питанием. Плазма человека в значительных количествах содержит 6 каротиноидов: альфа- и бета-каротин, б-криптоксантин, ликопин, лютеин и зеаксантин [5, 6]. Лишь два последних каротиноида транспортируются в сетчатку, где они формируют желтый макулярный пигмент, или макулярный ксантофилл [7]. В отличие от лютеина и зеаксантина, бета-каротин не обнаружен в достаточных концентрациях в макулярной зоне.

Хорошо известно, что бета-каротин — безопасный источник витамина А, который необходим для нормального роста и развития организма, обеспечения функции зрения, стимуляции иммунной системы и сохранения здоровья кожи. Кроме того, он является антиоксидантом, защищающим организм от вредного воздействия свободных радикалов и риска развития некоторых заболеваний, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы и рака [8].

По мнению R.I. Salganik [9], антиоксиданты обладают хемопротекторным потенциалом и возможностью ограничивать выработку в клетках реактивных форм кислорода, которые могут спровоцировать дегенеративные заболевания. В то же время избыток антиоксидантов способствует снижению некоторых защитных функций реактивных форм кислорода.

Применение бета-каротина в ряде клинических исследований осуществлялось с целью изучения его влияния на развитие рака и сердечно-сосудистой патологии [10, 11].

Бета-каротин и рак легкого. В 5 крупных рандомизированных клинических исследованиях [10–14] было показано, что прием бета-каротина увеличивает заболеваемость раком легкого у курильщиков и не оказывает влияния на заболеваемость у некурящих. Доза бета-каротина для испытуемых превышала суточную дозу, которую можно получить с пищей, приблизительно в 10 раз [15]. При этом уровень бета-каротина в крови был значительно выше того, при котором отмечалось его профилактическое действие в эпидемиологических исследованиях.

В исследовании ATBC (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene), посвященное проблеме профилактики рака легкого, были включены 29 133 мужчины-курильщика, которых случайным образом распределили по 4 группам: одни получали витамин Е,

другие — бета-каротин, третьи — оба витамина и четвертые — плацебо. Исходные показатели во всех 4 группах были сходными. После процедуры рандомизации из исследования исключили 113 человек, из них 97 пациентов с диагностированным до начала исследования раком легкого (по данным Финского регистра онкологических больных или рентгенографии грудной клетки). Однако при конечном анализе учитывали данные обследования всех пациентов, включая выбывших. Исследование было прекращено досрочно, поскольку прием бета-каротина повышал заболеваемость раком легкого у заядлых курильщиков: относительный риск (ОР) — 1,19; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 1,03–1,35. Общая смертность среди тех, кто получал бета-каротин, была на 8 % выше, чем у тех, кто его не получал (ОР — 1,08; ДИ — 1,01–1,16), главным образом за счет смертности от рака легкого и ишемической болезни сердца [10].

В другом исследовании — CARET (β -Carotene and Retinol Efficacy Trial) изучали применение комбинации бета-каротина (30 мг/сут) и витамина А (ретинола пальмитат, 25 000 МЕ/сут) для профилактики рака легкого. Объектом исследования стали 18 тыс. человек из группы высокого риска (рабочие, контактирующие с асбестом, и заядлые курильщики) [16]. Через 4 года было выявлено статистически значимое увеличение заболеваемости раком легкого (ОР — 1,28; ДИ — 1,04–1,57; $p = 0,02$), смертности от рака легкого (ОР — 1,46; ДИ — 1,07–2,57) и общей смертности (ОР — 1,17; ДИ 1,03–1,33).

В исследованиях ATBC и CARET показано, что высокий уровень потребления бета-каротина (20–30 мг в сутки, что в 5–10 раз выше рекомендуемой дозы) представляет риск развития рака легкого и сердечной недостаточности у курильщиков. Причины этого явления пока не ясны. Одно из возможных объяснений заключается в том, что окислительные процессы в легких курильщика или в присутствии асбеста приводят к образованию патологических продуктов метаболизма каротиноидов, которые принимают участие в канцерогенезе [16–19].

«Исследование здоровья врачей» (Physicians' Health Study) показало, что бета-каротин не влияет на заболеваемость раком легкого в группе населения со средним риском заболевания (т. е. в группе, где доля курильщиков невелика) (ОР — 0,93; ДИ — 0,69–1,25) [11, 18]. Результаты «Исследования здоровья женщин» (Women's Health Study) не выявили статистически значимого увеличения заболеваемости раком легкого среди принимавших бета-каротин (ОР — 1,43; ДИ — 0,82–2,48) [12]. Однако эта часть исследования была прекращена досрочно (средняя продолжительность приема бета-каротина составила 2,1 года), поскольку другие испытания показали отсутствие пользы и возможный вред от приема бета-каротина [12].

В 2012 г. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) на основании результа-

тов эпидемиологических исследований пришло к выводу, что среди заядлых курильщиков, потреблявших дополнительную дозу бета-каротина в объеме 6–15 мг в день на протяжении 5–7 лет, не наблюдалось увеличения частоты заболеваемости раком легких. У большей части населения, в том числе у заядлых курильщиков, потребление бета-каротина в качестве пищевой добавки, в дозах, не превышающих 15 мг в день, не вызывает побочных эффектов и вреда для здоровья. В Великобритании Экспертная комиссия по витаминам и минералам (EVM) рекомендует «верхний безопасный уровень» бета-каротина — 7 мг в сутки. Ассоциация диетологов немецкоговорящих стран (Германия, Австрия и Швеция) пришла к общему мнению, что суточное потребление 10 мг бета-каротина из всех источников является безопасным [5, 19–21].

Бета-каротин и рак предстательной железы. В результате обследования 1300 пациентов, включенных в крупное рандомизированное исследование PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial), была установлена взаимосвязь между приемом биологически активных добавок (БАД) с низким и высоким содержанием бета-каротина и снижением риска развития рака предстательной железы. Исследование Physicians' Health Study подтвердило низкий риск развития рака предстательной железы у мужчин, получавших ежедневно до 50 мг бета-каротина, по сравнению с теми, кто не употреблял БАД с бета-каротином [18]. Однако в исследовании ATBC не выявлено снижения заболеваемости раком предстательной железы при приеме бета-каротина (ОР — 1,23; ДИ — 0,95–1,60) [10]. Результаты исследования CARET также не подтвердили взаимосвязь между приемом бета-каротина и риском развития рака простаты у мужчин [16, 22–24].

Бета-каротин и рак толстого кишечника. Результаты крупных исследований показали, что бета-каротин не влияет на заболеваемость раком толстой кишки: ATBC (ОР — 1,05; ДИ — 0,75–1,47) [10], Physicians' Health Study (ОР — 0,96; ДИ — 0,78–1,18) [17], Women's Health Study (ОР — 0,99; ДИ — 0,62–1,60) [12]. Американское исследование «Профилактика аденоматозных полипов», проведенное в 6 гастроэнтерологических клиниках и включавшее 864 участника (из них 79 % составили мужчины моложе 80 лет, имевшие не менее одного полипа толстой кишки), не выявило влияния бета-каротина на относительный риск рецидива аденоматозных полипов (по сравнению с плацебо) (ОР — 1,01; ДИ — 0,85–1,20) [13]. Напротив, австралийское исследование было прекращено через 2 года после начала, поскольку отмечалась тенденция к увеличению числа рецидивов аденоматозных полипов в группе, получавшей бета-каротин [14].

Бета-каротин и рак молочной железы. В исследовании Women's Health Study не установлено влияния

бета-каротина на заболеваемость раком молочной железы (ОР — 1,01; ДИ — 0,81–1,24) [12].

Бета-каротин для профилактики и лечения возрастной макулярной дегенерации. Бета-каротин остается одним из основных каротиноидов, включенных в Age-Related Eye Diseases Study (AREDS) — одно из наиболее крупных исследований эффективности лечения и профилактики возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [25, 26]. В ходе исследований AREDS была предпринята попытка установить положительное влияние лютеина/зеаксантина и омега-3-ненасыщенных жирных кислот (или их сочетания) на снижение риска развития макулярной дегенерации и катаракты. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование AREDS1 (1992–2001 гг.) продемонстрировало положительное влияние БАД, содержащих витамины С, Е, бета-каротин, цинк и медь. По данным AREDS, схема лечения, включающая высокую дозу бета-каротина (15 мг), способствовала снижению риска развития поздней стадии ВМД на 25 % в течение 5 лет наблюдения. Анализ результатов также позволил предположить, что мультивитаминные комплексы способны замедлить развитие катаракты [26].

R. Van Leeuwen и соавт. [27] при обследовании 5836 человек установили, что высокий уровень потребления витаминов Е и С, бета-каротина и цинка приводит к снижению риска развития ВМД на 35 %. Авторы показали, что важным является потребление этих нутриентов с пищей, особенно лицами с симптомами ранней ВМД и при наличии случаев заболевания в семье.

Другие данные относительно потенциальной терапевтической роли бета-каротина при ВМД противоречивы.

В исследовании J. Teikari и соавт. [28] не отмечалось влияния 20 мг бета-каротина и 50 мг альфа-токоферола ацетата (витамина Е) на возникновение ВМД в финской популяции.

Исследование Blue Mountains Eye Study показало, что назначение высоких доз бета-каротина не только не уменьшает, но даже увеличивает риск развития неоваскулярной ВМД. Причем данная зависимость прослеживается не только у курильщиков, но и у никогда не куривших людей [29]. Однако результаты другого крупного исследования — Rotterdam Study (1990–2004 гг.) продемонстрировали высокую эффективность комбинированного применения бета-каротина с витамином Е и цинком для профилактики ВМД (установленный относительный риск ОР = 0,65; 95 % ДИ — 0,46–0,92). С помощью метода одномерного анализа установлено отсутствие значительного изолированного влияния бета-каротина на развитие ВМД [27]. По данным мультивариационного анализа данных AREDS, именно комплексное применение антиоксидантов, цинка, полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и макулярных каротиноидов сни-

жает риск развития ранних и поздних стадий ВМД. В то же время два крупных исследования: AREDS и Physicians Health Study cohort — не представили достоверных сведений об эффективности бета-каротина при ВМД [8, 17].

