ISSN 2072-0076

Российский офтальмологический журнал

Russian Ophthalmological Journal

Научно-практический журнал
Центральное рецензируемое издание
РОЖ 2015 Том 9 № 2
Выходит ежеквартально с сентября 2008 года
A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008
ROJ 2015 Vol. 9 No. 2

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 РАМТН, почетный руководитель научно-методологического отдела ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы», г. Москва.
Ю.Ф. Майчук – д.м.н., профессор, г. Москва.
Ральф Михаэль – профессор, научный координатор, Офтальмологический институт им. Барракера, Барселона, Испания.
Л.К. Мошетова – д.м.н., профессор, академик РАМН, ректор Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), заведующая кафедрой офтальмологии с курсом детской офтальмологии РМАПО, г. Москва.
Фредерик Райскуп – д-р медицины, отделение офтальмологии Университетской клиники им. Карла Густава Каруса, Дрезден, Германия.
А.А. Рябцева – д.м.н., профессор, руководитель офтальмологического отделения МОНИКИ, г. Москва.
Е.П. Тарутта – д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, г. Москва.
Карл П. Херборт – д-р медицины, профессор, Центр специализированной офтальмологической помощи, клиника Моншуази и Лозаннский университет, президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария.

Реальное Время

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

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) 972-5070
Информационная поддержка:
www.organum-visus.com

Отпечатано ООО «Формула цвета»;
111024 Москва, ул. Авиамоторная,
д. 59, стр. 1
www.PrintRobot.ru
Тираж 1000 экз.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СТАТЬЯ НОМЕРА

В.В. Нероев, С.В. Саакян, А.Г. Амирян, Я.В. Пармон, Г.В. Кружкова. **Дифференциально-диагностические критерии увеальной меланомы и метастатических опухолей хориоидеи по данным комплексного высокочастотногоультразвукового сканирования.....5**

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.И. Бородин, В.В. Вальский, И.Н. Ерохин, И.Н. Канчели, М.Ф. Ломанов, В.И. Люлевич, Д.Г. Орлов, С.В. Саакян, В.С. Хорошков, А.Н. Черных. **Инновационные разработки технических средств для протонной терапии внутриглазных новообразований. Часть I..... 14**

Е.А. Дроздова, Д.Ю. Хохлова. **Анализ эффективности ранибизумаба в лечении макулярного отека при окклюзии вен сетчатки в зависимости от компенсации системных факторов риска..... 21**

Е.Л. Ефимова, В.В. Бржеский, А.С. Александрова. **Характеристика зрительных расстройств при использовании электронных учебников и возможности их коррекции..... 27**

Н.И. Курышева, Е.Ю. Иртегова, А.Н. Ясаманова. **Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии 34**

П.В. Макаров, А.Э. Кугушева, О.С. Слепова, Е.В. Ченцова, А.И. Хазамова. **О персистирующих эрозиях роговичного трансплантата (сообщение 2)..... 41**

С.В. Саакян, А.Г. Амирян, А.Ю. Цыганков, Н.В. Склярова, Д.В. Залетаев. **Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования..... 47**

А.В. Степанов, Н.Р. Тедеева, У.Ш. Гамзаева, К.В. Луговкина. **Новая дренажная операция для лечения рефрактерной посттравматической глаукомы 54**

Е.П. Тарутта, М.В. Епишина, К.А. Рамазанова, Т.Н. Киселева, С.В. Милаш, Т.Ю. Вержанская. **Гемодинамика в сосудах глаза на фоне ночной ортокератологии: первое сообщение..... 60**

Л.Л. Явловская, Э.К. Хуснутдинова, Р.И. Шатилова, В.И. Лазаренко. **Гипотеза развития диабетической ретинопатии у якутов при сахарном диабете 2-го типа..... 65**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

С.А. Петров, О.В. Ворокутова. **Функциональная активность и субпопуляционный состав клеток теноновой капсулы глаза у детей с миопией 71**

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Е.С. Вахова, Г.И. Кричевская, Е.В. Яни, В.В. Позднякова, Е.В. Светлова. **Смешанные вирусно-хламидийные инфекции в этиопатогенезе воспалительных заболеваний глазной поверхности (клинический случай)..... 78**

Дж.Н. Ловпаче. **Опыт применения фиксированной комбинации Дуопрост (Rompharm Company) у пациентов с развитой стадией ПОУГ. Терапия старта. Терапия переключения 83**

С.Ю. Петров, Дж.Н. Ловпаче. **Принципы современной медикаментозной терапии глаукомы согласно IV изданию Европейского глаукомного руководства 88**

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Г.А. Бейшенова, Н.Б. Чеснокова. **Роль свободнорадикального окисления в патогенезе увеитов 99**

М.М. Бикбов, Г.Х. Зайнутдинова, А.С. Файзуллина. **Современные подходы к лечению прогрессирующей ретинопатии недоношенных 106**

CONTENTS

LEADING ARTICLE

V.V. Neroev, S.V. Saakyan, A.G. Amiryan, Ya.V. Parmon, G.V. Kruzhkova. **Differential diagnostic criteria of uveal melanoma and choroidal metastases according to complex high frequency ultrasonography 5**

CLINICAL STUDIES

Yu.I. Borodin, V.V. Valsky, I.N. Erokhin, I.N. Kancheli, M.F. Lomanov, V.I. Lyulevich, D.G. Orlov, S.V. Saakyan, V.S. Khoroshkov, A.N. Chernykh. **Technical innovations for proton therapy of intraocular neoplasms. Part I. 14**

E.A. Drozdova, D.Yu. Khokhlova. **Analysis of the efficacy of intravitreal ranibizumab for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion depending on the compensation of systemic risk factors 21**

E.L. Efimova, V.V. Brzhesky, A.S. Aleksandrova. **Visual disorders caused by using electronic textbooks and prospects of their correction (preliminary report) 27**

N.I. Kurysheva, E.Yu. Irtegova, A.N. Yasamanova. **The role of endothelial dysfunction in glaucomatous optic neuropathy progression 34**

P.V. Makarov, A.E. Kugusheva, O.S. Slepova, E.V. Chentsova, A.I. Khazamova. **On persistent erosions of the corneal transplant. Part 2..... 41**

S.V. Saakyan, A.G. Amiryan, A.Yu. Tsygankov, N.V. Sklyarova, D.V. Zaletaev. **Clinical, pathomorphological and molecular genetic aspects of uveal melanoma with high metastatic risk 47**

A.V. Stepanov, N.R. Tedeeva, U.Sh. Gamzaeva, K.V. Lugovkina. **A new drainage surgery for the treatment of refractory posttraumatic glaucoma 54**

E.P. Tarutta, M.V. Epishina, K.A. Ramazanova, T.N. Kiseleva, S.V. Milash, T.Yu. Verzhanskaya. **Hemodynamics in ocular vessels in night orthokeratology: first report 60**

L.L. Yavlovskaya, E.K. Khusnutdinova, R.I. Shatilova, V.I. Lazarenko. **A hypothesis of diabetic retinopathy development in Yakuts suffering from type 2 diabetes 65**

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

S.A. Petrov, O.V. Vorokutova. **Functional activity and subpopulation of cells of the tenon's capsule in children with myopia 71**

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

E.S. Vakhova, G.I. Krichevskaya, E.V. Yani, V.V. Pozdnyakova, E.V. Svetlova. **Combined viral and chlamydial infection in the etiopathogenesis of inflammatory diseases of the ocular surface (a clinical case)..... 78**

D.N. Lovpache. **An experience of using the fixed combination Duoprost (Rompharm) in patients with advanced primary open angle glaucoma. The start and the switch therapy..... 83**

S.Yu. Petrov, D.N. Lovpache. **The principles of modern medical treatment of glaucoma according to the 4th edition of the terminology and guidelines for glaucoma of the European Glaucoma Society..... 88**

REVIEWS

G.A. Beyshenova, N.B. Chesnokova. **The role of free radical oxidation in the pathogenesis of uveitis 99**

M.M. Bikbov, G.Kh. Zaynutdinova, A.S. Fayzullina. **Modern approaches to the treatment of progressive retinopathy of prematurity 106**

Дифференциально-диагностические критерии увеальной меланомы и метастатических опухолей хориоидеи по данным комплексного высокочастотного ультразвукового сканирования

В.В. Нероев, С.В. Саакян, А.Г. Амирян, Я.В. Пармон, Г.В. Кружкова

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

Цель работы — определить значимость высокочастотного ультразвукового сканирования в комплексной диагностике увеальных меланом (УМ) и метастатических опухолей хориоидеи (МХ). Обследован 31 больной (40 глаз), из них 25 женщин и 6 мужчин, в возрасте от 28 до 58 лет с МХ, а также 30 человек, из них 23 женщины и 7 мужчин, в возрасте от 26 до 75 лет с УМ. Все опухоли имели постэкваториальную локализацию. Комплексное высокочастотное сканирование проводили с помощью ультразвуковой системы Voluson® 730Pro (GE Healthcare, Austria) при использовании датчика линейного формата с частотой сканирования 10–16 МГц. Оценивали размеры опухоли, эхографическую форму, состояние оболочек глаза, денситометрические характеристики опухоли, ее васкуляризацию и гемодинамические характеристики в магистральных сосудах глаза. Проминенция УМ варьировала от 1,6 до 9,7 мм (4,1 ± 1,9 мм), а МХ — от 0,8 до 8,2 мм (3,5 ± 2,0 мм). Максимальный диаметр основания УМ составил от 5,8 до 21,5 мм (11,6 ± 4,0 мм), а МХ — от 4,0 до 24,0 мм (15,7 ± 4,5 мм). Показано, что для МХ характерен более низкий показатель h/d (0,21 ± 0,1) по сравнению с таковым при УМ (0,36 ± 0,14) ($p \leq 0,01$). Для УМ наиболее распространенной формой оказалась куполообразная (в 23 глазах из 30), в то время как для МХ — неправильная (19 глаз из 40) и стелющаяся (16 глаз из 40) формы. Экскавация хориоидеи выявлена у 22 из 30 больных (73,3 %) УМ и ни у одного больного с МХ. Эхографически отслойку сетчатки чаще определяли при МХ, чем при УМ ($p \leq 0,01$). Усредненные значения акустической плотности были значимо более высокие при МХ (103,4 ± 18,0 усл. ед.), чем при УМ (85,60 ± 29,3 усл. ед.) ($p < 0,01$). Для МХ более характерным явилось равномерное распределение сосудов по всей опухоли и ближе к ее вершине, тогда как в УМ максимальная плотность цветовых картограмм потоков внутриопухолевых сосудов наиболее часто наблюдалась у основания опухоли и по ее краям ($p \leq 0,01$). Различия в гемодинамике в собственных сосудах опухолей заключались в более высоких значениях линейных скоростных показателей кровотока и более низких индексах, отражающих периферическое сопротивление при МХ. Обнаружена тенденция к уменьшению линейных скоростных показателей кровотока в сосудах артериального типа на стороне поражения по сравнению с контралатеральной здоровой стороной, как при МХ, так и при УМ. Выявленные эхографические особенности могут служить дифференциально-диагностическими критериями в комплексной диагностике МХ и УМ (в затруднительных случаях), что позволит определить объем и характер лечебных мероприятий.

Ключевые слова: увеальная меланома, метастатические опухоли хориоидеи, дифференциальная диагностика, высокочастотное ультразвуковое сканирование, цветовое допплеровское кодирование, гемодинамика.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 5–13

Преобладающее большинство внутриглазных опухолей представлено злокачественными вариантами и характеризуется плохим визуальным и витальным прогнозом [1–3]. Наиболее часто внутриглазные опухоли локализуются в сосудистой оболочке глаза и могут быть как первичными, так и вторичными (т. е. метастатической природы).

Диагностика внутриглазных опухолей остается одной из серьезных проблем офтальмоонкологии. Особые сложности возникают при дифференци-

© В.В. Нероев, С.В. Саакян, А.Г. Амирян и др.
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

альной диагностике беспигментных увеальных меланом (УМ) и метастатических опухолей хориоидеи (МХ). Безусловно, своевременная и достоверная диагностика имеет чрезвычайно важное значение, поскольку позволяет провести адекватное лечение. Имея совершенно различный гистогенез, данные опухоли требуют различных лечебных подходов и, естественно, отличаются различным витальным прогнозом. Традиционно диагностика внутриглазных опухолей базируется на данных клинической картины и инструментальных методов исследования. К сожалению, клиническая картина не всегда бывает доказательной. Данные опухоли зачастую имеют схожую офтальмоскопическую симптоматику, что затрудняет их клиническую дифференциацию. Кроме того, известно, что почти в 10 % случаев локализация первичного очага опухоли при МХ остается неизвестной, несмотря на тщательное обследование пациентов, а у $^1/_4$ больных внутриглазные проявления являются первой манифестацией системного злокачественного процесса, что в свою очередь затрудняет их диагностику [4, 5]. Во всех этих случаях существенно возрастает значимость инструментальных методов исследования.