Наиболее крупное исследование терапевтического потенциала каротиноидов при ВМД — недавно завершённое многоцентровое рандомизированное контролируемое клиническое исследование AREDS-2 (2006–2012), основанное на 5-летнем наблюдении 4203 пациентов с сухой формой ВМД (билатеральные крупные друзы в макуле или крупные друзы на исследуемом глазу в сочетании с поздней ВМД на парном глазу). Помимо основной цели — определения влияния лютеина, зеаксантина и/или Омега-3 на прогрессирование ВМД была исследована роль оригинальной формулы БАД AREDS без бета-каротина в развитии и прогрессировании ВМД. В отличие от других ранее выполненных рандомизированных исследований, AREDS-2 подтвердило эффективность лютеина (10 мг) и зеаксантина (2 мг) в профилактике прогрессирования ВМД, а также допустимость замещения каротиноидами небезопасного для курильщиков бета-каротина в стандартной рецептуре AREDS [30, 31]. В AREDS-2 было показано снижение риска прогрессирования ВМД на 18 % (ОР — 0,82; $p = 0,02$) и неоваскулярной формы ВМД — на 22 % (ОР — 0,78; $p = 0,01$) у пациентов, получавших лютеин и зеаксантин без бета-каротина. Однако у пациентов с географической атрофией (категория 4 классификации AREDS) при приеме лютеина и зеаксантина без бета-каротина вероятность прогрессирования заболевания не являлась статистически достоверной (ОР — 0,70–1,26; $p = 0,67$). В заключении исследования AREDS-2 подчеркивается, что, основываясь на очевидном риске применения и возможной пользе бета-каротина, необходимо дальнейшее изучение его влияния для оценки целесообразности включения бета-каротина в формулу AREDS.

На сегодняшний день в профилактике возникновения и прогрессирования ВМД подтверждена эффективность приема каротиноидов (10–12 мг лютеина и 1–2 мг зеаксантина), витаминов С и Е, оксида цинка (10–20 мг) и селена (40 мкг). Роль бета-каротина в лечении и профилактике ВМД остается до конца неизученной.

Органы здравоохранения Европы и США пришли к мнению, что современная наука еще не располагает достаточно объективными данными для определения точного уровня максимально переносимого потребления бета-каротина [20]. Однако полученные результаты большинства рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что регулярное применение небольших доз бета-каротина (до 10 мг в сутки) в комбинации с антиоксидантами и цинком способствует снижению риска развития ВМД у пожилых пациентов.

Литература/References

1. Krinsky N.I. The antioxidant and biological properties of the carotenoids. *Ann NY Acad Sci.* 1998; 854: 443–7.
2. Flesher N.E., Klotz L.H. Diet, androgens, oxidative stress and prostate cancer susceptibility. *Cancer Metastasis Rev.* 1998; 1: 325–30.
3. Nebeling L.C., Forman M.R., Graubard B.I., Snyder R.A. Changes in carotenoid intake in the United States: the 1987 and 1992 National Health Interview Surveys. *J. Am Diet Assoc.* 1997; 97(9): 991–6.
4. Nebeling L.C., Forman M.R., Graubard B.I., Snyder R.A. The impact of lifestyle characteristics on carotenoid intake in the United States: the 1987 National Health Interview Surveys. *Am J. Public Health.* 1997; 87(2): 268–71.
5. McLaughlin P.J., Weihrauch J.L. Vitamin E content of foods. *J Am Diet Assoc.* 1979; 75: 647–65.
6. Vanderslice J.T., Higgins D.J. Vitamin C content of foods: sample variability. *Am J Clin Nutr.* 1991; 54(6 Suppl): 1323S–7S.
7. Holz F., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.S. Age-related macular degeneration. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 2004.
8. Clemons T.E., Kurinij N., Sperduto R.D. Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report No. 13. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122 (5): 716–26.
9. Salganik R.I. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20: 464–72; discussion 73–75.
10. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl. J. Med.* 1994; 330 (15): 1029–35.
11. Hennekens C.H., Buring J.E., Manson J.E. et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasm and cardiovascular disease. *N Engl. J. Med.* 1996; 334 (18): 1145–9.
12. Lee I. M., Cook N.R., Manson J.E., Buring J.E., Hennekens C.H. Beta carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: The Women's Health Study. *J. Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 2102–6.
13. Greenberg E.R., Baron J.A., Tosteson T.D. et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *New Engl. J. Med.* 1994; 331: 141–7.
14. MacLennan R., Macrae F., Bain C. et al. Randomized trial of intake of fat, fiber and beta carotene to prevent colorectal adenoma: the Australian Polyp Prevention Project. *J. Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 1760–6.
15. Alaimo K., McDowell M.A., Briefel R.R. et al. Dietary intake of vitamins, minerals, and fiber of persons ages 2 months and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Phase 1, 1988–1991. *Adv Data.* 1994, Nov 14; (258): 1–28.
16. Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D. et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J. Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 1550–9.
17. Goralczyk R. Beta-carotene and lung cancer in smokers: review of hypotheses and status of research. *Nutr Cancer.* 2009; 61(6): 767–74.
18. Christen W.G., Manson J.E., Glynn R.J. et al. Beta carotene supplementation and age-related maculopathy in a randomized trial of US physicians. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125 (3): 333–9.
19. Chiu C.J., Milton R.C., Klein R., Gensler G., Taylor A. Dietary compound score and risk of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study. *Ophthalmology.* 2009; 116(5): 939–46.
20. Wei L. J., Jin D. Y., Weissfeld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *J. Am. Stat Assoc.* 1989; 84(408): 1065–73.
21. Willett W.C., Sampson L., Browne M.L. et al. The use of a self-administered questionnaire to assess diet four years in the past. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 127 (1): 188–99.
22. Kirsh V.A., Hayes R.B., Mayne S. T. et al. Supplemental and Dietary Vitamin E, β -Carotene, and Vitamin C Intakes and Prostate Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute.* 2006; 98(4): 245–54.
23. Heinonen O.P., Albanes D., Virtamo J. et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and betacarotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J. Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 440–6.
24. Cook N.R., Stampfer M.J., Manson J.E. et al. Beta-carotene supplementation for patients with low baseline levels and decreased risks of total and prostate carcinoma. *Cancer.* 1999; 86: 1783–92.
25. Sommerburg O., Keunen J.E., Bird A.C., van Kuijk F.J. Fruits and vegetables that are sources for lutein and zeaxanthin: the macular pigment in human eyes. *Br J. Ophthalmol.* 1998; 82(8): 907–10.
26. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report No.8. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119 (10): 1417–36.
27. Van Leeuwen R., Boekhoorn S., Vingerling J.R. et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2005; 294 (24): 3101–7.
28. Teikari J.M., Laatikainen L., Virtamo J. et al. Six-year supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene and age-related maculopathy. *Acta Ophthalmol scand.* 1998; 76 (2): 224–9.
29. Tan J.S., Wang J.J., Flood V. et al. Dietary antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2008; 115(2): 334–41.
30. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report No.3. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132(2): 142–9.
31. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; 309 (19): 2005–15.

Beta-carotene supplementation for the treatment and prevention of age-related macular degeneration: pro and contra

T.N. Kiseleva

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

The review discusses the results of studies that evaluated the efficacy of beta-carotene supplementation for the treatment and prevention of age-related macular degeneration (AMD). In a number of studies, a high dietary intake of beta-carotene was associated with the risk of lung cancer and heart diseases among smokers. The majority of randomized clinical trials reported that small doses of beta-carotene and dietary intake of antioxidants and zinc contribute to a decrease of AMD development risk in elderly patients.

Keywords: beta-carotene, antioxidants, age-related macular degeneration.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:94–7

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, Садовая-Черногрозская ул., д. 14/19; МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России E-mail: tkisseleva@yandex.ru

Патофизиология амблиопии: вовлечена ли сетчатка?

В.В. Нероев, Н.М. Маглакелидзе, М.В. Зуева

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

Амблиопия — заболевание зрительной системы, связанное с аномальным зрительным опытом во время критического периода ее развития и характеризующееся односторонним или двусторонним снижением максимально корригированной остроты зрения, степень которого не соответствует пропорции видимых структурных аномалий глаза. В обзоре рассматриваются различные аспекты вовлечения сетчатки в патофизиологию амблиопии. Психофизические и электрофизиологические исследования говорят о возможной заинтересованности сетчатки на уровне фоторецепторов вследствие нарушения их дирекциональной чувствительности. Выявлены изменения паттерн-электроретинограммы при различных видах амблиопии. С помощью оптической когерентной томографии обнаружено утолщение слоя нервных волокон (ТСНВ) и фовеолярной области в амблиопичных глазах, что объясняют задержкой постнатального развития сетчатки под действием амблиогенных факторов в сенситивном или критическом периоде. Предполагается, что прекращение или замедление процесса уничтожения избыточных ганглиозных клеток и излишних синаптических соединений может являться причиной увеличения ТСНВ в амблиопичном глазу, что, однако, не исключает возможности развития структурных изменений на ретинальном уровне. Сетчатка остается пока недостаточно изученным регионом зрительной системы, роль которого при амблиопии вызывает большой интерес офтальмологов и врачей смежных специальностей.

Ключевые слова: патофизиология амблиопии, критические и сенситивные периоды в развитии зрительной системы, сетчатка, электрофизиология, оптическая когерентная томография.

Российский офтальмологический журнал 2014; 4:98–105

Последние десятилетия все большее внимание офтальмологов, нейрофизиологов, психологов, физиков и других исследователей зрения привлекает изучение механизмов развития амблиопии. Амблиопия является наиболее частой причиной монокулярного слабослышания и встречается у 3–5 % населения мира [1, 2]. Под амблиопией принято понимать возникающее обычно в раннем детстве одностороннее или реже двустороннее понижение максимально корригированной остроты зрения при отсутствии видимой органической патологии глаза. Она характеризуется недостаточностью зрительных функций в других отношениях физически нормального глаза или дефицитом зрения, не объясняемым имеющимися структурными аномалиями.

Факторами, способствующими развитию амблиопии, являются некорректируемые аномалии рефракции, косоглазие, возникшее с рождения или в раннем возрасте, анизометропия или сочетание этих факторов, а также зрительная депривация, обусловленная врожденным птозом, катарактой, помутнени-

ем роговицы и другими состояниями, нарушающими нормальное формирование образов внешнего мира [3–5]. С другой стороны, амблиопия нередко становится причиной возникновения косоглазия, которое сопровождается серьезным расстройством бинокулярных функций. Лица, страдающие амблиопией, часто имеют ограничения в выборе профессии, что влияет на качество их жизни [6].

По этиологическому и патогенетическому признаку Э.С. Аветисов выделяет следующие виды амблиопии: рефракционную, анизометропическую, дисбинокулярную, обскурационную и истерическую [4].

Амблиопия не является аномалией пренатального развития, но возникает вследствие аномального зрительного опыта в раннем детском возрасте, сенситивном и критическом периоде. Гистологические исследования сетчатки, латерального колленчатого тела (ЛКТ) и зрительной коры у искусственно депривированных макаков с обскурационной, а также индуцированной эзотропической амблиопией

показали наличие атрофических изменений клеток во всех слоях ЛКТ, берущих начало от амблиопичного глаза [7] при отсутствии признаков эмбрионального недоразвития. Низкая острота зрения, упрощенность зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП) у новорожденных детей и постепенное усложнение ЗВКП на фоне возрастного повышения остроты зрения подтверждают решающее значение зрительного опыта в процессе нормального созревания зрительной системы [8–12].

Образование зрелой схемы синаптических контактов в сетчатке и в высших зрительных центрах проходит в два этапа. В пренатальном развитии сначала формируется множество первичных, беспорядочных синаптических контактов различных клеточных типов, а во время постнатального развития, под воздействием зрительного опыта, установившаяся схема синаптических контактов в сетчатке и мозге перестраивается, формируются специфические on- и off-зрительные пути [13–16].

Лишение зрительного опыта или резкое обеднение его содержания в критический период развития может иметь драматические последствия. Продолжительность критического постнатального периода развития зрительной системы составляет, по данным разных исследований, 3–12 лет [17]. Основные процессы анатомо-функционального развития зрительной системы у человека протекают от рождения до 6–8 лет с более быстрым темпом в младенчестве. Учитывая влияние раннего зрительного опыта на формирование тонких синаптических соединений в сетчатке и мозге и практический опыт, показывающий важность для профилактики обскуриционной амблиопии ранней хирургии врожденной катаракты [18, 19], особую роль отводят самому раннему периоду после рождения до 3–8 мес. [20].

В течение этого периода зрительная система очень чувствительна к сенсорной депривации, оптической дефокусировке, страбизму. При рефракционной (изоаметропической) амблиопии аномалия рефракции вызывает размытые изображения на сетчатке каждого глаза, в связи с чем слабая форма депривации нарушает нормальное нейрофизиологическое развитие зрительных путей и зрительных корковых центров. При анизометропии некорригированные ошибки рефракции приводят к расплывчатому изображению на сетчатке одного глаза. Дисбинокулярная (страбизмическая) амблиопия связана с монолатеральным постоянным косоглазием. Зрительная система подавляет или тормозит изображение косящего глаза для избавления от диплопии, неминуемо возникающей при диспаратной проекции объекта фиксации на сетчатке косящего глаза. Это ненормальное бинокулярное торможение является одним из первичных механизмов, определяющих снижение зрения. При отсутствии лечения в косящем глазу могут развиваться сенсомоторные аномалии, такие как эксцентричная

фиксация, которые ухудшают прогноз и значительно увеличивают время лечения.

Отсутствие грубых, легко обнаруживаемых аномалий в глазу на фоне снижения остроты зрения не исключает тонких, не определяемых офтальмоскопически морфологических изменений. В литературе существует расхождение во мнениях о заинтересованности сетчатки и ретиальной функции у детей с амблиопией. Одни авторы полагают, что функция сетчатки нарушена, другие, наоборот, полностью исключают ретиальные нарушения.

Ж. Енох [21] предположил, что причиной органических изменений, приводящих к необратимой амблиопии, может быть нарушение ориентации рецепторов. Фоторецепторы, как правило, более чувствительны к свету, исходящему из центра зрачка, чем к свету, проникающему в глаз от его края. Зависимость изменения относительной световой эффективности от местоположения пучка света на зрачке относят к эффекту Стайлса — Кроуфорда первого рода. В норме фоторецепторы на заднем полюсе ориентированы по направлению к центру зрачка. Ж. Енох установил нарушение эффекта Стайлса — Кроуфорда в некоторых амблиопичных глазах, исследуя дирекциональную чувствительность рецепторов, как «оптико-волоконных элементов» сетчатки, с помощью пучка света, перемещаемого через зрачок.

Для описания нарушения ориентации рецепторов Ж. Енох предложил термин «рецепторная амблиопия», впоследствии другие авторы чаще использовали термин «органическая амблиопия». Однако уже тогда сам Ж. Енох отмечал, что в некоторых амблиопичных глазах оптические элементы сетчатки выглядят правильно ориентированными. С другой стороны, им же было установлено, что дезориентация «оптико-волоконных элементов» сетчатки происходит и при другой органической патологии сетчатки, не относящейся к амблиопии, например, при связанной с возрастом макулярной дегенерации, отслойке сетчатки, центральной серозной хориоретинопатии и других заболеваниях [22, 23].

Долгие годы в литературе дискутировался вопрос о правомерности утверждения, что причиной амблиопии (в частности, страбизмической, анизометропической или зрительно депривационной) может быть нарушение ориентации и мозаики распределения фоторецепторов как деструктивного процесса в сетчатке. Ж. Енох позже пояснял [23], что в своей теории «рецепторной амблиопии» он никогда не утверждал, что подобные нарушения являются причиной и первичным звеном в механизме амблиопии, и не относил их к однозначно «органическим». Напротив, он рассматривал сетчатку как волоконно-оптическую систему, оптические характеристики которой зависят от длины волны входящего излучения, рефракционного индекса различных участков зрительных клеток и других элементов сетчатки, через

которые проходит свет, достигая фоторецепторов, от размера и диаметра рецепторов, их ориентации и плотности упаковки в сетчатке. При этом J. Enoch и другие исследователи показали, что у большинства пациентов с амблиопией снижение разрешающей способности центральной сетчатки не вызвано нарушениями оптических свойств или ориентации фоторецепторов [23, 24].

Тем не менее ориентация и мозаика фоторецепторов являются важными индикаторами целостности сетчатки, и потому их объективная оценка может оказаться полезной и для изучения амблиопии, и для диагностики патологии сетчатки (наследственной, врожденной, сосудистой, травматической и иной природы). Поскольку дирекциональная чувствительность фоторецепторов объясняется их специфической структурой, придающей им свойства оптических волокон, ее измерение служит инструментом для тестирования физических свойств зрительных клеток *in vivo*. Клинические исследования фоторецепторной дирекциональности ограничены тем, что известные психофизические методы измерения эффекта Стайлса — Кроуфорда занимают много времени и требуют высокой кооперации пациента и исследователя. Однако относительно недавно были разработаны методы рефлектометрии, позволяющие характеризовать оптические свойства фоторецепторов (их ориентацию и дирекциональность) более быстро и удобно для пациента [24].

Функциональные нарушения сетчатки при амблиопии изучались с помощью электроретинографии. Во многих работах отмечалось снижение амплитуды и удлинение латентности паттерн-электроретинограммы (ПЭРГ), наблюдаемые как в амблиопичном, так и неамблиопичном глазу, что свидетельствовало о дисфункции сетчатки, более выраженной у детей с анизометропической амблиопией по сравнению со страбизмической [25–27]. Однако исследования ПЭРГ при амблиопии дают противоречивые результаты. Если одними авторами отмечалось умеренное снижение амплитуды компонента P50 [28, 29], то в других работах не обнаружены аномалии ПЭРГ [30, 31].

Р.А. Ибатулин [32] выполнял цветовую кампиметрию, исследовал контрастную чувствительность, регистрировал ЗВКП на реверсирующий паттерн, ПЭРГ, общую и макулярную ЭРГ у детей (от 7 до 13 лет) с дисбинокулярной, рефракционной и анизометропической амблиопией разных степеней. Результаты его исследований указывали на изменение функции яркостного, цветового и контрастного каналов зрительной системы, зависящее от вида и степени амблиопии. Показано, что снижение яркостной чувствительности (главным образом, на синий цвет) встречается при всех видах амблиопии, но в 2,5 раза чаще — при дисбинокулярной амблиопии с неправильной фиксацией. Повышенный порог цветовой чувствительности на красный, зеленый и

синий цвета отмечен при всех видах амблиопии. Для анизометропической амблиопии средней степени было характерно нарушение контрастной чувствительности на средние и высокие пространственные частоты, при рефракционной амблиопии средней и высокой степени — на средние пространственные частоты, а при дисбинокулярной амблиопии слабой степени — на высокие пространственные частоты.

Заинтересованность парного глаза, по данным Р.А. Ибатулина [32], чаще всего выявлялась при дисбинокулярной амблиопии, что выражалось в снижении яркостной и контрастной чувствительности, а также в наличии межочулярного различия (асимметрии) латентности и амплитуды позитивного компонента ЗВКП, что автор объясняет нарушением межнейронных взаимодействий на уровне ЛКТ и зрительной коры. Только при дисбинокулярной амблиопии средней степени им было обнаружено возрастание (супернормальность) b-волны ЭРГ и легкая асимметрия показателей общей и локальной ЭРГ между амблиопичным и парным глазом. При всех степенях дисбинокулярной и анизометропической амблиопии амплитуда P50 компонента ПЭРГ была значительно меньшей в амблиопичном глазу, чем в парном. Угнетение ПЭРГ нарастало с повышением степени амблиопии. Р.А. Ибатулин рассматривает эти изменения как свидетельство нарушения электрогенеза в ганглиозных клетках при амблиопии. Однако важно иметь в виду, что амплитуда позитивного компонента ПЭРГ (P50) не является критерием активности ганглиозных клеток и скорее отражает (влияющую также на активность ганглиозных клеток) функцию нейронов наружного и внутреннего ядерного слоя центральной сетчатки [33].

Н.Н. Слышалова и соавт. [34], Н.Н. Слышалова и А.М. Шамшинова [35] описали при дисбинокулярной и анизометропической амблиопии высокой степени нарушения функции цветовых и контрастных каналов зрительной системы в психофизических исследованиях. При электроретинографии эти авторы отмечали супернормальную амплитуду a-волны смешанной ЭРГ (в 2 раза выше нормы в амблиопичном глазу и в 2,5 раза — в парном глазу) и умеренное угнетение амплитуды b-волны ЭРГ, что ими рассматривалось как свидетельство нарушений палочко-колбочковых межрецепторных взаимодействий. Возможно, исходя из представленных результатов, логичнее будет предположить некоторую дисфункцию в интерфейсе фоторецепторы / пострецепторная сетчатка, учитывая снижение индекса b/a.

Аналогичная тенденция обнаружена этими авторами для макулярной ЭРГ (МЭРГ) на красный стимул и в амблиопичном, и в здоровом глазу, но при амблиопии высокой степени наблюдалось снижение амплитуды также и a-волны МЭРГ. При регистрации ПЭРГ на стимулы размером 15 и 60 мин. Выявлено достоверное снижение амплитуды компонентов P50 и N95, причем для P50 — и в парных глазах.

В мультифокальной ЭРГ (мф-ЭРГ) обнаружено небольшое снижение плотности компонента Р1 в трех центральных кольцах. Авторами не указывается различие параметров ПЭРГ и МФ-ЭРГ для амблиопии разного типа и степени [34, 35].

Следует отметить, что стимул 60 мин. (1°) недостаточно адекватен для магносистемы. Для определения относительного вовлечения в патологический процесс парво- и магносистем, например, по данным ПЭРГ, рекомендуется использовать стимулы с размером ячеек 0,8 (и меньше) и 16° соответственно [36]. При этом для лучшей оценки функции магносистемы необходима не только низкая пространственная, но также высокая темпоральная частота.