Среди инструментальных методов исследования в силу своих общеизвестных достоинств уже на протяжении более чем полувека лидирующую позицию занимает ультразвуковая диагностика [6]. Развитие компьютерных технологий и их внедрение в медицинскую практику в значительной степени расширили имеющиеся методы визуализации. Стало возможным использование более высокочастотных ультразвуковых волн с последующей цифровой обработкой эхосигнала, одномоментное использование нескольких режимов сканирования, включая допплеровские технологии (дуплексное сканирование). Все это расширило объем получаемой неинвазивным путем информации. В ранних наших публикациях детально были представлены возможности использования высокочастотного ультразвукового сканирования в комплексной диагностике УМ и гемангиом хориоидеи [7–12]. В литературе имеются лишь единичные сообщения об использовании высокочастотного дуплексного сканирования в дифференциальной диагностике УМ и МХ [5, 13–15].

В связи с этим нами поставлена **ЦЕЛЬ** настоящего исследования — определить значимость высокочастотного ультразвукового сканирования в комплексной диагностике УМ и МХ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 31 больного (40 глаз) с МХ, в том числе 25 женщин и 6 мужчин в возрасте от 28 до 58 лет (средний возраст — 48,20 ± 7,73 лет). У 9 пациентов имело место бинокулярное поражение. Во всех случаях опухолевые очаги локализовались постэкваториально. Почти у половины больных (15 человек, 19 глаз) первичный очаг был представлен раком молочной железы, у 8 больных (9 глаз) первичную опухоль выявить не удалось, рак легкого диагностирован у 3 больных (5 глаз), меланома кожи — у двух больных (3 глаза), по одному больному были с острым лейкозом, увеальной меланомой и раком желудка.

Для сравнительной оценки ультразвуковых параметров обследована контрольная группа из 30 больных с УМ (сопоставимая по числу больных, размерам и локализации с группой МХ), из них 23 женщины и 7 мужчин в возрасте от 26 до 75 лет (в среднем 50,5 ± 13,1 года). Во всех случаях, как и при МХ, опухоли имели постэкваториальную локализацию.

Всем больным проводили комплекс клинических и инструментальных методов обследования, диагноз базировался на совокупности данных.

Высокоразрешающее ультразвуковое сканирование проводили по стандартизованной методике, в положении больного лежа на спине, в состоянии полной релаксации. Исследование начинали с обзорной двумерной серошкальной эхографии (В-режим). Определяли размеры опухоли (проминенцию и диаметр основания), ее локализацию, форму, состояние оболочек глаза, наличие или отсутствие экскавации хориоидеи. На основе двумерных серошкальных гистограмм оценивали денситометрические показатели опухоли в трех различных ее участках: ближе к основанию, в центральной части и ближе к верхушке очага, обозначая A_1, A_2 и A_3 соответственно. Окончательно учитывали усредненные значения по трем означенным показателям ($A_{ср}$).

В режиме цветового допплеровского кодирования (ЦДК) потоков определяли наличие или отсутствие цветовых картограмм потоков в проекции образования, плотность и преимущественность их распределения, т. е. оценивали качественные характеристики кровотока образования. В спектральном допплеровском режиме оценивали следующие допплеровские характеристики кровотока в сосудах образования: пиковую систолическую (V_{ps}), максимальную конечную диастолическую (V_{ed}), усредненную по времени максимальную (ТАМХ) скорости кровотока, рассчитывали индекс периферического сопротивления (Pourcelot, RI), пульсативный индекс (Gosling, PI), систоло-диастолическое соотношение (S/D). Аналогичные характеристики кровотока оценивали и в магистральных артериях глаза — центральной артерии сетчатки (ЦАС) и глазной артерии (ГА). В центральной вене сетчатки (ЦВС) определяли максимальные и минимальные скоростные показатели кровотока за сердечный цикл. Гемодинамические характеристики оценивали с двух сторон, при этом показатели здоровой (интактной) стороны принимались за нормальные величины.

Необходимым условием для измерения допплеровских характеристик потоков была визуализация

участка новообразованного сосуда с прямолинейным ходом, что обеспечивало возможность адекватной коррекции допплеровского угла. Все измерения внутриопухолевых сосудов осуществляли пятикратно с последующим усреднением. Окончательно учитывали полученные средние значения.

Исследование проводили на многофункциональной ультразвуковой системе Voluson® 730Pro (GE Healthcare, Austria) с использованием линейного датчика с частотой сканирования 10–16 МГц.

Все данные исследования архивировались и обрабатывались отсроченно. Для статистической обработки результатов использовали пакеты программ Microsoft Office'Vista, SPSS 20.0 для Windows. Рассчитывали средние значения, стандартные (средние квадратичные) отклонения, максимальные и минимальные значения. Сравнение средних осуществляли посредством t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

МХ в подавляющем большинстве случаев (у 26 больных, 83,9 %) была представлена беспигментным очагом, реже наблюдались слабопигментированные формы (5 больных, 16,1 %). УМ чаще всего оказались слабопигментированные (19 больных, 63,3 %), беспигментные варианты опухоли были выявлены у 11 больных (26,7 %). Во всех случаях опухоли локализовались в постэкваториальной зоне. Офтальмоскопическая симптоматика исследуемых опухолей была схожа, что затрудняло их клиническую дифференциацию (рис. 1, А, Б).

Проминенция УМ варьировала от 1,6 до 9,7 мм (4,1 ± 1,9 мм), а МХ — от 0,8 до 8,2 мм (3,5 ± 2,0 мм). Максимальный диаметр основания при УМ составил от 5,8 до 21,5 мм (11,6 ± 4,0 мм), а при метастатических опухолях — от 4,0 до 24,0 мм (15,7 ± 4,5 мм).

Для выявления зависимости проминенции опухоли (h) от диаметра (d) ее основания некоторые авторы рекомендуют использовать условный показатель, равный соотношению этих величин (h/d) [15–17]. Так, в нашем наблюдении данный показатель для МХ варьировал от 0,1 до 0,55 (0,21 ± 0,10), в то время как для УМ — от 0,14 до 0,95 (0,36 ± 0,14) ($p \le 0,01$). Таким образом, для МХ характерен более низкий показатель h/d, чем для УМ, что подтверждают данные литературы [15–17].

Эхографические формы УМ и МХ представлены в таблице 1, из которой следует, что для УМ наиболее распространенной формой оказалась куполообразная (в 23 из 30 глаз), в то время как для МХ — неправильная (наличие двух и более горбов опухоли) (19 из 40 глаз) и стелющаяся (диффузная) (16 глаз из 40) формы (рис. 2, А, Б). Известно, что грибовидная форма опухоли, представляющая собой результат прорыва мембраны Бруха над образованием с последующим ростом опухолевого узла в субретинальном пространстве, является характерным эхографическим признаком УМ [16–19]. В литературе имеются сообщения,

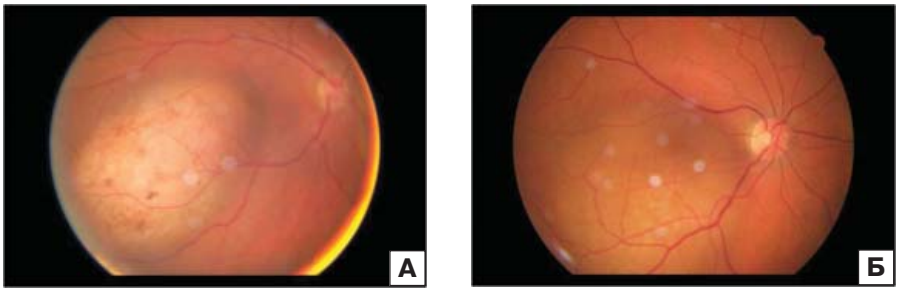


Рис. 1. Офтальмоскопическая картина глазного дна увеальной меланомы (А) и метастаза рака молочной железы в хориоидею (Б).

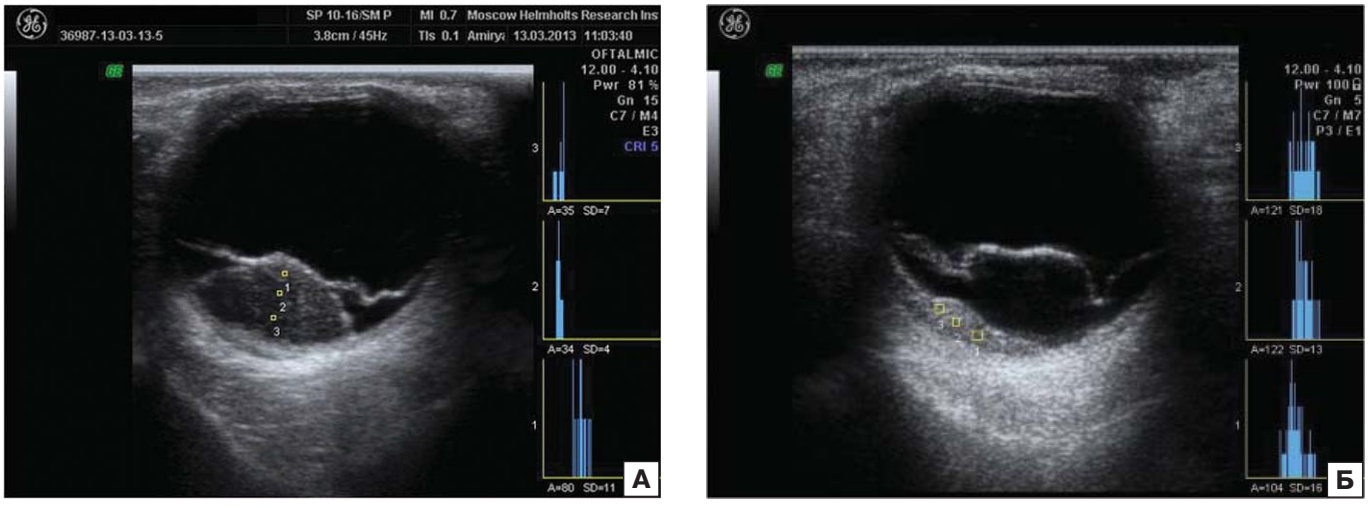


Рис. 2. Двумерное серошкальное сканирование. Эхографическая форма и денситометрические характеристики ткани опухоли при УМ (А) и МХ (Б).

Таблица 1. Эхографическая форма МХ и УМ

Форма опухоли	МХ количество глаз (%)	УМ количество глаз (%)
Неправильная	19 (47,5)	1 (3,3)
Стелющаяся	16 (40)	1 (3,3)
Куполообразная	5 (12,5)	23 (76,7)
Грибовидная	0 (0)	5 (16,7)

что грибовидные формы могут наблюдаться не только при УМ, но и при других опухолях — гемангиомах, меланоцитоме, метастазах в хориоидею (в частности, при метастазе рака легкого в хориоидею) [5, 20, 21], однако в наших наблюдениях данная форма не выявлена ни у одного пациента с МХ. На наш взгляд, значимо более низкие показатели h/d, наиболее частое выявление неправильной и стелющейся эхографических форм, малое число очагов куполообразной формы и отсутствие грибовидных вариантов при МХ можно объяснить тенденцией означенных опухолей к диффузному характеру роста, в отличие от УМ, для которых более характерен узловой вариант роста.

Экскавация хориоидеи впервые была описана D. Coleman и соавт. в 1974 г. [22] и считается признаком, характерным для УМ. Данный признак появляется вследствие замедления скорости прохождения ультразвукового сигнала через опухолевую ткань и увеличения времени отражения ультразвуковой волны. В результате этого интерфейс между хориоидеей и склерой смещается дальше от датчика, чем он есть в действительности, что эхографически проявляется феноменом экскавации хориоидеи [23]. В нашем исследовании экскавация хориоидеи выявлена у 22 из 30 больных (73,3 %) УМ, что вполне соответствует данным литературы [1, 2, 6, 17, 22–25]. Следует также отметить, что частота выявления этого признака зависит от размеров опухоли (наиболее часто выявляется при больших опухолях) [24]. Кроме того, не последнюю роль в выявлении описываемого эхографического феномена может сыграть используемая частота датчика и класс ультразвукового сканера, позволяющие визуально детектировать незначительно различные по акустической плотности ткани — хориоидею и опухолевую ткань. При МХ хориоидальная экскавация не выявлена ни в одном случае, что можно объяснить отсутствием или слабо выраженной разницей акустической плотности между хориоидеей и МХ.

Эхографически отслойку сетчатки чаще определяли при МХ, чем при УМ ($p \le 0,01$), что согласуется с данными V. Cohen [5]. У больных с МХ в 32 глазах (80 %) выявлена отслойка сетчатки: в 16 глазах вторичная плоская отслойка сетчатки над очагом, в 15 — высокая отслойка сетчатки над образованием и в нижних отделах глазного дна, в одном — воронкообразная отслойка сетчатки, в 8 случаях вторичная отслойка сетчатки не определялась. У больных с УМ в 14 глазах (48 %) определялась отслойка сетчатки: в 10 глазах — плоская отслойка сетчатки над очагом, в 4 — высокая отслойка сетчатки над образованием и книзу от последнего, в 16 — вторичная отслойка сетчатки не определялась. При сравнении размеров опухоли в группах со вторичной отслойкой сетчатки и без таковой удалось выявить, что при МХ отмечается прямая пропорциональная связь между усредненными значениями проминенции опухоли и наличием вторичной отслойки сетчатки: при отсутствии отслойки этот показатель составляет $1,60 \pm 0,53$ мм, а при наличии отслойки — $3,95 \pm \pm 1,91$ мм ($p < 0,01$). Что касается УМ, то аналогичные сравнения не продемонстрировали значимых различий ($p > 0,05$) и составили в среднем $4,65 \pm 2,05$ мм (без отслойки сетчатки) и $3,69 \pm 1,62$ мм (при наличии отслойки сетчатки). Таким образом, рост МХ сопровождается большей экссудативной реакцией с развитием вторичной отслойки сетчатки, чем при УМ, что, вероятнее всего, объясняется большей токсической реакцией и диффузным характером роста данных опухолей.