Н.В. Хватова [37], изучая клинико-функциональные симптомы амблиопии, описала преимущественно парацентральную локализацию наиболее выраженных нарушений цветовой чувствительности на красные и зеленые цвета в глазах с дисбинокулярной амблиопией высокой степени (в зоне 7°). При дисбинокулярной амблиопии средней степени изменения чувствительности были локализованы преимущественно в центральной области сетчатки, а при анизотропической амблиопии высокой степени грубые изменения в разных каналах зрительной системы были обнаружены ею в зоне 2°.

В работах [34, 35, 37] отмечено, что «сочетание незначительных изменений чувствительности каналов зрительной системы с особенностями электрогенеза сетчатки при амблиопии высокой степени свидетельствуют о нарушении палочко-колбочковых межнейрональных взаимодействий на уровне наружных слоев сетчатки, которые могут быть результатом ретроградных (вторичных) изменений в сетчатке, обусловленных длительной расфокусировкой зрительных образов». Они считают также, что нарушения синаптических взаимодействий при амблиопии могут быть связаны с процессами ремоделирования внутренних слоев сетчатки, что проявляется в образовании т. н. микроневром, в которых «клеточные элементы замкнуты сами на себя и не допускают в свои структуры внешние сигналы». Высказано предположение, что именно эти процессы затрудняют восстановление зрительных функций в случаях длительно существующей амблиопии высокой степени [37].

Однако ремоделирование сетчатки (термин, введенный более 10 лет назад R. Marc) [38–40] — тяжелый необратимый процесс нарушения ретинальной архитектуры, который развивается при массивной гибели фоторецепторов, например, при пигментном ретините или при обширной отслойке сетчатки. Таким образом, он инициируется только в тех ситуациях, когда происходит разобщение контактов фоторецепторов и биполярных клеток, прерывающее поток зрительной информации, т. е. является ответом на световую деафферентацию сетчатки. За потерей фоторецепторов следует гибель

других нейронов сетчатки и перестройка структуры и функциональных связей выживших клеточных популяций, причем при далеко зашедших фазах ремоделирования полностью разрушается структура сетчатки с исходом выживших нейронов во внутренний плексиформный слой и даже в хориоидею. Из-за отсутствия адекватной стимуляции от фоторецепторов во внутренней сетчатке формируются микроневромы, которые представляют собой конгломераты беспорядочных (неправильно сформированных) синаптических контактов между биполярами, амакринами и ганглиозными клетками, не способных передавать зрительную информацию через ганглиозные клетки в ЛКТ и высшие зрительные центры.

Следовательно, ремоделирование сетчатки — это процесс грубого нарушения ретинальной структуры, связанный с полным или почти полным лишением ее сенсорной афферентации. Однако при амблиопии световое излучение умеренно или даже резко пониженной интенсивности все же достигает сетчатки и ее стимулирует, и зрительная информация проходит по всем каналам зрительной системы. Особенностью амблиопии является не полное отсутствие световой стимуляции, а искажение ее пространственно-темпорального паттерна, стимулирующего сетчатку и управляющего развитием тонкой схемы синаптических соединений в сетчатке и мозге ребенка в критический период развития его зрительной системы.

По данным других авторов, ганцфельд-ЭРГ-ответы в амблиопичных глазах нормальны, а электроокулограмма (ЭОГ) лишь умеренно изменена [41]. Осцилляторные потенциалы (ОП), по некоторым данным, остаются в пределах нормы, как в амблиопичном, так и неамблиопичном глазу, и предполагается интактность наружной и средней сетчатки до уровня ганглиозных клеток [27]. Изменения в ганглиозных клетках, несомненно, должны влиять на контрастную чувствительность, но следует иметь в виду, что в психофизических тестах зрительное восприятие зависит от интактности всего зрительного пути и высших зрительных центров. В различных работах отмечали корреляцию между остротой зрения, контрастной чувствительностью и ПЭРГ [28]. При повышении остроты зрения у ребенка с амблиопией отмечалось улучшение контрастной чувствительности и увеличение ЭРГ на паттерн-стимул. С. Teping и соавт. [42] проводили одновременную запись паттерн-ЗВКП и ПЭРГ у детей с амблиопией и рассчитывали ретинокортикальное время (РКВ). Результаты исследования показали, что нормальные значения пиковой латентности компонентов ПЭРГ при удлинении РКВ исключают роль сетчатки в происхождении амблиопии.

Н. Ikeda [43, 44] была выдвинута гипотеза об участии тонических Х-ганглиозных клеток *area centralis* (в сетчатке человека их аналогом являются ганглиозные клетки парвоцеллюлярной системы)

в патофизиологии амблиопии. Было высказано предположение, что при ее развитии происходит не только изменение функционального состояния сетчатки (ганглиозных, а возможно, и биполярных и амакриновых клеток), но и нарушение обратной связи между корой и ЛКТ. В модельных экспериментах на кошках со страбизмической амблиопией и при расфокусировке зрительного образа на сетчатке методом пенализации Н. Ikeda обнаружил различный характер нарушений функции нейронов периферических и центральных отделов зрительной системы. У больных со страбизмической амблиопией отмечено проявление корковых механизмов торможения афферентных сигналов от амблиопичного глаза, а в группе с расфокусировкой изображения на амблиопичном глазу определялись нарушения на уровне ганглиозных клеток макулярной области [43, 44].

В других исследованиях того же автора отмечена корреляция между остротой зрения и развитием ганглиозных клеток X-типа макулярной зоны, которые созревают при наличии четкого изображения на сетчатке. Согласно гипотезе Н. Ikeda [44], снижение функции X-клеток при амблиопии связано со стимуляцией центральной области сетчатки нечетким изображением вследствие аномалий рефракции в критическом периоде. Автор исключает центральный генез происхождения амблиопии, предполагая, что вышестоящие центры могут играть роль в подавлении ненужного ретинального изображения амблиопичного глаза, но не инициируют развитие амблиопии.

Развитие оптической когерентной томографии (ОКТ) предоставило возможность определять морфометрические показатели различных структур глаза, в том числе сетчатки и зрительного нерва. Данные ОКТ разных исследователей не всегда согласуются друг с другом. Y. Kim и соавт. [45], анализируя данные ОКТ у пациентов с обскурационной амблиопией, обусловленной катарактой, отмечали значительное утолщение (по сравнению с парным глазом и контрольной группой) слоя нервных волокон назальной части при отсутствии изменений макулярной области. Утолщение сетчатки в макулярной зоне при анизометропической и обскурационной амблиопии обнаружено во многих исследованиях [46–52]. Однако часто отмечают, что эти изменения в макуле скорее связаны с рефракцией и длиной глаза, но не с амблиопией, так как после лечения морфометрические данные не изменялись.

В работах других исследователей, напротив, говорится об отсутствии значительных анатомических и физиологических нарушений в сетчатке при страбизмической, анизометропической и депривационной амблиопии [42, 53–56].

В недавней работе [26] изучались морфологические и функциональные изменения в сетчатке с помощью спектральной ОКТ и ПЭРГ у 41 пациента с различными видами амблиопии: монолатеральной

страбизмической, анизометропической и комбинированной — и 16 здоровых детей контрольной группы. У пациентов с комбинированной и анизометропической амблиопией толщина комплекса ганглиозных клеток была значительно увеличена в обоих глазах по сравнению с контрольной группой. В случае страбизмической амблиопии отмечалось уменьшение толщины комплекса ганглиозных клеток и увеличение фовеальной толщины сетчатки амблиопичного глаза по сравнению с неамблиопичным глазом. Достоверных различий по амплитуде и латентности ПЭРГ между амблиопичным и неамблиопичным глазом не обнаружено, но амплитуда ПЭРГ амблиопичных глаз была значительно снижена по сравнению с амплитудой ПЭРГ у здоровых детей. При сравнении параметров ПЭРГ неамблиопичного глаза с данными контрольной группы выявлено, что только в случае анизометропической амблиопии имелось значительное снижение амплитуды и удлинение латентности ответа. Таким образом, эти авторы отмечают изменения структуры и функции внутренней сетчатки как в амблиопичных, так и в неамблиопичных глазах, практически одинаково выраженные в разных группах амблиопии.

S. Wu и соавт. [52] оценивали макулярную толщину и перипапиллярную толщину слоя нервных волокон (ТСНВ) в амблиопичном и парном глазах у 73 детей 5–16 лет с гиперметропической анизометропической амблиопией. ТСНВ перипапиллярной области и фовеальная толщина в амблиопичном глазу были значительно больше, чем в парном глазу. Эти результаты согласуются с результатами других исследований детей с гиперметропической анизометропической амблиопией [57], но противоречат исследованиям взрослых с гиперметропической амблиопией [56] и детей 6–12 лет в работе [58]. Значительных отличий в толщине сетчатки между зонами 1, 3 и 6 мм от центра фовеа обоих глаз не было установлено. По данным некоторых авторов, выявлена зависимость от пола: у девочек разница в толщине была выражена на 5,9 % больше [57].

Известно, что при нейрогенезе сетчатки человека максимальное количество ганглиозных клеток имеется между 18 и 30 неделями гестации, после чего идет быстрое сокращение их популяции [59]. Параллельно подвергается сокращению количество аксонов ганглиозных клеток, составляющих волокна зрительного нерва [60]. В постнатальный период, характеризующийся быстрым развитием зрительной системы (3–12 лет), условия, затрудняющие восприятие нормальной зрительной среды, с высокой степенью вероятности будут индуцировать амблиопию, вызывая изменения численности, структуры и функции корковых нейронов и схемы их синаптических контактов. S. Wu и соавт. [52] полагают, что при амблиопии нарушается также процесс постнатальной редукции ганглиозных клеток сетчатки, в связи с чем толщина слоя ганглиозных клеток превышает

норму. Остановка или замедление процесса апоптоза вследствие отсутствия нормальной зрительной стимуляции в конечном итоге может приводить к утолщению слоя нервных волокон в амблиопичном глазу по сравнению с нормой.

Процесс дифференциации макулы у человека отличается высокой специализацией. В процессе развития сетчатки макула у 6-месячного эмбриона становится более толстой по отношению к периферии, даже несколько выступающей. Область фовеа в макуле появляется у 7-месячного плода, и в здоровых глазах в центре фовеа имеется тонкий слой ганглиозных клеток. Значительное утолщение фовеолы в амблиопичных глазах по сравнению с парным глазом [52, 61, 62] считают следствием сенсорной депривации, нечеткого зрения и бинокулярного подавления [52]. Известно положительное влияние ранней коррекции аномалии рефракции на формирование морфологической структуры макулы [63]. Возможно, что неадекватная стимуляция амблиопичного глаза и центральных проекций нарушает процесс нормального созревания макулы, включая перемещение волокон Генле от фовеа и уменьшение диаметра колбочек фовеа, что приводит к видимому возрастанию толщины фовеолы.

Второе важное наблюдение S. Wu и соавт. [52] состояло в том, что на относительно большей площади фовеа в одном миллиметре от центра не было найдено различий в толщине сетчатки амблиопичного и парного глаза. Это хорошо согласуется с результатами других исследований [64], но, так же как и результаты измерения ТСНВ, противоречит данным R. Walker и соавт. [56]. Поскольку диаметр фовеолы составляет 0,35 мм, а центральную макулярную (фовеальную) толщину определяют на расстоянии 1 мм от центральной ямки, различия в методах определения ретинальной толщины могут являться причиной расхождения данных [56, 64].

Не обнаружено корреляций между степенью анизометропии и изменениями перипапиллярной ТСНВ, центральной макулярной толщины или толщины фовеолы в контралатеральных глазах, что заставляет предполагать гораздо более сложные патофизиологические механизмы анизометропической амблиопии, чем мы знаем на сегодняшний день. Кроме того, аналогичные результаты были получены у амблиопичных детей с односторонней высокой миопией [65], что предполагает вероятность существования схожих патофизиологических механизмов для гиперметропической и миопической анизометропической амблиопии.

В более ранних работах авторы, анализируя похожие результаты по ТСНВ, высказали мнение, что разница в ТСНВ между амблиопичным и парным глазом зависит скорее от различий в рефракции, а также от возраста пациента, но не от остроты зрения и механизма амблиопии [66]. Более резкое заключение сделали I. Ersan и соавт. [67], которые

полагают, что анизометропическая и страбизмическая амблиопия не ассоциируются с истончением слоя нервных волокон. При анизометропической амблиопии разница в ТСНВ, по их мнению, связана с разницей в рефракции между амблиопичным и парным глазом.

При обследовании 45 пациентов с односторонней страбизмической и анизометропической амблиопией [51] анализировали толщину сетчатки и различных ее слоев в фовеа и в 500 мкм от фовеа назально и темпорально с помощью ОКТ высокого разрешения. Обнаружено, что выпуклость на линии сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов резко снижена или совсем отсутствует в 60 % амблиопичных глаз, и лишь в 29 % нормальных глаз. Фовеальная ямка в амблиопичных глазах была мельче, а фовеальная толщина сетчатки — значительно больше, чем в парных, неамблиопичных глазах. Выявлено темпоральное утолщение внутреннего ядерного слоя и снижение толщины наружного ядерного слоя. Эти изменения могут являться признаками не поражения, а незрелости амблиопичного глаза.

В недавней работе [68] у 38 пациентов с односторонней амблиопией разного типа (страбизмической, анизометропической и страбизмической с анизометропией) также были выявлены существенные различия в толщине наружного ядерного слоя в центре сетчатки между амблиопичным и парным глазом. По результатам исследования авторы заключают, что в амблиопичных глазах имеются тонкие изменения в фовеа, затрагивающие наружный ядерный слой, которые предполагают возможное вовлечение фоторецепторов в патогенез нарушений зрительных функций при амблиопии.

Как известно, результаты экспериментов на животных и гистологические исследования мозга человека представляют веские доказательства, подтверждающие широко распространенное мнение о том, что наиболее значимые органические проявления амблиопии развиваются в ЛКТ и зрительной коре, но не в сетчатке. Однако в критический период развития ребенка и световая депривация, и искажение или отсутствие экспозиции к структурированным зрительным стимулам могут негативно влиять не только на высшие зрительные центры, но и на пластичность ретинальной ткани, нарушая формирование совершенной нейрональной сети, что определяет необходимость более детальных знаний о вовлечении сетчатки в патогенез амблиопии. Неоднозначность результатов морфологических и функциональных исследований и сделанных на их основании предположений также свидетельствует об актуальности дальнейших исследований закономерностей ретинальных изменений и их роли в патофизиологии амблиопии разного вида, причем как морфологических, так и функциональных ее аспектов.

Литература

1. Brown S.A., Weih L.M., Fu C.L., Dimitrov P., Taylor H.R., McCarty C.A. Prevalence of amblyopia and associated refractive errors in an adult population in Victoria, Australia. *Ophthalmic Epidemiol.* 2000; 7(4): 249–58.
2. Attebo K., Mitchell P., Cumming R., Smith W., Jolly N., Sparkes R. Prevalence and causes of amblyopia in an adult population. *Ophthalmology.* 1998; 105(1): 154–9.
3. Абрамов В.Г. Основные заболевания глаз в детском возрасте и их клинические особенности. М.: Мобиле., 1993. 493 с.
4. Аветисов Э.С. Дисбинокулярная амблиопия и ее лечение. М.: Медицина, 1968. 207 с.
5. Аветисов Э.С. Содружественное косоглазие. М.: Медицина, 1977. 311 с.
6. Carlton J., Kaltenthaler E. 2011 Amblyopia and quality of life: a systematic review. *Eye. (Lond).* 2011; 25(4): 403–13.
7. Von Noorden G.K. Histological studies of the visual system in monkeys with experimental amblyopia. *Invest. Ophthalmol.* 1973; 12(10): 727–38.
8. Бетелева Т.Г. Нейрофизиологические механизмы зрительного восприятия (онтогенетические исследования). М.: Наука, 1983. 175 с.
9. Зислина Н.Н. Нейрофизиологические механизмы нарушения зрительного восприятия при различных видах амблиопии у детей и подростков. Автореф. дис. ... док. мед. наук. М., 1985. 35 с.
10. Зислина Н.Н., Сорокина З.С. Влияние функциональных и органических нарушений в зрительной системе на амплитудные характеристики вызванных потенциалов. *Физиология человека.* 1991; 17(3): 27–33.
11. Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение. М.: Мир, 1990. 239 с.
12. Epelbaum M. et al. The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. *Ophthalmol.* 1993; 100(3): 323–7.
13. Wong R.O.L. Retinal waves and visual system development. *Annu. Rev. Neurosci.* 1999; 22: 29–47.
14. Tian N. Synaptic activity, visual experience and the maturation of retinal synaptic circuitry. *J. Physiol.* 2008; 586 (Pt 18): 4347–55.
15. 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(1): 36–48.
16. Зуева М.В. Созревание и пластичность зрительной системы: нейрогенез, синаптогенез и миелиногенез. I. Сетчатка и ретино-геникулатные проекции. *Вестник офтальмологии.* 2012; 128(3): 37–41.
17. Lewis T.L., Maurer D. Multiple sensitive periods in human visual development: evidence from visually deprived children. *Dev. Psychobiol.* 2005; 46(3): 163–83.
18. Хватова А.В. Заболевания хрусталика у детей. Л.: Медицина, 1982. 199 с.
19. Хватова А.В., Круглова Т.Б., Фильчикова Л.И. Клинические особенности и патогенетические механизмы нарушения зрительных функций при врожденных катарактах. В кн.: *Зрительные функции и их коррекция у детей.* М.: Медицина, 2005: 344–58.
20. Fawcett S.L., Wang Y.Z., Birch E.E. The critical period for susceptibility of human stereopsis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46(2): 521–5.
21. Enoch J.M. Amblyopia and the Stiles-Crawford effect. *Am. J. Optom. Arch. Am. Acad. Optom.* 1957; 34(6): 298–309.
22. Bedell H.E., Enoch J.M., Fitzgerald C.R. Photoreceptor orientation. A graded disturbance bordering a region of choroidal atrophy. *Arch. Ophthalmol.* 1981; 99(10): 1841–4.
23. Enoch J.M. A comment on 'Photoreceptor function in unilateral amblyopia'. *Vision Res.* 1999; 39(14): 2311–12.
24. Gorrard J.M. The directionality of photoreceptors in the human retina. *Bull. Soc. Belg. Ophthalmol.* 2006; (302): 215–29.
25. Dahlke C., Dodt E. [Amblyopic eyes produce an abnormal electroretinogram in pattern presentation with the on-off technique]. *Ophthalmologe.* 1994; 91(2): 176–80 [Article in German].
26. Tugcu B., Araz-Ersan B., Kilic M., Erdogan E.T., Yigit U., Karamursel S. The morpho-functional evaluation of retina in amblyopia. *Curr. Eye Res.* 2013; 38(7): 802–9.
27. Wanger P., Persson H.E. Oscillatory potentials, flash and pattern-reversal electroretinograms in amblyopia. *Acta Ophthalmol. (Copenh).* 1984; 62(4): 643–50.
28. Arden G.B., Wooding S.L. Pattern ERG in amblyopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985; 26(1): 88–96.
29. Persson H.E., Wanger P. Pattern-reversal electroretinograms in squint amblyopia, artificial anisometropia and simulated eccentric fixation. *Acta Ophthalmol. (Copenh).* 1982; 60(1): 123–32.
30. Gottlob I., Welge-Lüssen L. Normal pattern electroretinograms in amblyopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1987; 28(1): 187–91.
31. Hess R.F., Baker C.L. Jr. Assessment of retinal function in severely amblyopic individuals. *Vision Res.* 1984; 24(10): 1367–76.
32. Ибатуллин Р.А. Зрительные функции при амблиопии по данным психофизических и электрофизиологических исследований. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1998. 26 с.
33. Luo X., Frishman L.J. Retinal pathway origins of the pattern electroretinogram (PERG). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(12): 8571–84.
34. Слышалова Н.Н., Хватова Н.В., Шамшинова А.М. Механизмы восстановления зрительных функций при амблиопии высокой степени. В сб. трудов конференции «Биомеханика глаза». Москва, 2005: 256–65.
35. Слышалова Н.Н., Шамшинова А.М. Амблиопия высокой степени и критерии дифференциального диагноза. В сб. трудов международной конференции «Рефракционные и глазодвигательные нарушения». М., 2007: 69–71.
36. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *European J. Ophthalmol. (Suppl. 2).* 2001; 11: 41–9.
37. Хватова Н.В. Клинико-функциональные симптомы дисбинокулярной амблиопии и нейро-физиологические механизмы развития зрительных функций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
38. Marc R.E., Jones B.W. Retinal remodeling in inherited photoreceptor degenerations. *Mol. Neurobiol.* 2003; 28(2): 139–47.
39. Fisher S.K., Lewis G.P., Linberg K.A., Verardo M.R. Cellular remodeling in mammalian retina: results from studies of experimental retinal detachment. *Prog. Retin. Eye Res.* 2005; 24(3): 395–431.
40. Зуева М.В. Негативное ремоделирование сетчатки при ретинальных дегенерациях. *Вестник офтальмологии.* 2006; 122(5): 47–50.
41. Williams C., Papakostopoulos D. Electro-oculographic abnormalities in amblyopia. *Brit. J. Ophthalmol.* 1995; 79(3): 218–24.
42. Teping C., Kamps I., Reim M. Retinal and retinocortical times to pattern stimulation in amblyopic children. *Doc. Ophthalmol.* 1989; 73(2): 111–17.
43. Ikeda H. Amblyopia resulting from penalisation: neurophysiological studies of kittens reared with atropinisation of one or both eyes. *Brit. J. Ophthalmol.* 1978; 62: 21–8.
44. Ikeda H. Amblyopia occurs in retinal ganglion cells in cats reared with convergent squint without alternating fixation. *Exp. Brain Res.* 1979; 35(3): 559–82.
45. Kim Y.W., Kim S.J., Yu Y.S. Spectral-domain optical coherence tomography analysis in deprivation amblyopia: a pilot study with unilateral pediatric cataract patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251(12): 2811–9.
46. Andalib D., Javazadeh A., Nabai R., Amizadeh Y. A macular and retinal nerve fiber layer thickness in unilateral anisometropic or strabismic amblyopia. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2013; 50(4): 218–21.
47. Chen W., Chen J., Huang J., Xu J., Zhang F., Lu F. Comparison of macular and retinal nerve fiber layer thickness in untreated and treated binocular amblyopia. *Curr Eye Res.* 2013; 38(12): 1248–54.
48. Dickmann A., Petroni S., Perrotta V., Parrilla R., Aliberti A., Savastano M.C. Measurement of retinal nerve fiber layer thickness, macular thickness, and foveal volume in amblyopic eyes using spectral-domain optical coherence tomography. *J. AAPOS.* 2012; 16(1): 86–8.
49. Firat P.G., Ozsoy E., Demirel S., Cumurcu T., Gunduz A. Evaluation of peripapillary retinal nerve fiber layer, macula and ganglion cell thickness in amblyopia using spectral optical coherence tomography. *Int. J. Ophthalmol.* 2013; 6(1): 90–4.