Акустическая плотность в различных участках образования продемонстрировала значимо более высокие денситометрические показатели при МХ в сравнении с таковыми при УМ ($p < 0,01$) (см. рис. 2, А, Б). Так, эхоструктура при МХ в абсолютном большинстве случаев (39 глаз) была неоднородной. При этом усредненные значения акустической плотности (вычисленные по трем измерениям — A_1, A_2, A_3) варьировали от 53 до 138 усл. ед. ($103,4 \pm 18,0$ усл. ед.), а максимальное различие акустической плотности внутри одной опухоли составило от 2 до 31 усл. ед. Усредненные значения акустической плотности УМ составили от 33,3 до 128,3 усл. ед. ($85,6 \pm 29,3$ усл. ед.), при этом в половине случаев (15 глаз) опухоли были неоднородные, а различия плотности в пределах одной опухоли варьировали от 5 до 54 усл. ед. (данные различия были более выражены при грибовидной форме УМ). Различия в акустической плотности УМ и МХ можно объяснить особенностями гистологического строения этих опухолей: наличием солидных эпителиальных включений и широких тяжей интерстициальной ткани при МХ, особенностями их васкуляризации и т. д. [6, 17, 26].

В режиме ЦДК с помощью визуализации цветовых картограмм (ЦК) потоков в проекции очага оценивали состояние кровообращения опухоли. По степени и плотности распределения ЦК потоков в очаге все опухоли условно были распределены на аваскулярные, гиповаскулярные и гиперваскулярные (табл. 2). МХ в большинстве случаев (36 глаз, 90 %) были эхографически васкулярны (проминенция опухоли от 1,6 до 8,2 мм). Гиповаскулярными оказались МХ в 12 глазах (проминенция — от 1,6 до 5,2 мм), гиперваскулярными — в 24 (проминенция от 2,0 до

Таблица 2. Распределение опухолей с учетом типа васкуляризации и проминенции

Эхографический тип васкуляризации опухоли	МХ		УМ	
	количество глаз (%)	размеры опухоли, мм*	количество глаз (%)	размеры опухоли, мм*
Аваскулярный	4 (10)	1,23 ± 0,43	–	–
Гиповаскулярный	12 (30)	2,84 ± 1,39	18 (60)	4,65 ± 2,02
Гиперваскулярный	24 (60)	4,23 ± 2,00	12 (40)	3,34 ± 1,29

Примечание. * — среднее значение проминенции опухоли ± стандартное отклонение.

Таблица 3. Распределение цветовых картограмм потоков внутриопухолевых сосудов в МХ и в УМ

Преимущественная локализация сосудов	Количество глаз (%)	
	МХ	УМ
У основания опухоли	1 (2,7)	12 (40)
Ближе к верхушке опухоли	15 (41,7)	2 (6)
Равномерное распределение сосудов по всей опухоли	18 (50)	5 (17)
По краям опухоли	2 (5,6)	11 (37)
Всего	36 (100)	30 (100)

8,2 мм). Таким образом, в большинстве случаев МХ были эхографически гиперваскулярными. При сопоставлении размеров МХ с типом ее васкуляризации оказалось, что гиперваскулярные опухоли имели значимо большую проминенцию, чем гиповаскулярные ($p \le 0,01$), при этом не удалось выявить аналогичной связи с диаметром основания опухоли ($p > 0,05$). Можно высказать мнение, что проминенция МХ оказывает влияние на степень выраженности ее васкуляризации. Не исключено, что на выраженность васкуляризации влияет и гистологическое строение первичного очага, а также степень дифференцировки его клеточных структур. Эхографически аваскулярными (отсутствие цветовых картограмм потоков в ткани опухоли) оказались МХ в 4 глазах (при проминенции опухоли 0,8; 1,0; 1,3; 1,8 мм). Отсутствие собственной васкуляризации опухоли может быть сопряжено с малым диаметром просвета сосудистых структур опухоли и низким кровотоком в них (менее 1 см/с), детекция которых лежит за пределами разрешающей способности методики исследования. В случае отсутствия ЦК потоков в МХ мы выявляли наслоение цветовых допплеровских сигналов от ретинальных сосудов и подлежащей сосудистой оболочки.

Во всех случаях УМ оказались эхографически васкулярными (табл. 2). При этом множественные ЦК потоков (гиперваскулярный тип кровоснабжения) выявлены в 12 глазах, единичные (гиповаскулярный тип кровоснабжения) — в 18 глазах. Средние показатели проминенции УМ с гипо- и гиперваскулярным характером кровоснабжения составили 4,65 ± 2,02 и 3,34 ± 1,29 мм соответственно. Сравнивая размеры УМ со степенью выраженности ее васкуляризации, мы не выявили зависимости, аналогичной таковой при МХ. Наоборот, гиперваскулярные УМ продемонстрировали значимо меньшие размеры, чем гиповаскулярные ($p \le 0,05$). В настоящее время однозначного объяснения данного факта нет, а имеющиеся в литературе данные весьма противоречивы [7].

Нами впервые были показаны различия в распределении сосудов в МХ и УМ. В большинстве случаев в МХ и УМ распределение ЦК по площади и толщине образования было неравномерным — 93,9 и 76,7 % соответственно. В зависимости от характера ЦК потоков в режиме ЦДК было выделено несколько типов преимущественного распределения сосудов в МХ и в УМ: у основания опухоли, ближе к верхушке опухоли, по краям опухоли и равномерное распределение по всей толщине опухоли (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что для МХ более характерным явилось равномерное распределение сосудов по всей опухоли и ближе к верхушке опухоли, тогда как в УМ максимальная плотность ЦК потоков внутриопухолевых сосудов наиболее часто наблюдалась у основания опухоли и по ее краям ($p \le 0,01$) (рис. 3, А, Б). Возможно, такое своеобразное перераспределение сосудов в ткани МХ и УМ объясняется особенностями роста данной конкретной опухоли. Есть основание предположить, что преимущественная концентрация сосудов в той или иной зоне опухоли соответствует участкам ее активного роста [7]. Так, например, при краевом типе васкуляризации опухоли речь может идти о неоднотипности васкуляризации двух различных по функциональной активности краев УМ — «крутом» (более стабильном) и «пологом» (прогрессирующем) краях образования, когда имеется так называемый скрытый рост опухоли в хориоидее, не определяемый клинически. Можно предположить, что происходит усиленный приток крови к ее более активному краю. Преимущественная локализация относительно крупных сосудов в зоне основания очага при УМ и более поверхностное их распределение при МХ может быть связано с особенностями начала роста этих опухолей в пределах сосудистой оболочки глаза. Известно, что УМ начинает развиваться в слое крупных хориоидальных сосудов (ближе к склере), в то время как МХ — в слое хориокапилляров (ближе к сетчатке).

При исследовании в спектральном допплеровском режиме оценивали количественные параметры кровотока в новообразованных сосудах опухоли. Результаты измерений линейных скоростей и расчетов индексов периферического сопротивления кровотока в собственных сосудах МХ и УМ пред-

Рис. 3. Цветовое допплеровское кодирование УМ (А) и МХ (Б).

Таблица 4. Средние значения допплеровских характеристик кровотока в сосудах МХ и УМ

Допплеровские характеристики кровотока	Vps, см/с	Ved, см/с	TAMX, см/с	RI	PI	S/D
	среднее значение ± стандартное отклонение (максимальное значение — минимальное значение)					
МХ	9,60 ± 2,56 (14,40–5,62)	2,76 ± 1,60 (6,49–0,00)	4,61 ± 1,52 (7,01–1,44)	0,69 ± 0,20 (1,00–0,30)	1,68 ± 1,03 (4,89–0,42)	4,14 ± 2,97 (13,00–0,00)
УМ	8,95 ± 4,93 (25,40–2,79)	1,85 ± 1,28 (3,84–0,00)	3,93 ± 2,22 (11,13–1,45)	0,85 ± 0,17 (1,25–0,59)	1,82 ± 0,62 (2,90–0,93)	3,33 ± 2,03 (7,84–0,00)
Значимость критерия Стьюдента (p)*	0,53	0,03	0,24	0,004	0,61	0,27

Примечание. * — достоверными считались результаты при $p \leq 0,05$.

ставлены в таблице 4.

Оценка допплеровских характеристик кровотока в собственных сосудах УМ и МХ (табл. 4) позволяет констатировать, что сравниваемые опухоли отличаются по гемодинамическим показателям. Эти различия заключаются в более высоких значениях линейных скоростных показателей кровотока (значимо для V_{ed}) и более низких индексах, отражающих периферическое сопротивление (значимо для RI) при МХ в сравнении с таковыми при УМ. Данный факт следует признать одним из основных дифференциально-диагностических гемодинамических критериев изучаемых опухолей при исследовании с использованием высокочастотного дуплексного сканирования. Относительно более низкие индексы периферического сопротивления (статистически значимо для RI) в собственных сосудах МХ скорее всего сопряжены с особенностями строения сосудистой стенки новообразованных сосудов. Известно, что собственные сосуды в злокачественной опухоли отличаются по своему морфологическому строению от таковых в здоровых тканях, что заключается в недоразвитии всех слоев стенки, особенно мышечного и адвентиции [27, 28]. С другой стороны, данное явление может быть объяснено неравномерным калибром опухолевых сосудов, по ходу которых встречаются участки патологической дилятации и патологического сужения [29, 30]. Именно с этой точки зрения могут быть объяснены и относительно более высокие индексы периферического сопротивления в сосудах УМ, что косвенно может свидетельствовать о более зрелой и «полноценной» сосудистой стенке в сравнении с таковыми в МХ. В основе последней гипотезы могут лежать более быстрые темпы роста МХ в сравнении с УМ, при которых ее собственная сосудистая сеть не успевает развиваться адекватно клеточному росту, неизбежно приводя к формированию незрелых и недифференцированных сосудистых структур.

Результаты измерений линейных скоростей кровотока и расчетов индексов периферического сопротивления кровотока в магистральных сосудах глаза (ЦАС, ЦВС и ГА) при МХ и УМ представлены в таблицах 5 и 6.

Анализ допплеровских характеристик кровотока в магистральных сосудах глаза позволил выявить незначительное уменьшение линейных скоростных показателей в сосудах артериального типа (ЦАС, ГА) на стороне поражения по сравнению с контралатеральной здоровой стороной, как при МХ, так и при УМ, однако данные различия были статистически незначимыми ($p > 0,05$), в связи с чем можно говорить лишь о тенденции к снижению гемодинамики в этих сосудах. Кроме того, в нашем исследовании превалировали опухоли малых и средних размеров, при которых

Таблица 5. Допплеровские характеристики кровотока в магистральных сосудах глаза при МХ

Сосуд	Локализация	Vps*, см/с	Ved**, см/с	TAMX, см/с	RI	PI	S/D
		среднее значение ± стандартное отклонение (максимальное значение — минимальное значение)					
ЦАС	Сторона опухоли	10,65 ± 3,89 (19,14–6,34)	3,04 ± 2,79 (12,45–0,00)	5,04 ± 2,57 (11,24–2,15)	0,72 ± 0,20 (1,00–0,16)	1,60 ± 0,84 (3,35–0,22)	3,68 ± 2,73 (13,00–0,00)
	Интактный глаз	12,71 ± 3,04 (17,04–7,89)	3,28 ± 1,54 (5,79–1,36)	5,91 ± 1,78 (8,91–3,32)	0,77 ± 0,12 (0,99–0,59)	1,66 ± 0,47 (2,26–0,95)	4,57 ± 2,28 (10,25–2,46)
ГА	Сторона опухоли	33,69 ± 6,62 (44,42–23,05)	9,10 ± 3,44 (14,92–2,31)	16,32 ± 5,05 (24,51–8,07)	0,73 ± 0,08 (0,91–0,60)	1,67 ± 0,52 (2,79–0,98)	4,27 ± 2,03 (10,71–2,51)
	Интактный глаз	35,87 ± 7,99 (47,94–25,38)	8,78 ± 2,81 (12,91–4,49)	17,57 ± 3,53 (20,92–10,89)	0,76 ± 0,05 (0,82–0,68)	1,59 ± 0,30 (1,92–1,22)	4,27 ± 0,82 (5,65–3,13)
ЦВС	Сторона опухоли	7,19 ± 2,83 (14,62–3,65)	3,74 ± 0,83 (5,39–2,44)				
	Интактный глаз	6,09 ± 2,13 (9,90–4,09)	3,69 ± 1,69 (7,00–1,62)				

Примечание. * — для ЦВС — максимальная скорость кровотока за сердечный цикл; ** — для ЦВС — минимальная скорость кровотока за сердечный цикл; p > 0,05.

Таблица 6. Допплеровские характеристики кровотока в магистральных сосудах глаза при УМ

Сосуд	Локализация	Vps*, см/с	Ved**, см/с	TAMX, см/с	RI	PI	S/D
		среднее значение ± стандартное отклонение (максимальное значение — минимальное значение)					
ЦАС	Сторона опухоли	8,75 ± 1,90 (13,20–5,30)	1,46 ± 1,22 (3,71–0,00)	4,06 ± 1,44 (6,43–1,26)	0,84 ± 0,14 (1,00–0,57)	2,10 ± 1,12 (5,44–0,90)	2,60 ± 2,14 (5,75–0,00)
	Интактный глаз	10,61 ± 3,59 (19,79–6,62)	1,44 ± 1,82 (6,15–0,00)	4,87 ± 2,43 (11,17–2,16)	0,90 ± 0,12 (1,00–0,69)	2,21 ± 0,88 (3,93–1,22)	2,51 ± 2,82 (8,17–0,00)
ГА	Сторона опухоли	30,37 ± 7,20 (42,75–18,07)	7,61 ± 3,59 (15,83–2,52)	15,34 ± 5,49 (28,83–7,74)	0,75 ± 0,10 (0,92–0,54)	1,62 ± 0,50 (2,60–0,79)	4,85 ± 2,50 (12,30–2,16)
	Интактный глаз	31,58 ± 7,71 (41,95–19,37)	8,37 ± 3,02 (11,56–2,73)	16,14 ± 4,90 (23,25–8,59)	0,74 ± 0,07 (0,89–0,63)	1,51 ± 0,40 (2,55–1,07)	4,22 ± 1,72 (9,15–2,67)
ЦВС	Сторона опухоли	6,30 ± 2,34 (13,02–3,25)	3,86 ± 1,19 (6,82–2,09)				
	Интактный глаз	6,75 ± 2,29 (10,15–3,13)	4,18 ± 1,25 (6,65–2,39)				

Примечание. * — для ЦВС — максимальная скорость кровотока за сердечный цикл; ** — для ЦВС — минимальная скорость кровотока за сердечный цикл; p > 0,05.

гемодинамика в магистральных сосудах глаза страдает не так существенно, как при опухолях больших размеров [31].

На основании полученных результатов сформулированы следующие **ВЫВОДЫ.**

В режиме двумерной серошкальной эхографии основными дифференциально-диагностическими критериями МХ и УМ явились: более низкий показатель h/d для МХ (0,21 ± 0,1) по сравнению с таковым при УМ (0,36 ± 0,14) (p ≤ 0,01); наиболее частое выявление куполообразной формы при УМ (23 глаза), а при МХ — неправильной (19 глаз) и стелющейся (16 глаз); более высокие денситометрические показатели при МХ (103,4 ± 18,0 усл. ед.), чем при УМ (85,6 ± 29,3 усл. ед.) (p < 0,01).

В режиме ЦДК для МХ характерным явилось равномерное распределение сосудов по всей опухоли и ближе к ее верхушке, тогда как в УМ максимальная плотность ЦК потоков внутриопухолевых сосудов наиболее часто наблюдалась у основания опухоли и по ее краям (p ≤ 0,01).

Скоростные и спектральные характеристики кровотока в собственных сосудах исследуемых опухолей различались, что заключалось в более высоких значениях конечной диастолической скорости кровотока и более низких индексах, отражающих периферическое сопротивление (значимо для RI) при МХ в сравнении с таковыми при УМ.

Гемодинамические показатели в магистральных сосудах глаза как при МХ, так и при УМ демонстрировали тенденцию к снижению линейных скоростных показателей кровотока в сосудах артериального типа (ЦАС, ГА) на стороне поражения по сравнению с контралатеральной здоровой стороной.

Таким образом, на основании полученных результатов можно заключить, что комплексная высокоразрешающая ультрасонография глаза подтверждает свою лидирующую позицию в инструментальной диагностике внутриглазных опухолей как высокоинформативный и неинвазивный метод обследования. Представленные эхографические особенности могут служить дифференциально-диагностическими критериями в комплексной диагностике МХ и УМ в затруднительных случаях, что позволит определить объем и характер лечебных мероприятий.

Литература

1. *Бровкина А.Ф.* Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002: 255–307.
2. *Гришина Е.Е.* Метастатическое поражение органа зрения. Клиническая офтальмология. 2001; 1: 15–7.
3. *Shields C.L., Shields J.A., Gross N.E., Schwartz G.P. Lally S.E.* Survey of 520 eyes with uveal metastases. Ophthalmology. 1997; 104: 1265–76.
4. *Kestelyn P.A., Libbrecht L., Duprez F., Cocquyt V., Van Aken E.* Symptomatic bilateral choroidal metastases from breast cancer as first clinical sign metastatic tumor disease 31 years after diagnoses. Bull. Soc. Belg. Ophthalmol. 2012; 319: 29–33.
5. *Cohen V.M.L.* Ocular metastases. Eye. 2013; 27: 137–41.
6. *Фридман Ф.Е., Фишкин Ю.Г., Бровкина А.Ф.* Ультразвуковая диагностика внутриглазных опухолей. Методические рекомендации. Москва; 1996.
7. *Амирян А.Г., Бровкина А.Ф., Лелюк В.Г.* Ангиоархитектоника увеальных меланом. Офтальмология. 2005; 2 (1): 37–40.
8. *Амирян А.Г., Саакян С.В.* Комплексная ультразвуковая диагностика гемангиом хориоидеи. В кн.: Медицинская визуализация. Специальный выпуск: Материалы IV Всерос. национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2010». Москва; 2010: 21.
9. *Амирян А.Г., Бровкина А.Ф., Лелюк В.Г.* Характер васкуляризации грибовидных увеальных меланом. Офтальмология. 2005; 2(2): 29–33.
10. *Бровкина А.Ф., Амирян А.Г., Лелюк В.Г.* Особенности кровоснабжения отграниченных гемангиом хориоидеи. Клиническая офтальмология. 2003;4(4): 165–7.
11. *Бровкина А.Ф., Амирян А.Г., Лелюк В.Г.* Роль высокочастотного дуплексного сканирования в дифференциальной диагностике увеальных меланом и отграниченных гемангиом хориоидеи. Вестник офтальмологии. 2005; 6: 3–5.
12. *Лелюк В.Г., Бровкина А.Ф., Амирян А.Г. и др.* Применение высокочастотного дуплексного сканирования в диагностике отграниченных гемангиом хориоидеи. Эхография. 2004; 5(2): 114–28.
13. *Катькова Е.А.* Сосудистые и метастатические опухоли увеальной оболочки глаза: ультразвуковые характеристики. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2003; 3: 96–101.
14. *Катькова Е.А.* Ультразвуковая диагностика объемных процессов органа зрения. Практическое руководство. Москва: ООО «Фирма СТРОМ»; 2011.
15. *Харлап С.И., Лихванцева В.Г., Ручко Т.А.* Дифференциальная диагностика опухолей хориоидеи на основе пространственного ультразвукового анализа их ангиоархитектоники. Вестник офтальмологии. 2007; 123(2): 3–9.
16. *Sobottka B., Kreissig I.* Ultrasonography of metastases and melanomas of the choroid. Curr. Opin. Ophthalmol. 1999; 10(3): 164–7.
17. *Sobottka B., Schlote T., Krumpaszky H.G., Kreissig I.* Choroidal metastases and choroidal melanomas: comparison of ultrasonographic findings. Br. J. Ophthalmol. 1998; 82: 159–61.
18. *Пачес А.И., Бровкина А.Ф., Зиангирова Г.Г.* Клиническая онкология органа зрения. Москва: Медицина; 1980.
19. *Berges O., Ceraral L., Sterkers M., et al.* Collar-button choroidal melanoma. Anatomo-radiologic correlation. J. Neuroradiol. 1994; 21(1): 50–5.
20. *Spraul C.W., Kim D., Fineberg E., et al.* Mushroom-shaped choroidal hemangioma. Am. J. Ophthalmol. 1996; 122: 434–6.
21. *Robertson D.M., Campbell J.R., Salomao D.R.* Mushroom-shaped choroidal melanocytoma mimicking malignant melanoma. Arch. Ophthalmol. 2002; 120: 82–5.
22. *Coleman D.G., Abramson D., Jack R.R.* Ultrasonic diagnosis of tumors of the choroids. Arch. Ophthalmol. 1974; 9(5): 344–54.
23. *Hilborn M.D., Munk P.L., Lin D.T.C., Vellet A.D., Poon P.Y.* Sonography of ocular choroidal melanomas. AJR. 1993; 161: 1253–7.
24. *Амирян А.Г., Саакян С.В.* Экскавация хориоидеи как диагностический признак увеальных меланом. В кн.: Современные методы диагностики в офтальмологии. Анатомо-физиологические основы патологии органа зрения. Федоровские чтения: Материалы конф. Москва; 2006: 305–6.
25. *vGool C.A.M., Thijssen J.M., Verbeek A.M.* B-mode echography of choroidal melanoma; echographic and histological aspects of choroidal excavation. Int. Ophthalmol. 1991; 15: 327–34.
26. *Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Кружкова Г.В.* Ультразвуковой денситометрический анализ структуры увеальной меланомы. Российский офтальмологический журнал. 2012; 5(2): 45–8.
27. *Lassau N., Paturel-Asselin C., Guinebretiere J.M., et al.* New hemodynamic approach to angiogenesis: color and pulsed Doppler ultrasonography. Invest. Radiol. 1999; 34(3): 194–8.
28. *Radnot M., Antal M.* Vessels of intraocular malignant melanomas. Am. J. Ophthalmol. 1979; 88; 3(1): 472–8.
29. *Folberg R., Chen X., Boldt H.C. et al.* Microcirculation patterns other than loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas. Ophthalmology. 2001; 108(5): 996–1001.
30. *Mehaffly M.G., Gardner l.M., Folberg R.* Distribution of prognostically important vascular patterns across multiple levels in ciliary body and choroidal melanomas. Am. J. Ophthalmol. 1998; 126(3): 373–8.
31. *Амирян А.Г., Карпочев М.В., Лелюк С.Э., Лелюк В.Г.* Изменения кровообращения в магистральных сосудах глаза при увеальной меланоме. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2004; 2: 113–8.

Differential diagnostic criteria of uveal melanoma and choroidal metastases according to complex high frequency ultrasonography

V.V. Neroev, S.V. Saakyan, A.G. Amiryan, Ya.V. Parmon, G.V. Kruzhkova

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

The paper discusses the importance of high-frequency ultrasonography in the complex diagnosis of uveal melanomas (UM) and choroidal metastases (CM). A total of 31 patients (40 eyes) with CM, 25 women and 6 men aged 28 to 58 and 30 patients with UM (23 women and 7 men aged 26 to 75 were examined. All tumors were postequatorially localized. Complex high-frequency ultrasonography was performed on an ultrasound system, Voluson® 730Pro (GE Healthcare, Austria) using a linear probe with the frequency of 10-16 MHz. The tumor size, the echographic form, the state of eye shells, densitometry characteristics of the tumor, vascularization type and hemodynamic characteristics of the eye vessels were evaluated. UM thickness (h) ranged from 1.6 to 9.7 mm (4.1 ± 1.9 mm), CM – from 0.8 to 8.2 mm (3.5 ± 2.0 mm). The basal diameter (d) of UM was 5.8 to 21.5 mm

(11.6 ± 4.0 mm) and that of CM was 4.0 to 24.0 mm (15.7 ± 4.5 mm). The h/d ratio value in CM (0.21 ± 0.1) proved to be lower than that of UM (0.36 ± 0.14) (p≤0.01). The most common form of UM was domelike (23 eyes out of 30) whereas for CM the form was irregular (19 eyes out of 40) or creeping (16 eyes out of 40). Choroidal excavation was revealed in 22 of 30 patients (73.3%) with UM, and in no patients with CM. Echographically, retinal detachment was diagnosed more frequently in CM than in UM (p≤0,01). The average acoustic density values were significantly higher in CM (103.4 ± 18.0 conv. units) in comparison to those in UM (85.6 ± 29.3) (p < 0.01). For CM, a more uniform distribution of vessels throughout the tumor and close to its top was more typical, whereas in UM the maximum density of colour flow cartograms of intratumoral vessels were most commonly observed in the base of the tumor and along its edges (p ≤ 0.01). Hemodynamic differences in the tumor's own vessels amounted to higher linear blood flow velocity (significant for Ved) and lower peripheral resistance indices (significant for RI) in CM as compared to those in UM. The analysis of Doppler blood flow characteristics in eye vessels revealed a tendency to reduction of the linear blood flow velocity in arterial vessels (CRA, OA) on the lesion side as compared to the contralateral healthy side, both in CM and in UM. Complex high-resolution ultrasonography of the eye confirms its leading position in instrumental diagnosis of intraocular tumors as an informative and noninvasive examination method. The revealed sonographic features can be used as differential diagnostic criteria in the complex diagnostics of CM and UM in difficult cases which will help determine the volume and type of therapeutic measures.