50. Wang B.Z., Taranath D. A comparison between the amblyopic eye and normal fellow eye ocular architecture in children with hyperopic anisometropic amblyopia. *J AAPOS*. 2012; 16(5): 428–30.
51. Al-Haddad C.E., El Mollavess G.M., Mahfoud Z.R., Jaafar D.F., Bashshur Z.F. Macular ultrastructural features in amblyopia using high-definition optical coherence tomography. *Brit. J. Ophthalmol*. 2013; 97(3): 318–22.
52. Wu S.Q., Zhu L.W., Xu Q.B., Xu J.L., Zhang Y. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with hyperopic anisometropic amblyopia. *Int. J. Ophthalmol*. 2013; 6(1): 85–9.
53. Cleland B.G., Crewther D.P., Crewther S.G., Mitchell D.E. Normality of spatial resolution of retinal ganglion cells in cats with strabismic amblyopia. *J. Physiol*. 1982; 326: 235–49.
54. Miyake Y., Awaya S. Stimulus deprivation amblyopia. Simultaneous recording of local macular electroretinogram and visual evoked response. *Arch. Ophthalmol*. 1984; 102(7): 998–1003.
55. Miki A., Shirakashi M., Yaoeda K., Kabasawa Y., Ueki S., Takagi M., Abe H. Retinal nerve fiber layer thickness in recovered and persistent amblyopia. *Clin. Ophthalmol*. 2010; 4: 1061–4.
56. Walker R.A., Rubab S., Voll A.R., Erraguntla V., Murphy P.H. Can J. Ophthalmol. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in adults with amblyopia. 2011; 46(5): 425–7.
57. Aguirre F., Mengual E., Hueso J.R., Moya M. Comparison of normal and amblyopic retinas by optical coherence tomography in children. 2010; 20(2): 410–8.
58. Huynh S.C., Samarawickrama C., Wang X.Y., Rochtchina E., Wong T.Y., Gole G.A., Rose K.A., Mitchell P. Macular and nerve fiber layer thickness in amblyopia: the Sydney Childhood Eye Study. *Ophthalmology*. 2009; 116(9): 1604–9.
59. Provis J.M., van Driel D., Billson F.A., Russell P. Development of the human retina: patterns of cell distribution and redistribution in the ganglion cell layer. 1985; 233(4): 429–51.
60. Provis J.M., van Driel D., Billson F.A., Russell P. Human fetal optic nerve: overproduction and elimination of retinal axons during development. 1985; 238(1): 92–100.
61. Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Рябина М.В., Зольникова И.В., Кружкова Г.В. Морфометрические и функциональные особенности макулярной области у пациентов с высокой врожденной миопией. *Вестник офтальмологии*. 2012; 128(1): 3–8.
62. Маркосян Г.А., Тарутта Е.П., Рябина М.В. Толщина сетчатки в макулярной области у детей с врожденной и приобретенной миопией высокой степени по данным оптической когерентной томографии. *Российский офтальмологический журнал*. 2010. 3(3): 21–4.
63. Катаргина Л.А., Рудницкая Я.Л., Коголева Л.В. Влияние коррекции аномалий рефракции в сенситивном периоде на морфофункциональное развитие макулы у детей с ретинопатией недоношенных. *Российский офтальмологический журнал*. 2013. 6(1): 8–12.
64. Huynh S.C., Wang X.Y., Burlutsky G., Mitchell P. Symmetry of optical coherence tomography retinal measurements in young children. *Am. J. Ophthalmol*. 2007; 143(3): 518–20.
65. Pang Y., Goodfellow G.W., Allison C., Block S., Frantz K.A. A prospective study of macular thickness in amblyopic children with unilateral high myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 52(5): 2444–9.
66. Quoc E.B., Delepine B., Tran T.H. [Thickness of retinal nerve fiber layer and macular volume in children and adults with strabismic and anisometropic amblyopia]. *J. Fr. Ophtalmol*. 2009; 32(7): 488–95. (In French).
67. Ersan I., Zengin N., Bozkurt B., Ozkagnici A. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with anisometropic and strabismic amblyopia using optical coherence tomography. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2013; 50(2): 113–7.
68. Szigeti A., Tátrai E., Szamosi A. et al. A morphological study of retinal changes in unilateral amblyopia using optical coherence tomography image segmentation. *PLoS One*. 2014; 9(2): e88363.

Pathophysiology of amblyopia: is the retina involved?

V.V. Neroev, N.M. Maglakelidze, M.V. Zueva

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

Amblyopia is a visual system disorder secondary to an abnormal visual experience during the critical period of visual development, which is characterized by reduced best-corrected monocular or binocular visual acuity, whose degree does not correspond to the proportion of visible structural abnormalities of the eye. This review examines the different aspects of retinal involvement in the pathophysiology of amblyopia. Psychophysical and electrophysiological studies suggest the involvement of the retina at the level of photoreceptors due to the violation of their directional sensitivity. The pattern-ERG alterations were found in different types of amblyopia. Using optical coherence tomography, some studies revealed an increased thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and fovea in amblyopic eyes, which was explained by the delayed postnatal development of the retina due to the action of amblyogenic factors in the critical or sensitive period of childhood. It was assumed that stopping or slowing down of the process of redundant ganglion cell elimination and excessive synaptic connections may cause a RNFL thickness increase in the amblyopic eye compared with the normal eye, which, however, does not exclude the possibility of structural changes at the retinal level in amblyopic patients. The retina is not a sufficiently studied region of the visual system yet, so its role in amblyopia is of great interest to ophthalmologists and specialists in the related fields.

Keywords: pathophysiology of amblyopia, critical and sensitive periods in visual system development, etina, electrophysiology, optical coherence tomography.

Russian Ophthalmological Journal, 2014; 4:98–105

For English references, see www.igb.ru/eng/roj2014-4

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, Садовая-Черногрозская ул., д. 14/19; МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца
Минздрава России E-mail: visionlab@yandex.ru

НЕВАНАК® – СОВРЕМЕННЫЙ КОНТРОЛЬ НАД ВОСПАЛЕНИЕМ И БОЛЬЮ

- Пролечкарственная структура обеспечивает превосходное проникновение в ткани глаза^{1,2,4}
- Пролечкарственная 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 пользой 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 пользой 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. (Лэн СС, Модии 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. *Inflammation*. 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)

Eyelid demodicosis

Damian Czepita¹, Danuta I. Kosik-Bogacka²

¹ Department of Ophthalmology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

² Department of Biology and Medical Parasitology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

*The literary review discusses the role of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in the pathogenesis of chronic blepharitis. The history of research into *Demodex* spp. as well as systematic and biological data are described. Much attention is given to the symptoms and treatment of eyelid demodicosis. It has been established that *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* occur among humans worldwide, being a common cause of blepharitis. The prevalence of eyelid demodicosis increases with age, and its treatment is difficult and lasts a few months. The best results were obtained after use of metronidazole ointment and paste.*

Keywords: *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*, eyelid demodicosis.

Russian Ophthalmological Journal 2014; 4:107-10

Introduction. The most common causes of chronic blepharitis are bacterial and fungal infections, allergies, metabolic disorders and uncorrected refractive errors. One cause often neglected is *Demodex* spp. (*D*) [1–34].

The present paper describes and evaluates recent experimental and clinical results associated with the role of *Demodex* spp. in the pathogenesis of chronic blepharitis.

Historical Data. According to *Norn* [26] on November 2, 1841 *Berger* identified *D. folliculorum* in earwax. In the same year *Henle* discovered *D* on facial skin. This case was published in December 1841. In 1842 *Simon* described *Demodex* spp. in the hair follicles of the skin of the nose during an autopsy. *Beclar* found *Demodex folliculorum* in the eyelid margins in 1875. Ten years later *Buchard* discovered *D. folliculorum* in the inside of a chalazion. In 1963 *Akbulatova* [35] observed a second species of *Demodex* in humans – *Demodex brevis*. Since then both *D* species are believed to parasitize in humans. *D. folliculorum* (*Simon*, 1842) and *D. brevis* (*Akbulatova*, 1963) are believed to be common human parasites.

Systematic and Biological Data. *Demodex* spp. is an intradermal parasite living in hair follicles and sebaceous glands of humans and animals (Fig. 1). *D. folliculorum* and *D. brevis* belong to the family Demodicidae of the superfamily Cheyletoidea of the subclass Acari. The name *Demodex* is derived from the Greek words *demos* – fat and *dex* – bug.

D. folliculorum is between 300–380 µm in length and 40–45 µm in width (Fig. 2). *D. brevis* is shorter in length (250–280 µm) but similar size in width as *D. folliculorum* (Fig. 3). Adult forms have a vermiform shape with three distinctive parts: the trapezoidal gnathosoma, the longer



Fig. 1. *Demodex folliculorum* attached to an eyelash (magnification 20×).



Fig. 2. Mature form of *Demodex folliculorum* (magnification 40×).



Fig. 3. Mature form of *Demodex brevis* (magnification 40×).

and wider *podosoma* and the longest horizontally striated *opisthosoma*. Females are slightly larger than males.

The life cycle of *D* lasts 3–4 weeks and occurs in one host. Inside a hair follicle the female lays around 20 eggs between 50–60 μm (Fig. 4). From a fertilized egg, a larva hatches. A four pair legged nymph develops from larva after molting. Nymphs in turn undergo molting twice and ultimately transform to adult forms (females or males).

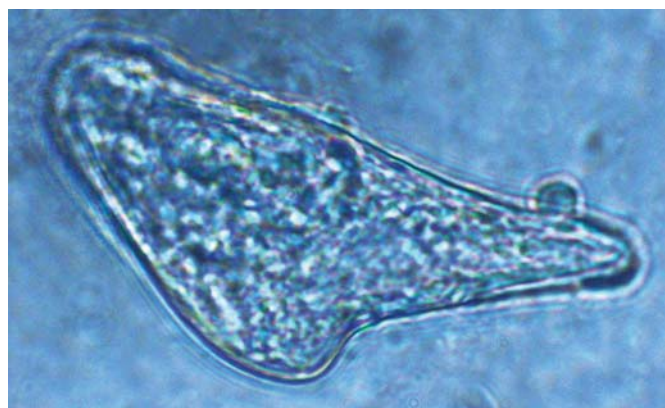


Fig. 4. Egg of *Demodex folliculorum* (magnification 40x).

Demodex spp. mites are long lived. They can survive in a cold and humid environment for up to 21 days. They move at a speed of 8–16 mm per hour [4, 5, 7, 26, 27, 32, 36].

Epidemiology. Humans become infected with *D* mites mainly by direct contact with the skin of an infected person or indirectly by contact with bed linen, towels, cosmetics or dust particles in which eggs are present.

Demodex folliculorum and *Demodex brevis* occur worldwide in humans. *D. folliculorum* infestation has been noted in Europe, America, Africa, Asia, Australia and New Zealand [1–34]. It has been established that *D. folliculorum* occurs more commonly than *D. brevis* [3–7, 9, 15, 20, 21, 23, 32, 34].

No statistical difference in the occurrence of *Demodex* spp. mites in males and females has been established even though a few papers have described the occurrence to be higher in men [2, 21, 26, 34].

The prevalence of *D* infection rises with age. *Demodex* spp. occurs rarely in children or teenagers, but is more common in adults. A specifically high percentage of people infected with *D* has been found in people over the age of 70. The higher extensivity and more pronounced symptoms in older people is probably due to lower specific immunity or may be a result of a more severe inflammatory response. The lower occurrence in children and teenagers can be a result of smaller secretion of sebaceous glands of *Zeiss* and *Meibom* [2, 3, 5–7, 9, 13, 15, 16, 18, 21, 23, 24, 26, 28, 32, 34].

It has been also established that cases of demodicosis can be attributed to immunological deficiencies in people suffering from leukaemia, lymphoma, myeloma, in individuals infected with the HIV virus and even in people with chronic renal failure [3, 9, 19, 20, 33, 37–39].

Demodex spp. mites also occur in domestic animals (dogs and cats), farm animals (horses, cattle, sheep, goats, pigs, rabbits), wild animals (elk, deers), rodents (hamsters, rats, mice) and also in bats. It is believed that more than half of dogs are infected with *D. Demodicosis* sometimes has a severe course leading to death. *D. canis* infection usually tends to be benign, without evident clinical symptoms. *Demodex* spp. affecting animals are not pathogenic in humans, while human *D* mites are not transmitted to animals [3–7, 10, 15, 32, 36].

Pathogenesis. *Baima* and *Sticherling* [3] proposed that pathologic changes in the course of eyelid demodicosis are a result of: (a) blockage of hair follicles and orifices of Meibomian gland ducts, hyperkeratinization and hyperplasia of the epithelium, (b) mechanical transmission of bacteria, (c) inflammatory response of the host to the presence of chitin of *Demodex* spp. mites, (d) stimulation of humoral response of the host and secretion of mediators of immunologic response caused by *D* mites and their metabolites.

Demodex spp. mites usually accumulate in glands of the nose, then in the lower as well as the upper eyelids. *Demodex folliculorum* are found in hair follicles and sebaceous glands. *Demodex brevis* parasitize tarsal glands. These parasites thrive on sebum produced by sebaceous and tarsal glands. Along with the increase of the *D* population, some mites penetrate deeper into hair follicles and cause displacement of the base of the eyelash. Within the hair follicle *Demodex* spp. mites locate themselves with the dorsal parts adherent to the base of the eyelash. The legs and mouth apparatus are located facing the epithelium of the hair follicle. The blood vessels of the eyelid dilate. The eyelashes become fragile and fall out. At the base of the eyelashes cylindrical cuffs made up of keratin and fat are formed. Melanocytes gather encircling the excessively dilated hair follicles [3–5, 7, 11, 26, 27, 31, 32, 36].

Symptoms. It has been believed not too long ago that *D* does not cause dermatological diseases and may be only a concomitant factor [2, 15, 31]. *Demodex* spp. is more frequently discovered in different skin rashes such as: acne rosacea, lichenosis and keratosis [3, 4, 9, 32, 36]. It is also suspected that *D* can mechanically transmit microorganisms, which may cause infectious diseases such as leprosy [3, 4, 12, 26, 32]. *D* has been also believed to play a role in the ethiopathogenesis of eyelid basal cell carcinoma [40].

D. folliculorum and *D. brevis* are important etiological factors in chronic blepharitis. Patients suffering from blepharitis display signs of hyperaemia of eyelid margins, cuffs of keratin and fat massed around eyelashes, squamous material on the eyelids and eyebrows and excessive loss of eyelashes and eyebrows. Patients usually report itching of the eyelids and eyebrows, a burning sensation of the eyelids, an increased sensitivity to light, smoke and dust, as well as a feeling of a foreign body beneath the eyelids [3–7, 9–11, 14–16, 18, 19, 21, 22, 26, 27, 29–32, 34].

Treatment. The treatment of chronic blepharitis caused by *Demodex* spp. is difficult and lasts a few months. Some improvement can be obtained after topical yellow

mercury eye ointment, sulphur ointment, camphor oil, crotonamitium, cholinesterase inhibitors, sulphacetamide, steroids, antibiotics, and antifungal drugs [3, 5, 7–9, 14, 15, 22, 26, 30, 32]. Relatively good results were obtained with the use of ivermectin given orally along with topical application of permethrin cream [3, 5, 9, 38, 41]. However, the best results were observed after a course of metronidazole ointment and paste [3, 5–7, 9, 17, 21]. Therefore, we encourage the use of an ointment with the prescription as shown below:

Metronidazoli	0.5
Glycerini	2.0
Vasellini albi ad	20.0
M. f. unq. ophthalmicum	
S – twice daily on eyelids margins	

and paste with the prescription as shown below:

Metronidazoli pulv. ex tabl.	1.0
Neomycini	0.8
Pasta zinci oxydati mollis ad	40.0
M. f. pasta	
S – twice daily on face	

This treatment is administered for 2 months. Afterwards the patient should be referred to undergo reexamination for demodicosis. In the case of a negative test result the treatment is discontinued, while in the case of another positive result the treatment is maintained with metronidazole ointment or paste.

The symptoms of demodicosis is mitigated by sun tanning, appropriate hygiene (washing the skin of the face with warm water with an additive of hexachlorbenzene [3, 5, 7, 9].

Acknowledgments. We would like to acknowledge the help of the late Professor Wanda Kuźna-Grygiel in the research into *Demodex* spp.

References

- Andrews J.R.H. The prevalence of hair follicle mites in Caucasian New Zealanders. *N Z Med J* 1982; 95: 451–3.
- Arici M.K., Simer Z., Toker M.I., Erdoğan H., Topalkara A., Akbulut M. The prevalence of *Demodex folliculorum* in blepharitis patients and the normal population. *Ophthalmic Epidemiol* 2005; 12: 287–90.
- Baima B., Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 3–6.
- Bielenin I., Białczyk E. Infestations of demodicids (Demodicidae, Acarina) and their economic, sanitary and epidemiological significance. *Przegl Zool* 1993; 37: 187–97. (In Polish with English abstract).
- Czepita D., Kuźna-Grygiel W., Czepita M., Grobelny A. *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* as a cause of chronic marginal blepharitis. *Ann Acad Med Stetin* 2007; 53: 63–7.
- Czepita D., Kuźna-Grygiel W., Kosik-Bogacka D. Investigations on the occurrence as well as the role of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in the pathogenesis of blepharitis. *Klin Oczna* 2005; 107: 80–2. (In Polish with English abstract).
- Czepita D., Kuźna-Grygiel W., Kosik-Bogacka D. *Demodex* as an etiological factor in chronic blepharitis. *Klin Oczna* 2005; 107: 722–724. (In Polish with English abstract).
- Demmler M., de Kaspar H.M., Möhring C., Klauf V. Blepharitis. *Demodex folliculorum*, associated germ spectrum and specific therapy. *Ophthalmologe* 1997; 94: 191–6. (In German with English abstract).
- Elston D.M. *Demodex* mites as a cause of human disease. *Cutis* 2005; 76: 294–6.
- English F.P. *Demodex*: A cause of blepharitis in Australia. *Med J Aust* 1969; 1: 1359–60.
- English F.P. *Demodex folliculorum* and oedema of the eyelash. *Br J Ophthalmol* 1971; 55: 742–6.
- English F.P., Iwamoto T., Darrell R.W., DeVoe A.G. The vector potential of *Demodex folliculorum*. *Arch Ophthalmol* 1970; 84: 83–5.
- Garbacewicz A., Udziela M., Grytner-Zięcina B., Szaflik J.P., Szaflik J. *Demodex* infections in general Polish population, in patients suffering from blepharitis, and among people who work with microscopes. *Klin Oczna* 2010; 112: 307–10.
- Gerkowicz M., Baltaziak L., Puacz E. Chronic blepharitis caused by mite *Demodex folliculorum*. *Klin Oczna* 2005; 107: 376–8. (In Polish with English abstract).
- Humiczewska M. *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* (Acarida) as factors of chronic marginal blepharitis. *Wiad Parazytol* 1991; 37: 127–30. (In Polish with English abstract).
- Humiczewska M., Kuźna W., Hermach U. Frequency of occurrence of symptomatic and asymptomatic eyelids demodecosis among the inhabitants of Szczecin. *Wiad Parazytol* 1994; 40: 69–71. (In Polish with English abstract).
- Junk A.K., Lukacs A., Kampik A. Topical administration of metronidazole gel as an effective therapy alternative in chronic *Demodex* blepharitis – a case report. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998; 213: 48–50. (In German with English abstract).
- Kamoun B., Fourati M., Feki J., Mlik M., Karray F., Trigui A., Ellouze S., Hammami B., Chabouni M., Ayadi A. Blepharitis due to *Demodex*: myth or reality? *J Fr Ophtalmol* 1999; 22: 525–7. (In French with English abstract).
- Kosik-Bogacka D.I., Lanocha N., Lanocha A., Czepita D., Grobelny A., Zdziarska B., Kalisińska E. Role of *Demodex folliculorum* in the pathogenesis of blepharitis. *Acta Ophthalmol* 2012; 90:e579.
- Kosik-Bogacka D.I., Lanocha N., Lanocha A., Czepita D., Grobelny A., Zdziarska B., Kalisińska E. *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in healthy and immunocompromised patients. *Ophthalmic Epidemiol* 2013; 20: 159–63.
- Kuźna-Grygiel W., Kosik-Bogacka D., Czepita D., Sambor I. Symptomatic and asymptomatic infections of *Demodex* spp. in eye lashes of patients of different age groups. *Wiad Parazytol* 2004; 50: 55–61. (In Polish with English abstract).
- Kwiatkowska-Kawecka Z. A case of *Demodex* blepharitis from Poland. *Wiad Parazytol* 1982; 28: 123–4. (In Polish with English abstract).
- Madeira N.G., Sogayar M.I.L. The prevalence of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* in a population sample from Botucatu, Sao Paulo, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1993; 26: 221–4. (In Portuguese with English abstract).
- Marcinowska Z., Kosik-Bogacka D.I., Lanocha A., Lanocha N., Czepita D., Kalisińska E., Zdziarska B. Occurrence of *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* among inhabitants of north-western Poland. *Diagn Lab* 2013; 49: 195–9.
- Morfin Maciel B.M. Demodicidosis in a female patient treated as allergic blepharoconjunctivitis. A case report. *Rev Alerg Méx* 2003; 50: 232–6. (In Spanish with English abstract).
- Norn M.S. *Demodex folliculorum*. Incidence and possible pathogenic role in the human eyelid. *Acta Ophthalmol* 1970; Suppl. 108: 1–85.
- Norn M.S. The follicle mite (*Demodex folliculorum*). *Eye Ear Nose Throat Mon* 1972; 51: 187–91.
- Norn M.S. Incidence of *Demodex folliculorum* on skin of lids and nose. *Acta Ophthalmol* 1982; 60: 575–83.
- Post C.F., Juhlin E. *Demodex folliculorum* and blepharitis. *Arch Dermatol* 1963; 88: 298–302.
- Roslawska A., Humiczewska-Rajska M., Baranowska-George T. *Demodex folliculorum* in the aetiology of chronic marginal blepharitis. *Klin Oczna* 1984; 86: 157–8. (In Polish with English abstract).
- Roth A.M. *Demodex folliculorum* in hair follicles of eyelid skin. *Ann Ophthalmol* 1979; 11: 37–40.
- Ruft T., Mumcuoglu Y. The hair follicle mites *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*: Biology and medical importance. A review. *Dermatologica* 1981; 162: 1–11.