Keywords: uveal melanoma, choroidal metastatic tumors, diagnosis, differential diagnosis, high-frequency ultrasonography, color Doppler Imaging, hemodynamics

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 5–13:

References

1. *Brovkina A.F.* Ocular Oncology. Moscow; 2002: 255–307 (in Russian).
2. *Grishina E.E.* Metastatic lesions of the eye. Klinicheskaya oftalmologia. 2001; 1: 15–17 (in Russian).
3. *Shields C.L., Shields J.A., Gross N.E., Schwartz G.P., Lally S.E.* Survey of 520 eyes with uveal metastases. Ophthalmology. 1997; 104: 1265–76.
4. *Kestelyn P.A., Libbrecht L., Duprez F., Cocquyt V., Van Aken E.* Symptomatic bilateral choroidal metastases from breast cancer as first clinical sign metastatic tumor disease 31 years after diagnoses. Bull. Soc. Belg. Ophthalmol. 2012; 319: 29–33.
5. *Cohen V.M.L.* Ocular metastases. Eye. 2013; 27: 137–41.
6. *Fridman F.E., Fishkin Y.G., Brovkina A.F.* Ultrasound diagnosis of intraocular tumors. Guidelines. Moscow; 1996 (in Russian).
7. *Amiryan A.G., Brovkina A.F., Lelyuk V.G.* Uveal melanomas angioarchitectonics. Oftalmologia. 2005; 2(1): 37–40 (in Russian).
8. *Amiryan A.G., Saakyan S.V.* Complex ultrasound diagnosis of choroidal hemangiomas. In: Medical imaging. Special Issue: Materials of the IV All-Russian National Congress. Moscow. 2010 (in Russian).
9. *Amiryan A.G., Brovkina A.F., Lelyuk V.G.* Character of mushroom-shaped uveal melanomas vascularization. Oftalmologia. 2005; 2(2): 29–33 (in Russian).
10. *Brovkina A.F., Amiryan A.G., Lelyuk V.G.* Features of circumscribed choroidal hemangiomas vascularization. Klinicheskaya oftalmologia. 2003; 4(4): 165–7 (in Russian).
11. *Brovkina A.F., Amiryan A.G., Lelyuk V.G.* The role of high-frequency duplex scanning in the differential diagnosis of uveal melanoma and choroidal hemangiomas. Vestnik oftalmologii. 2005; 6: 3–5 (in Russian).
12. *Lelyuk V.G., Brovkina A.F., Amiryan A.G., et al.* The use of high-frequency duplex scanning in the diagnosis of choroidal hemangiomas. Echografiya. 2004; 5(2): 114–28 (in Russia).
13. *Katkova E.A.* Vascular and metastatic tumors of the uveal layer of the eye. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika. 2003; 3: 96–101 (in Russian).
14. *Katkova E.A.* Ultrasound diagnostic of eye volume processes. Practical guide. Moscow; 2011 (in Russian).
15. *Kharlap S.I., Likhvantseva V.G., Ruchko T.A.* Intraocular tumors differential diagnosis with use of dimensional ultrasound analysis of its angioarchitectonics. Vestnik oftalmologii. 2007; 123(2): 3–9 (in Russian).
16. *Sobottka B., Kreissig I.* Ultrasonography of metastases and melanomas of the choroid. Curr. Opin. Ophthalmol. 1999; 10(3): 164–7.
17. *Sobottka B., Schlote T., Krumpaszky H.G., Kreissig I.* Choroidal metastases and choroidal melanomas: comparison of ultrasonographic findings. Br. J. Ophthalmol. 1998; 82: 159–61.
18. *Paches A.I., Brovkina A.F., Ziangirova G.G.* Clinical Oncology of eye. Moscow: Meditsina, 1980 (in Russian).
19. *Berges O., Ceraral L., Sterkers M., et al.* Collar-button choroidal melanoma. Anatomic and radiologic correlation. J. Neuroradiol. 1994; 21(1): 50–5.
20. *Spraul C.W., Kim D., Fineberg E., et al.* Mushroom-shaped choroidal hemangioma. Am. J. Ophthalmol. 1996; 122: 434–6.
21. *Robertson D.M., Campbell J.R., Salomao D.R.* Mushroom-shaped choroidal melanocytoma mimicking malignant melanoma. Arch. Ophthalmol. 2002; 120: 82–5.
22. *Coleman D.G., Abramson D., Jack R.R.* Ultrasonic diagnosis of tumours of the choroids. Arch. Ophthalmol. 1974; 91(5): 344–54.
23. *Hilborn M.D., Munk P.L., Lin D.T.C., Vellet A.D., Poon P.Y.* Sonography of ocular choroidal melanomas. AJR. 1993; 161: 1253–7.
24. *Amiryan A.G., Saakyan S.V.* Choroidal excavation as a diagnostic sign of uveal melanomas. In: "Modern diagnostic methods in ophthalmology. Anatomic - physiological basis of pathology of the vision". Moscow; 2006: 305–6 (in Russian).
25. *vGool C.A.M., Thijssen J.M., Verbeek A.M.* B-mode echography of choroidal melanoma; echographic and histological aspects of choroidal excavation. Int. Ophthalmol. 1991; 15: 327–34.
26. *Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryan A.G., Kruzkova G.V.* Ultrasonic densitometry analysis of the structure of uveal melanoma. Russian Ophthalmological Journal. 2012; 5(2): 45–8 (in Russian).
27. *Lassau N., Paturel-Asselin C., Guinebretiere J.M. et al.* New hemodynamic approach to angiogenesis: color and pulsed Doppler ultrasonography. Invest. Radiol. 1999; 34(3): 194–8.
28. *Radnot M., Antal M.* Vessels of intraocular malignant melanomas. Am. J. Ophthalmol. 1979; 88; 3(1): 472–8.
29. *Folberg R., Chen X., Boldt H.C. et al.* Microcirculation patterns other than loops and networks in choroidal and ciliary body melanomas. Ophthalmology. 2001; 108(5): 996–1001.
30. *Mehaffly M.G., Gardner l.M., Folberg R.* Distribution of prognostically important vascular patterns across multiple levels in ciliary body and choroidal melanomas. Am. J. Ophthalmol. 1998; 126(3): 373–8.
31. *Amiryan A.G., Karpochev M.V., Lelyuk S.E., Lelyuk V.G.* Changes in blood flow in the eye main vessels in uveal melanoma. Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika. 2004; 2: 113–8 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
amiryan@yandex.ru

Инновационные разработки технических средств для протонной терапии внутриглазных новообразований. Часть I

Ю.И. Бородин[1], В.В. Вальский[1], И.Н. Ерохин[2], И.Н. Канчели[2], М.Ф. Ломанов[2], В.И. Люлевич[2], Д.Г. Орлов[2], С.В. Саакян[1], В.С. Хорошков[2], А.Н. Черных[2]

[1] ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
[2] ФГБУ ГНЦ РФ «Институт теоретической и экспериментальной физики» НИЦ «Курчатовский институт», Москва

Представлены различные аспекты разработки специальной лучевой установки для протонной терапии внутриглазных злокачественных новообразований. Установка должна быть оборудована позиционером с системой позиционирования глаза на пучке протонов, отслеживающей положение глаза во время облучения для остановки отпуска дозы при смещении глаза, а также системой дозно-анатомического планирования облучения внутриглазных злокачественных новообразований. Статья разделена на две части. В первой части рассматривается ряд недостатков существующих систем планирования и топометрии, которые приводят к увеличению погрешностей при подготовке плана облучения и при позиционировании мишени. Представлены результаты разработки программных компонентов для трехмерной визуализации зоны интереса, которые впоследствии могут быть использованы для создания усовершенствованной системы планирования. Предлагается обоснование выбора инструмента для трехмерной визуализации.

Ключевые слова: анатомическая модель глаза, протонная терапия, лучевая установка, дозно-анатомическое планирование, увеальная меланома.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 14–20

Лечение внутриглазных новообразований является признанной областью эффективного применения протонной лучевой терапии (ПЛТ). Особенности взаимодействия протонов с веществом позволяют четко ограничить облучаемый объем областью, занимаемой самой опухолью, добиваться локального контроля опухоли (ЛКО) в более чем 90 % случаев, кардинально снижая лучевое воздействие на окружающие опухоль здоровые ткани и, соответственно, частоту и тяжесть постлучевых реакций.

ПЛТ увеальной меланомы и других злокачественных новообразований глаза (ЗНГ) с 1975 г. производится Московским НИИ глазных болезней им. Гельмгольца (МНИИ ГБ) при физико-техническом сопровождении специалистов Института теоретической и экспериментальной физики (ИТЭФ) [1, 2]. Эти исследования были начаты еще в 1975 г., почти одновременно с Гарвардской лабораторией в США [3], а с 2006 г. для них использовалась программа планирования облучения EyePlan ver.3.01 [4, 5].

Существующие системы планирования используют различные модели глаза. Упрощенные модели глаза статического характера, на которых основываются современные системы планирования с погрешностью 1–3 мм, подробно анализировались в предыдущей публикации [6]. При высокой точности рентгеновского позиционирования опухоли на оси пучка (0,1–0,3 мм) отсутствие учета особенностей глаза как особо подвижного органа, ручной ввод основания опухоли, плохая конструкция кресла, не позволяющая усадить пациента точно в соответствии с планом облучения, система лазерного позиционирования, недостаточно точная и требующая длительного времени, также приводят к значительному увеличению погрешности облучения.

Комплекс возникающих задач требует объединения усилий физиков, математиков и, конечно,

© Ю.И. Бородин, В.В. Вальский, И.Н. Ерохин и др.
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
ФГБУ ГНЦ РФ «Институт теоретической и экспериментальной физики» НИЦ «Курчатовский институт», Москва

врачей-офтальмологов, имеющих долговременный опыт практической работы на прототипе разрабатываемой лучевой установки.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ работы. Процесс лучевой терапии включает в себя следующие этапы: клиническую диагностику, предлучевую топометрию, дозно-анатомическое планирование, симуляцию облучения, позиционирование перед облучением, непосредственно облучение. В МНИИ ГБ и ИТЭФ развивается программа разработки лучевых установок нового поколения. Частично отдельные пункты этой работы уже обсуждались авторами [7–10]. Настоящая статья представляет новые результаты в развитии системы дозно-анатомического планирования и системы позиционирования лучевой установки (ЛУ). Основные характеристики обеих систем — достаточная точность, учет индивидуальных особенностей глаза пациента и т. д. — должны быть скоординированными.

Представляемая работа из-за значительного объема материала поделена на две части. В данной статье освещаются вопросы топометрии глаза и мишени облучения — опухоли, располагающейся внутри глаза, и рассматриваются пути решения существующих проблем с помощью создания оптимальной модели глаза и системы дозно-анатомического планирования протонного облучения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рассмотрим отдельные проблемы топометрии и дозно-анатомического планирования с предлагаемыми решениями.

Инновации топометрии

Улучшение качества планирования облучения с учетом анатомии глаза. В качестве первой задачи, по нашему мнению, для выполнения рекомендаций ICRU-78 [11] при облучении опухолей глаза следует обратить внимание на уточнение величин, характеризующих анатомию этого органа, что позволит снизить частоту отдаленных лучевых последствий различного характера.

Уточненная анатомическая модель глаза, изложенная нами в публикациях [6, 10], создана в основном для сферической формы глаза. Однако приведенная там формула для радиуса глаза $R = (L_{узи} + S_0) * 0{,}485$, заимствованная из руководства [4], должна быть поправлена[1]. Радиус сетчатки $R_{сетч}$ следует определять как $R_{сетч} = R - S_0 = 0{,}453\ L_{узи}$ (где $L_{узи}$ — длина передне-задней оси глаза, определяется по ультразвуковому В-скану, S_0 — толщина склеры заднего полюса глаза). По данным публикации [12], от экватора до лимба толщина склеры различается незначительно и составляет $S_1 = 0{,}42 \pm 0{,}15$ мм. Склера утолщается по мере приближения к заднему полюсу, где $S_0 = 0{,}94 \pm 0{,}18$ мм. Заметим, что обычно принимается $S_1 = S_0 = 1{,}5$ мм [13] или 1 мм [14].

В настоящее время понятно, что сферическая модель является грубым приближением к истинной форме глазного яблока, и в ряде программ [13, 14] применяется эллипсоидная модель. В этой модели деформации глаза рассматриваются как симметричные в переднем и заднем направлениях. Однако практика показывает, что задняя полусфера глаза деформируется намного сильнее, чем передняя [15, 16]. На этом основании была предложена овоидная модель [6], в которой передняя полусфера глаза описывается так же, как и в сферической модели. Растяжение/сжатие постэкваториальной части глаза выполняется в соответствии с равномерным изменением масштаба по оси Z.

При замене эллипсоида на овоид меняется положение центра глаза, следовательно, должны быть изменены параметры позиционирования.

Обычно при облучении внутриглазных мишеней используются векорасширители для отвода век из области пучка. Однако не всегда возможно вывести веки полностью из дозового поля. Для построения гистограмм «доза — объем» нужно определить, какая часть объема век попадает в пучок. Для решения этой задачи края век смещаются от их сомкнутого положения. Форма отведения век выбирается врачом и учитывается при построении дозового фронта пучка. По опыту центра в Клаттербридже ССО [13], профиль века строится как трапеция от естественной толщины 0,65 мм до увеличенной в 2–3 раза. Плотность века (дерма и тонкий эпидермис) принимается равной 1,1 г/см^3. Веко в закрытом положении имеет толщину 0,65 мм, но может быть сложено, как кожура апельсина, образуя трапецию от 1 до 2 мм с учетом плотности. При каждой симуляции векорасширитель используется заново, т. е. толщина века будет разной, но ошибка в определении пробега пучка оценивается всего как 0,5 мм.

При малых размерах глаза искажения формы изодоз из-за гетерогенности тканей глаза могут оказаться незначительными по величине. Тогда индивидуальные различия в дозовых распределениях можно определять по упрощенной схеме. Основную массу глаза составляет стекловидное тело с известной плотностью 1,005–1,009 г/см^3 [2]. В соответствии с последними данными, полученными *in vivo* на калиброванных томографах, мы принимаем среднюю плотность глаза, равной 1,05 г/см^3 [13, 14]. Гетерогенность дает поправку до 0,1 мм на плотность пересекаемого пучком короткого участка склеры или хрусталика с плотностью 1,10 г/см^3 [13]. Однако на МРТ-изображениях опухоль видна, и ее плотность может оказаться больше стекловидного тела и сравнимой с мозговой тканью, плотность которой около 1,04 г/см^3. Поэтому, в разрабатываемых программах

[1] Данная поправка учитывает, что широко известные параметры схематического глаза Гульстранд усреднял по оптическим измерениям дна глаза, а не на его внешней сфере. Формула для R занижает оценку радиуса глаза иногда на половину толщины склеры.

предусматривается учет гетерогенности. Анатомические поправки позволяют уменьшить ошибки системы дозно-анатомического планирования.

Инновации системы дозно-анатомического планирования

Анатомическая модель глаза и положения опухоли. В отличие от других органов, глаз является практически гомогенной средой, что осложняет непосредственное использование томографических данных для планирования протонной терапии злокачественных новообразований в нем: сложно точно дифференцировать форму отдельных структур. Поэтому применяется аналитическая модель глаза. Нами предложена новая, овоидная модель [6]. Ее параметры рассчитываются по данным клинического протокола, который включает данные топометрии и измерений, проведенных во время операции по подшиванию рентгеноконтрастных скрепок вокруг основания опухоли (расстояния от скрепок до лимба и до опухоли). При позиционировании пациента на установке дополнительно используются данные рентгеновских центраторов. Они позволяют точнее рассчитать овоидную форму модели склеры и координаты центра основания опухоли (в форме эллипса, спроецированного на поверхность овоида), это уменьшает ошибку позиционирования основания до 0,5 мм. Ранее основание опухоли рисовалось вручную.

Визуализация модели глаза. Новая анатомическая модель глаза составляет основу создаваемой программы дозно-анатомического планирования, но для планировщика требуется удобное представление данных, как числовых, так и графических.

Для фокусирования исследования на разработке и реализации новых подходов с возможностью использования современных средств визуализации нами был применен фреймворк (библиотека классов) VTK (The Visualization Toolkit) [17].

На платформе Microsoft.NET (язык C#) нами было написано несколько пробных программ, реализующих отдельные этапы системы планирования (см. ниже):

— усечение визуализируемого объема топометрических данных с сохранением требуемых структур, воксельное представление;

— трехмерная визуализация аналитической модели глаза, каркасная модель;

— совмещение объемных данных и 3D-модели глаза, воксельная и каркасная модели.

Для удобства планирования облучения возможно применение функции *усечения визуализированного объема данных*, которые не нужны планировщику на текущий момент (речь идет именно об отсечении визуализируемого объема данных (рис. 1 и 3), при расчетах дозовых полей данные используются в полном объеме).

Для *визуализации модели глаза* строится каркасная трехмерная модель. На рис. 2 показана визуализация в приближении сферической модели. Отображены: мишень (объемлющая опухоль), хрусталик, скрепки, протонный пучок в аксонометрии и вид со стороны пучка (англ. BEV — Beam's Eye View), проходящего через хрусталик.

Для уточнения параметров модели глаза по данным томограмм необходимо *совмещение объемных томографических данных и каркасной модели*

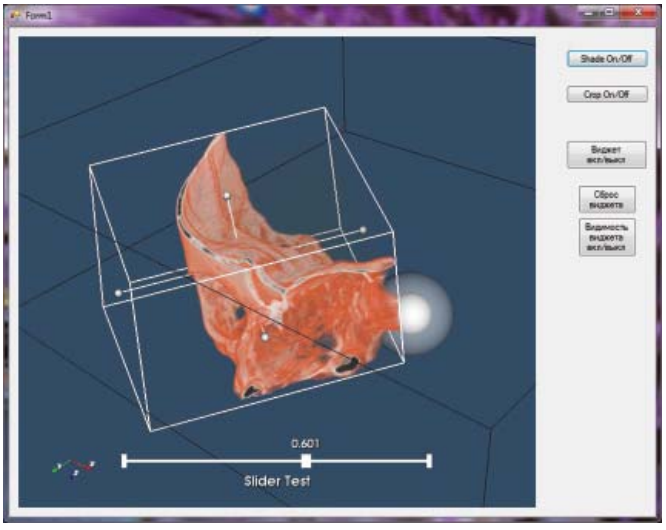


Рис. 1. Окно приложения, отображающее томографические данные, и инструмент (виджет) выбора области интереса.

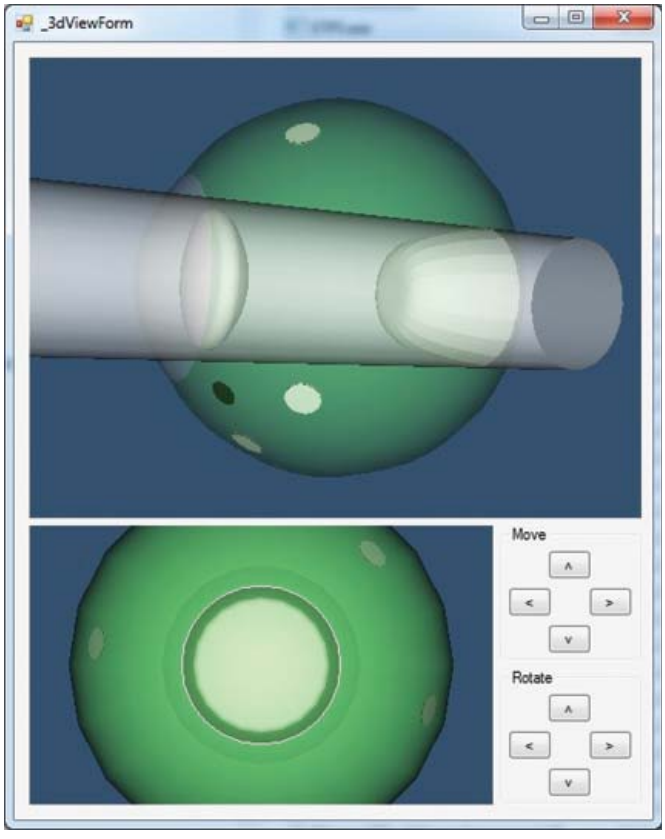


Рис. 2. 3D-изображение пучка, проходящего через глаз (вверху), и вид со стороны пучка (внизу).

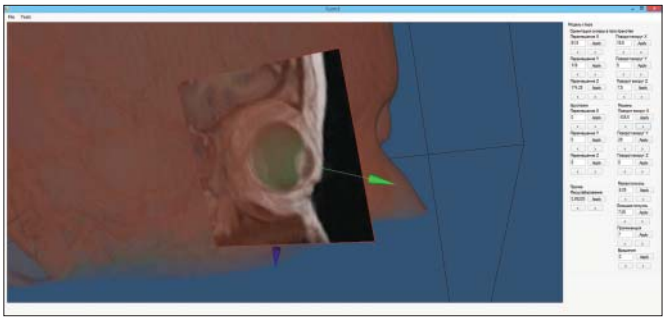


Рис. 3. 3D-визуализация томографического скана.

глаза, что было реализовано нами в следующей программе.

Входными данными для программы являются серия томографических изображений (посрезно) в формате DICOM и клинический протокол, отражающий топометрические данные глаза пациента. Программа позволяет объединить данные томографических срезов в виде объемной реконструкции и совместить с нею данные 3D-модели глаза, рассчитанной по данным протокола врача с целью уточнения данных модели. Используется также планарный виджет — инструмент, позволяющий получать двумерный срез объема данных в произвольном сечении. После совмещения модели глаза с томографическими данными программа позволяет скорректировать параметры модели, контроль производится по двумерным срезам (см. рис. 3). В окне визуализирован томографический скан головы пациента (коричневый цвет), анатомическая модель глаза (зеленый) и плоскость (монохромная), секущая глаз по оси пучка (ось показана стрелкой).

Генерация псевдотомограмм. Для проведения расчета и оценки дозовых распределений для выбранного направления пучка необходимо преобразовать данные аналитической модели к виду, удобному для расчета, — квазитомограммам[2], т. е. провести *вокселизацию каркасной 3D-модели и индексирование полученных объемных данных.*

Исходными данными для вокселизации является каркасная модель, полученная при визуализации аналитической модели глаза. Она включает модель глаза со всеми структурами, в том числе опухолью и скрепками, подшитыми вокруг основания опухоли.

Мы представляем данные в виде массива ячеек — вокселов: кубиков, заполняющих объем, и проводим их индексацию, т. е. приписываем каждому вокселу определенные числа — индексы, отражающие свойства, характеризующие данный элементарный объем — структуру. В результате данные будут приведены к виду квазитомограммы.

Рассмотрим алгоритм, реализующий вокселизацию и индексирование. Каждая структура модели (склера, хрусталик, опухоль и т. д.) подвергается отдельной обработке с объединением полученных данных в конечный массив вокселов. Каркасная модель каждой структуры, рассчитанной по данным аналитической модели глаза, создается отдельно в заданном для вокселизации объеме в том положении, в котором она находится в модели.

Для непосредственной вокселизации используются библиотеки классов VTK (в частности, класса vtkVoxelModeller). После обработки получаем воксельный трехмерный массив для каждой из структур модели глаза. Все массивы имеют одинаковую размерность (разбиение объемлющего структуру объема) и отображают информацию в следующем виде: элементы массива, выбранной плоскости/среза, в которых плоскость пересекается с каркасной 3D-моделью (граница структуры), получают значение «1», во все остальные записывается «0» (рис. 4). Отдельно взятый срез приведен на рис. 5, А.

Итак, на первом этапе мы определили границы вокселизированных объектов. Необходимо также определить вокселы, относящиеся к внутренней области структуры, — произвести индексацию этих областей.

Для решения задачи индексации объемов, полученных от элементарных геометрий[3] модели, применяется так называемый алгоритм заливки замкнутых контуров, анализирующий строки каждого среза полученных массивов данных.

После выполнения алгоритма у нас получается результат, показанный на рис. 5, Б (с выключенной или включенной границей): «залитые» значениями индекса (для каждой структуры свой) объемы элементарных геометрий модели. Каждое число-индекс отображает тип структуры и, следовательно, все свойства, с нею связанные.

На заключительном этапе производится объединение массивов структур в единый массив вокселов

[2] Изображение, аналогичное томограмме, но полученное расчетным способом.

[3] Элементарные геометрии — это отдельные каркасные 3D-модели, представляющие структуры глаза, которым соответствуют воксельные объемы, которые, в свою очередь, требуется заполнить внутри и объединить впоследствии в один объем.

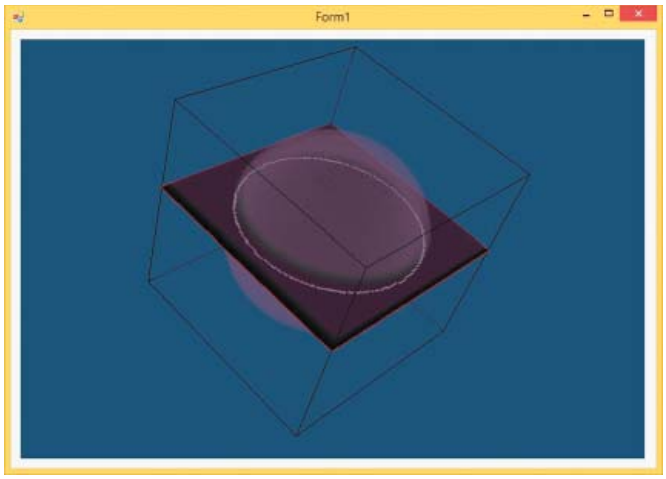


Рис. 4. Результат вокселизации: сечение сферы.