33. Seyhan M.E., Karıncaoğlu Y., Bayram N., Aycan Ö., Kuku I. Density of *Demodex folliculorum* in haematological malignancies. J Int Med Res 2004; 32: 411–5.
34. Wesolowska M., Knysz B., Reich A., Blazejewska D., Czarnecki M., Gladysz A., Pozowski A., Misiuk-Hojlo M. Prevalence of *Demodex* spp. in eyelash follicles in different populations. Arch Med Sci 2014; 10; 319–24.
35. Akbulatova L.Kh. Demodicosis in man. Vestn Dermatol Venerol 1964; 38: 34–42. (In Russian with English abstract).
36. Desch C., Nutting W.B. *Demodex folliculorum* (Simon) and *D. brevis* Akbulatova of man: redescription and reevaluation. J Parasitol 1972; 58: 169–77.
37. Clyti E., Sayavong K., Chanthavisouk K. Demodicidosis in a patient infected by HIV: successful treatment with ivermectin. Ann Dermatol Venerol 2005; 132: 459–61. (In French with English abstract).
38. Damian D., Rogers M. Demodex infestation in a child with leukaemia: treatment with ivermectin and permethrin. Int J Dermatol 2003; 42: 724–6.
39. Karıncaoğlu Y., Esrefoglu Seyhan M., Bayram N., Aycan O., Tas- kapın H. Incidence of *Demodex folliculorum* in patients with end stage chronic renal failure. Ren Fail 2005; 27: 495–9.
40. Erbagci Z., Erbagci I., Erkiliç S. High incidence of demodici- dosis in eyelid basal cell carcinomas. Int J Dermatol 2003; 42: 567–71.
41. Forstinger C., Kittler H., Binder M. Treatment of rosacea-like de- modicidosis with oral ivermectin and topical permethrin cream. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 775–7.

Демодекоз век

Дамиан Чепита¹, Данута И. Косик-Богацка²

¹ Отделение офтальмологии, Медицинский университет Померании, Щецин, Польша

² Отделение биологии и медицинской паразитологии, Медицинский университет Померании, Щецин, Польша

profesor@czepita.pl

Обзор посвящен вопросам патогенеза хронического блефарита и роли *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* в развитии этого заболевания. Приводятся данные научных исследований, классификация и описание *Demodex* spp как биологического вида. Рассматриваются основные симптомы и методы лечения демодекоза век. Известно, что *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* встречаются повсеместно и являются частой причиной блефаритов. Распространенность *Demodex* spp. увеличивается с возрастом. Лечение демодекоза век представляет собой непростую задачу и длится несколько месяцев. Наилучшие результаты достигались при применении метронидазола в форме мази и пасты.

Ключевые слова: *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis*, демодекоз век.

Российский офтальмологический журнал, 2014; 4:107–10

Памяти

ВИКТОРА ВЛАДИМИРОВИЧА ЖАРОВА



20 июня 2014 г. на 61-м году жизни скончался ЖАРОВ Виктор Владимирович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой офтальмологии Ижевской государственной медицинской академии, главный врач Республиканской офтальмологической клинической больницы (1985–2011), главный внештатный офтальмолог Удмуртской Республики (1992–2011), президент Ассоциации руководителей региональных офтальмологических клиник России, член Общественной палаты при Президенте Удмуртской Республики, член-корреспондент Академии естествознания, заслуженный работник здравоохранения Удмуртской Республики, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, Отличник здравоохранения, Народный врач Удмуртской Республики

Это далеко не полный перечень заслуг и регалий Виктора Владимировича Жарова — талантливого руководителя, профессионального организатора, общественного деятеля, опытного педагога, ученого и очень порядочного Человека. Вся сознательная жизнь Виктора Владимировича была связана с офтальмологией. Он прошел путь от врача-интерна до главного врача крупной офтальмологической клиники. В этой должности он проработал 26 лет. Виктор Владимирович был мудрым и твердым руководителем, требовательным к себе и подчиненным, пользовался огромным авторитетом среди коллег по работе, его уважали и ценили все сотрудники больницы. Он сумел создать коллектив профессионалов и единомышленников, способных обеспечивать оказание офтальмологической помощи в республике на самом высоком уровне. Будучи руководителем кафедры офтальмологии, подготовил достойную смену молодых, квалифицированных, целеустремленных и любящих свою профессию врачей.

Профессор В.В. Жаров является автором 4 монографий, 9 изобретений, 17 рационализаторских предложений, более 200 научных работ. Он разработал и внедрил в практику несколько оригинальных способов операций при травмах глаз, новые способы

организации труда. В.В. Жаровым был создан успешно работающий Центр профилактики и лечения близорукости.

Забота о людях, улучшение их здоровья и благосостояния были главными целями его работы и его жизни. Он жил ярко и стремительно, был открытым и увлеченным человеком, умеющим заечь и повести за собой.

Его жизненный оптимизм, превосходное чувство юмора, доброжелательность, простота в общении создавали вокруг него особую атмосферу.

Светлая память о Викторе Владимировиче Жарове навсегда сохранится в сердцах всех, кто его знал.

*От имени врачей-офтальмологов
Удмуртского регионального отделения
Общества офтальмологов России
главный врач БУЗ УР «РОКБ МЗ УР»,
главный специалист-эксперт по офтальмологии
Министерства здравоохранения
Удмуртской Республики
Галина Евгеньевна Кузнецова
Администрация и коллектив
сотрудников Московского НИИ
глазных болезней им. Гельмгольца*

Памяти ОЛЬГИ ИВАНОВНЫ САРЫГИНОЙ



17 июня 2014 г. после тяжелой болезни ушла из жизни заведующая клиникой отдела патологии сетчатки Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца кандидат медицинских наук
Ольга Ивановна САРЫГИНА

Вся жизнь Ольги Ивановны была связана с медициной. Совсем юной, сразу после окончания средней школы в г. Таллине она начала работать младшей медсестрой по уходу за больными. В 1978—1984 гг. Ольга Ивановна училась в Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова, получив специальность врача-лечебника. Затем на протяжении четырех лет работала окулистом медицинской службы Министерства путей сообщения.

С 1988 г. вся трудовая жизнь Ольги Ивановны связана с Московским НИИ глазных болезней им. Гельмгольца. Здесь она закончила клиническую ординатуру, а затем и аспирантуру отдела травматологии, реконструктивной хирургии и глазного протезирования. В 1996 г. О.И. Сарыгина успешно защитила кандидатскую диссертацию «Разработка способов диагностики и удаления внутриглазных инородных тел с помощью офтальмоэндоскопии» (руководитель — проф. А.М. Южаков, научный консультант — д.м.н. М.Б. Кодзов). В процессе работы над диссертацией ею был разработан отечественный прибор для интраоперационного осмотра глазного дна с повышенными качественными характеристиками. Затем в течение пяти лет Ольга Ивановна работала врачом отделения неотложной помощи Института. С 1997 г. она начала работать в отделе патологии сетчатки и зрительного нерва, где прошла путь от врача до ведущего научного сотрудника и заведующей клиникой. О.И. Сарыгина является автором большого количества печатных работ, среди которых несколько глав в фундаментальных

трудах, имеет более 30 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

Много времени и профессиональных знаний она отдавала педагогической деятельности, являясь доцентом кафедры глазных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова, постоянно читая лекции и проводя практические занятия не только в стенах Института, но и на выездных циклах повышения квалификации врачей в разных регионах России. Ученики Ольги Ивановны успешно работают в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца и многих других клиниках России и зарубежья.

О.И. Сарыгина являлась членом Ученого Совета Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца и еще целого ряда комиссий, обеспечивающих как внутриинститутскую работу, так и функционирование Института, как головного учреждения по офтальмологии.

Заслуги Ольги Ивановны Сарыгиной были отмечены на самом высоком уровне: в 2012 г. она была признана лучшим врачом-офтальмологом года. Свою любовь и увлеченность профессией она передала дочери.

Память об этом высокопрофессиональном враче-хирурге, талантливом научном сотруднике, замечательном человеке и надежном друге навсегда сохранится в сердцах друзей, коллег, пациентов.

*Администрация и коллектив
сотрудников Московского НИИ
глазных болезней им. Гельмгольца*