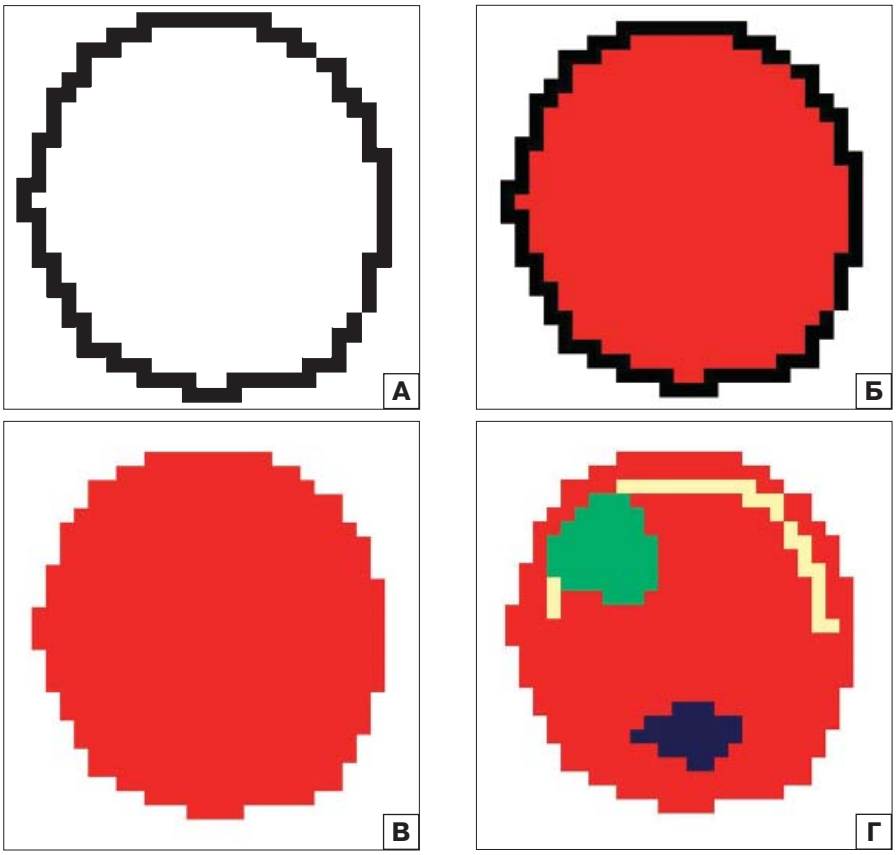


Рис. 5. Пример индексации структур и их границ.

которого и состоит глаз (с поправкой на усредненную плотность тканей глаза).

Для визуализации распределения доз полученный дозовый объем накладывается на вокселизованную и сегментированную модель глаза. В результате поэлементного анализа обоих объемов (массива доз и массива, представляющего модель глаза) можно определить, какая величина дозы попадает в область, занятую теми или иными структурами (определены индексацией), и составить таблицы распределения дозы в объеме для всех проиндексированных структур в массиве, представляющем модель глаза. При этом можно построить изодозные поверхности. Из объединенного объема также возможно посрезное представление данных, в которых на срезы модели глаза накладываются замкнутые кривые равной дозы, представляющие срез дозового объема в данном сечении. По этим данным производится построение гистограмм «доза — объем».

модели с учетом взаимного вложения структур. Срез вокселизованной и индексированной модели показан на рис. 5, В, для наглядности разным индексам присвоен свой цвет.

Алгоритм расчета распределений изодоз[4] *в объеме и на плоскости*. Система клинической дозиметрии в качестве одного из результатов выдает трехмерный объем, содержащий величины доз дозового поля, полученного системой формирования с использованием некоторых индивидуальных средств формирования пучка (рассеивателей, гребенчатых фильтров).

Ось пучка должна проходить через центр мишени. Точка, называемая центром мишени, задается лечащим врачом. Пучок проходит через объем, содержащий вокселизованную и проиндексированную модель глаза. Далее расчет дозовых распределений проводится методом эквивалентной радиационной толщины, т. е. в каждом пикселе среза приписывается определенная потеря энергии (доза). Малые размеры облучаемого органа вносят незначительную погрешность в расчет поглощенной дозы при неучете процессов рассеяния в тканях. А использование дозового поля, измеренного в водном фантоме, учитывает эти процессы для водоэквивалентного вещества, из

Алгоритм расчета апертуры индивидуального (фигурного) коллиматора. Индивидуальный (фигурный) коллиматор ограничивает пучок в плоскости, перпендикулярной оси пучка. Форма фигурного коллиматора должна соответствовать форме проекции определяемой мишени GTV на плоскость, перпендикулярную оси пучка (BEV), с заданным отступом (задается врачом, обычно 2,5 мм [13]). По всей поверхности GTV-мишени равномерно расположены реперные точки. Отступ добавляется ортогонально к поверхности в этих точках. Гладкая поверхность, проходящая через получившиеся точки, заключает в себе так называемую планируемую мишень (PTV). Этот запас задается для учета погрешности планирования, а также систематических и случайных ошибок, которые могут повлечь недооблучение опухоли. Проекция PTV в BEV определяет апертуру фигурного коллиматора.

Толщина индивидуального коллиматора должна превышать (на 20 %) длину пробега протонов в веществе коллиматора для заданной энергии терапевтического пучка.

Алгоритм расчета болюса. Фигурный коллиматор ограничивает зону облучения латерально, для формирования дистальной поверхности дозного поля применяется другое устройство — болюс. Латеральные размеры болюса должны превышать апертуру коллиматора на несколько мм.

[4] Вокселы с приписанной им одинаковой поглощенной дозой, соединенные в объеме, образуют изодозную поверхность, на плоскости — изодозную кривую. Краткое название дозы на изодозной поверхности или изодозной кривой — изодоза.

После получения данных о распределении поглощенной дозы в тканях и зная дистальную поверхность (по направлению распространения пучка) PTV, толщину болюса вдоль данной линии определяют как разность между координатами воксела с заданной изодозой и координатами воксела PTV на той же линии.

Алгоритм расчета стандартного тормозителя. Стандартным тормозителем называется тканеэквивалентный плоский слой, устанавливаемый перпендикулярно оси пучка на оптической скамье в месте, определяемом расчетом конфигурации системы формирования дозового поля.

Толщина стандартного тормозителя равна минимальной толщине болюса вдоль линии расчета, уменьшенной на толщину, определяемую прочностными характеристиками материала болюса. При этом все изодозы перемещаются по направлению входа пучка на толщину стандартного тормозителя. Стандартный тормозитель при небольшой толщине может быть основанием для болюса.

Алгоритм расчета дифференциальных и интегральных гистограмм «доза — объем». Гистограммы «доза — объем» необходимы для оценки распределения доз в опухоли (мишени) и окружающих тканях. Они рассчитываются только после расчета дозовых полей при введении индивидуального коллиматора, стандартного тормозителя и болюса.

Разрабатываемая программа позволяет определить принадлежность каждого воксела с приписанной ему дозой той или иной структуре глаза или мишени.

Для расчета дифференциальной гистограммы «доза — объем» для любой структуры необходимо просуммировать количество вокселов с дозой из данного интервала доз и умножить на объем воксела в мм^3. В данном интервале доз (на оси абсцисс) по оси ординат откладывается полученная величина объема. Для расчета интегральной гистограммы суммирование объемов проводится от максимальной дозы до нуля.

Новые алгоритмы позволяют уменьшить ошибку планирования до 0,5–1 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенные нами инновации учета анатомии глаза и внутриглазной мишени — опухоли включают учет гамма-угла, представляющего собой угол между оптической и зрительной осями глаза, неравномерность толщины склеры глаза от лимба к зрительному нерву, введение овоидной модели глаза, соответствующей форме глазного яблока, наиболее приближенной к реальной, учет плотностной гетерогенности глазных структур. Это позволяет максимально уменьшить погрешности модели глазного яблока и опухоли в представляемой системе планирования. Создание удобной системы планирования с возможностями современной 3D-визуализации (каркасная и воксельная) модели глаза и опухоли, усечения визуализируемого объема данных с сохранением требуемых структур, построения гистограмм «доза — объем» и расчетом устройств формирования дозового поля — коллиматора и болюса позволит сделать процесс планирования более соответствующим задачам протонотерапии внутриглазных опухолей за счет сокращения времени нахождения больного на лучевой установке во время сеанса облучения и повышения точности наведения пучка протонов на мишень.

Литература

1. *Гольдин Л.Л., Ломанов М.Ф., Лукьяшин В.Е. и др.* Физико-технические и экспериментальные подходы к облучению опухолей глаза протонным пучком. В кн.: Использование протонных пучков в лучевой терапии: Первый международный семинар. Москва: Атомиздат. 1979; 3: 133–9.
2. *Brovkina A.F., Zarubei G.D.* Ciliochoroidal melanomas treated with a narrow medical proton beam. Arch. Ophthalmol. 1986; 104: 402–4.
3. *Грагоудас Е., Гойтейн М., Келер А. и др.* Использование протонных пучков для облучения меланом сосудистой оболочки глаза. В кн.: Использование протонных пучков в лучевой терапии: Первый международный семинар. Москва: Атомиздат, 1979; 3: 63–76.
4. *Sheen M.* Requirements for measurements intra-ocular tumours. Clatterbridge (England). CYC/CCO/04/95. 1995.
5. *Галиновская О.В., Канчели И.Н., Ломанов М.Ф. и др.* Критерии гарантии качества облучений внутриглазных новообразований. Медицинская физика. 2007; 1: 28–36.
6. *Орлов Д.Г., Владимирова О.М., Ерохин И.Н. и др.* Представление структур глаза для использования в системе дозно-анатомического планирования протонной терапии внутриглазных злокачественных новообразований. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6(4): 48–54.
7. *Ерохин И.Н., Канчели И.Н., Ломанов М.Ф., Орлов Д.Г.* Разработка алгоритмов и специализированных подпрограмм планирования протонной лучевой терапии внутриглазных злокачественных новообразований. В кн.: VI Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине (ТКМФ-6)». Сборник трудов. Троицк — Москва; 2014: 659–60.
8. *Ломанов М.Ф., Ерохин И.Н., Канчели И.Н., Орлов Д.Г.* Влияние анатомии глаза на погрешности планирования облучения внутриглазной опухоли. Медицинская физика. 2014; 3: 12–8.
9. *Канчели И.Н., Кленов Г.И., Ломанов М.Ф. и др.* Компьютерное планирование облучения внутриглазных мишеней с приоритетом офтальмологических параметров. Альманах клинической медицины. 2008; 17(1): 183–6.
10. *Канчели И.Н., Ломанов М.Ф., Похвата В.П. и др.* Уточненный метод планирования протонного облучения внутриглазных новообразований. Медицинская физика. 2010; 1: 24–33.
11. ICRU Rep.78. Prescribing presentation, recording, and repeating of proton radiation therapy. Journal of ICRU. 2007; 7: 2.
12. *Vurgese S., Panda-Jonas S., Jonas J.V.* Scleral thickness in human eyes. PlosOne. 2012; 7(1): 1–9.
13. *Kacperek A.* Ocular proton therapy centers. In: Ion beams therapy. Fundamentals, technique, clinical applications. U. Linz, ed. Springer Verlag Berlin, Heidelberg; 2012; 10: 149–78.
14. *Pfeiffer K., Bendl R.* Real-time dose calculation and visualization for the proton therapy of ocular tumors. Phys. Med. Biol. 2001; 46: 671–86.
15. *Аветисов Э.С.* Близорукость. Москва: Медицина; 1986. 240 с.
16. *Вит В.В.* Строение зрительной системы человека. Одесса: Астропринт (эл. книга). 2003. 655 с.
17. *Орлов Д.Г., Ерохин. И.Н.* Использование томографических данных в анатомической модели глаза для планирования в протонной терапии. Медицинская физика. 2014; 2: 20–3.

Работа выполнена при поддержке Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» и частичном финансировании гранта РФФИ № 12-02-00475-а.

Technical innovations for proton therapy of intraocular neoplasms. Part I

Yu.I. Borodin[1], V.V. Valsky[1], I.N. Erokhin[2], I.N. Kancheli[2], M.F. Lomanov[2], V.I. Lyulevich[2], D.G. Orlov[2], S.V. Saakyan[1], V.S. Khoroshkov[2], A.N. Chernykh[2]

[1]*Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia*
[2]*Institute for Theoretical and Experimental Physics «Kurchatov Institute», Moscow, Russia*
m_lomanov@yahoo.com

The paper presents certain details of a project aimed at developing a special radiation unit for proton therapy of intraocular malignant neoplasms. The unit must include 1) a positioning system which should be able to trace the location of the eye at the proton beam during irradiation and stop the delivery of the dose if the eye has shifted, and 2) a system of irradiation planning for intraocular malignant neoplasms. The paper discusses a number of drawbacks of existing planning systems and topometry, which lead to increasing errors in the treatment plan preparation and tumor positioning. Software components for 3D visualization of the target area are presented: these can later be used to design an improved treatment planning system. The choice of a particular 3D visualization tool is validated.

Keywords: anatomical model of the eye, proton therapy, radiation unit, treatment planning, uveal melanoma

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 14–20

References

1. *Goldin L.L., Lomanov M.F., Lukyashin V.E., et al.* Physical and technical experimental approaches to eye tumors irradiation with a proton beam. In: Proc. of the 1st Int. Seminar «Proton beams use in radiation therapy». Moscow: Atomizdat; 1979; 3: 133–9 (In Russian).
2. *Brovkina A.F., Zarubei G.D.* Ciliochoroidal melanomas treated with a narrow medical proton beam. Arch. Ophthalmol. 1986; 104: 402–4.
3. *Gragoudas E., Goitein M., Koehler A., et al.* Use of proton beams for uveal melanoma irradiation. In: Proc. of the 1st Int. Seminar "Proton beams use in radiation therapy". Moscow: Atomizdat; 1979; 3: 63–76 (In Russian).
4. *Sheen M.* Requirements for measurements intra-ocular tumours. Clatterbridge (England). CYC/CCO/04/95. 1995.
5. *Galinovskaya O.V., Kancheli I.N., Lomanov M.F., et al.* Quality assurance criteria of intraocular neoplasms irradiations. Medical Physics. 2007; 1: 28–36 (In Russian).
6. *Orlov D.G., Vladimirova O.M., Erokhin I.N., et al.* Presenting an Eye Model for the Application in Dosage and Anatomic Planning for Proton Therapy of Intraocular Tumors. Russian Ophthalomological Journal. 2013; 6(4): 48–54 (In Russian).
7. *Erokhin I.N., Kancheli I.N., Lomanov M.F., Orlov D.G.* Development of algorithms and special subroutines for intraocular malignant neoplasms proton treatment planning. In: Proc. of VI Troitzk Conf. «Medical physics and innovations in medicine (TKMPh-6)». Troitzk-Moscow; 2014: 659–60 (In Russian).
8. *Lomanov M.F., Erokhin I.N., Kancheli I.N., Orlov D.G.* Influence of eye anatomy on intraocular tumor treatment planning errors. Meditsinskaya fizika. 2014; 3: 12–8 (In Russian).
9. *Kancheli I.N., Klenov G.I., Lomanov M.F., et al.* Computer-based irradiation planning for intraocular neoplasms with priority of ophthalmological parameters. Almanakh klinicheskoj meditsiny. 2008; 17(1): 183–6 (In Russian).
10. *Kancheli I.N., Lomanov M.F., Pokhvata V.P., et al.* Specified method for intraocular neoplasms proton irradiation planning. Meditsinskaya fizika. 2010; 1: 24–33 (In Russian).
11. ICRU. Rep. 78. Prescribing presentation, recording, and repeating of proton radiation therapy. Journal of ICRU. 2007; 7:2.
12. *Vurgese S., Panda-Jonas S., Jonas J.V.* Scleral thickness in human eyes. PlosOne. 2012; 7(1): 1–9.
13. *Kacperek A.* Ocular proton therapy centers. In: Ion beams therapy. Fundamentals, technique, clinical applications. U. Linz, ed. Springer Verlag Berlin, Heidelberg; 2012; 10: 149–78.
14. *Pfeiffer K., Bendl R.* Real-time dose calculation and visualization for the proton therapy of ocular tumors. Phys. Med. Biol. 2001; 46: 671–86.
15. *Avetisov E.S.* Myopia. Moscow: Meditsina; 1986. 240 p. (In Russian).
16. *Vit V.V.* Structure of human visual system. Odessa: Astroprint (e-book). 2003. 655 p. (In Russian).
17. *Orlov D.G., Erokhin I.N.* Tomogram data use in eye anatomical model for proton therapy planning. Meditsinskaya fizika. 2014; 2: 20–3 (In Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
m_lomanov@yahoo.com

Анализ эффективности ранибизумаба в лечении макулярного отека при окклюзии вен сетчатки в зависимости от компенсации системных факторов риска

Е.А. Дроздова, Д.Ю. Хохлова

ГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Цель работы: определить влияние системных факторов риска окклюзии вен сетчатки и их компенсации на эффективность интравитреального введения (ИВВ) ранибизумаба для лечения макулярного отека. Обследовано 48 пациентов в возрасте 63,7 ± 1,4 года, из них у 20 (42 %) выявлена окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС), у 28 (58 %) – окклюзия ветвей ЦВС, неишемический тип – у 33 (69 %), ишемический – у 15 (31 %). Введение ранибизумаба осуществлялось по стандартной методике в дозе 0,5 мг. Неосложненный тип артериальной гипертензии (АГ) наблюдался у 31 (65 %) пациента, АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) – у 6 (12 %), с сахарным диабетом (СД) – у 4 (8 %), АГ+ИБС+СД – у 4 (8 %), у 3 (7 %) выявлена симптоматическая АГ вследствие заболеваний почек. После ИВВ ранибизумаба максимальный прирост остроты зрения зарегистрирован при неосложненной АГ с компенсированным уровнем артериального давления (АД) – на 0,4 ± 0,1 при неишемическом типе и на 0,11 ± 0,1 – при ишемическом. У всех пациентов отмечено уменьшение толщины сетчатки в макуле. После проведенной терапии у 36 (75 %) пациентов с отсутствием компенсации АГ наблюдался рецидив макулярного отека, у 12 (25 %) человек с компенсированной АГ морфофункциональные параметры оставались стабильными. Таким образом, эффективность ИВВ ранибизумаба повышается у пациентов с компенсированным АД при неосложненной АГ. Сочетание системных факторов риска ухудшает прогноз зрительных функций, что необходимо учитывать перед проведением анти-VEGF-терапии.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, макулярный отек, ранибизумаб, факторы риска, артериальная гипертензия.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 21–25

Окклюзия вен сетчатки является полиэтиологичным заболеванием, в патогенезе которого играют роль как системные, так и местные факторы риска [1]. Среди общих факторов ведущее место занимает артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой составляет 70–92 % [2, 3]. По данным литературы, у большинства пациентов встречается сочетание факторов риска, которые в совокупности усиливают действие друг друга. Так, АГ сочетается с сахарным диабетом (СД) в 50–58 %, диагностируется у 78 % пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [2]. Сочетание факторов риска приводит к повреждению сосудистой стенки с развитием эндотелиальной дисфункции. Возникающий при этом дисбаланс основных эндотелиальных факторов способствует усилению вазоспазма, протромботической и провоспалительной активности с повышением проницаемости гематоретинального барьера и развитием макулярного отека [4].

В настоящее время для лечения макулярного отека, вызванного ретинальной венозной окклюзией, используют препараты с антиангиогенным действием, в частности, ранибизумаб, который

© Е.А. Дроздова, Д.Ю. Хохлова
ГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

предотвращает взаимодействие молекул васкулопролиферативного фактора (VEGF-A) с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия, что приводит к подавлению их пролиферации, уменьшению проницаемости сосудов [5–7]. Ранибизумаб представляет собой фрагмент гуманизированного антитела к эндотелиальному фактору роста сосудов (VEGF). Ранибизумаб специально разработан для применения в офтальмологической практике и отличается от других средств, препятствующих образованию сосудов, меньшей системной экспозицией (в сравнении с афлиберцептом и бевацизумабом), что позволяет предположить более благоприятный профиль его системной безопасности [8, 9].

Результаты многоцентровых рандомизированных исследований указывают на улучшение зрительных функций и морфометрических показателей макулярной зоны после интравитреального введения (ИВВ) ранибизумаба у пациентов с ретинальной венозной окклюзией. В литературе также описано, что на эффективность антиангиогенной терапии могут влиять различные факторы, в том числе тип окклюзии, сроки введения препарата, однако остается неясным влияние общих факторов риска, их сочетания и компенсации на эффективность anti-VEGF-терапии [10, 11].

ЦЕЛЬ работы – определить влияние системных факторов риска окклюзии вен сетчатки и их компенсации на эффективность ИВВ ранибизумаба.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период 2013–2014 гг. в офтальмологическом отделении ГБУЗ ОКБ № 3 г. Челябинска введение препарата ранибизумаб выполнено 48 пациентам с окклюзией вен сетчатки, включая 31 (65 %) женщину и 17 (35 %) мужчин в возрасте 63,7 ± 1,4 года. Окклюзия центральной вены сетчатки (ЦВС) диагностирована у 20 (42 %) пациентов, окклюзия ветвей ЦНС – у 28 (58 %). Неишемический тип выявлен у 33 (69 %), ишемический тип – у 15 (31 %) пациентов. На основании анамнеза, медицинской документации, результатов обследования терапевта, кардиолога определяли наличие системных факторов риска и группы лекарственных средств, которые принимали пациенты, учитывали данные мониторинга артериального давления (АД) и электрокардиографии (ЭКГ). Всем пациентам до и после введения препарата проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия по оптотипам Снеллена, рефрактометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ) с помощью RTVue (Optovue, США), в 15 % случаев проводили флюоресцентную ангиографию (TRCNW 8F plus, Topcon, Япония).

Введение ранибизумаба осуществлялось в срок до 1 мес. у 33 (69 %) пациентов, у 15 (31 %) – до 3 мес. от начала заболевания по стандартной методике в дозе 0,5 мг. ИВВ препарата выполнялось с интервалом в 1 мес. № 3 у 32 (67 %), № 2 – у 16 (33 %) пациентов при отсутствии отрицательной динамики зрительных функций и морфометрических параметров в течение всего срока наблюдения. Лазеркоагуляция в зонах ишемии в периферических отделах сетчатки была выполнена у 16 (33 %) пациентов после интравитреальных инъекций ранибизумаба. Оценка эффективности проводилась через 4 мес. после начала терапии.

Результаты исследований статистически обработаны с применением программы Statistica for Windows 10.0. Для сравнения данных между независимыми выборками использовался критерий Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки влияния системных факторов риска на эффективность ИВВ ранибизумаба пациенты были разделены на группы в соответствии с наличием общих заболеваний и в зависимости от типа окклюзии (табл. 1).

Из данных таблицы 1 следует, что при неосложненной АГ в большинстве случаев (достоверно чаще) встречался неишемический тип окклюзии. У пациентов с полисистемным поражением с одинаковой частотой развивались оба типа окклюзии.

При детальном анализе данных медицинской документации у пациентов с неосложненной АГ выявлено, что до ИВВ ранибизумаба компенсация уровня АД была достигнута у 18 (58 %) с целевым уровнем < 140/90 мм рт. ст. В лечении АГ использовались комбинации препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)+диуретики – у 71 % и иАПФ+блокаторы кальциевых каналов – у 19 %, диуретики+блокаторы кальциевых каналов – у 10 % пациентов. Отсутствие компенсации АД определено у 13 (42 %) пациентов. Чаще причиной этого был нерегулярный прием антигипертензивных препаратов, отсутствие самоконтроля и недостаточная коррекция АД. Длительность заболевания на момент окклюзии у 12 (39 %) пациентов составляла от 1 до 5 лет, у 14 (45 %) – от 5 до 10 лет, у 5 (16 %) – более 10 лет.

Таблица 1. Распределение пациентов на группы в зависимости от типа окклюзии и наличия сопутствующей патологии

Тип окклюзии	АГ неосложненная	АГ+ИБС	АГ+СД	АГ+СД+ИБС	АГ+ХЗП
Неишемический	24 (50 %)*	4 (8 %)	2 (4 %)	–	3 (7 %)
Ишемический	7 (15 %)	2 (4 %)	2 (4 %)	4 (8 %)	–

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХЗП – хроническое заболевание почек.
* – различие между группами с неишемическим и ишемическим типом окклюзии достоверно, $p < 0,05$.

Среди пациентов с наличием в анамнезе АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) целевой уровень АД не был достигнут: АД колебалось в пределах 140–150 на 90–100 мм рт. ст. Кроме фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, в терапии применялись антиагреганты – у 98 %, у 2 % пациентов применялись антикоагулянты вследствие протезирования митрального клапана в анамнезе. Длительность заболевания у всех пациентов составила более 5 лет.

По данным амбулаторных карт, у пациентов с сочетанием АГ и СД во всех случаях встречался компенсированный СД 2-го типа с длительностью не менее 5 лет. В качестве медикаментозной терапии у всех пациентов применялись препараты сульфанилмочевины 2-го поколения. Признаки непролиферативной формы диабетической ретинопатии на другом глазу определялись у 2 (50 %) пациентов.

Основной причиной симптоматической АГ было хроническое заболевание почек (ХЗП) длительностью более 5 лет: у 2 (67 %) пациентов – хронический пиелонефрит, у 1 (33 %) – мочекаменная болезнь. Уровень АД во всех случаях был компенсирован с помощью лекарственных препаратов.

Известно, что при длительном некомпенсированном повышении уровня АД происходят необратимые изменения в микроциркуляторном русле с повышением проницаемости гематоретинального барьера. Можно предположить, что сочетание различных факторов риска в совокупности усиливает имеющиеся повреждения, влияя на эффективность антиангиогенной терапии.

Нами была изучена зависимость эффективности ИВВ ранибизумаба от компенсации системных факторов риска. Полученные результаты отражены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 следует, что после ИВВ ранибизумаба наибольший прирост остроты зрения зарегистрирован при компенсации уровня АД и неосложненном течении АГ – на 0,40±0,1 у пациентов с неишемическим типом окклюзии и на 0,11±0,1 – при ишемическом типе, различие между группами статистически достоверно ($p<0,05$). При наличии сочетания АГ с другой системной патологией прирост остроты зрения был незначителен и статистически недостоверен. Стоит отметить, что у пациентов с ишемическим типом окклюзии при сочетании АГ+ИБС и АГ+СД отмечено отсутствие эффекта терапии в отношении остроты зрения.

Была проведена также оценка влияния системных факторов риска на высоту макулярного отека по данным спектральной ОКТ. Полученные данные отражены в таблице 3.

Данные таблицы 3 показывают, что до ИВВ ранибизумаба увеличение толщины сетчатки в макуле было более выражено при некомпенсированной АГ ($p \le 0,05$). После проведенной терапии у всех пациентов зарегистрировано уменьшение толщины сетчатки в макулярной зоне без статистической разницы между группами.

При динамическом наблюдении выявлено, что среди пациентов с наличием некомпенсированной АГ и при сочетании АГ с системными заболеваниями у 29 (60 %) наблюдался рецидив отека в макуле через 1 мес. после проведенной терапии, у 3 (7 %) – через 2 мес., у 4 (8 %) – через 3 мес., что требовало повторных инъекций ранибизумаба. У 12 (25 %) пациентов с достигнутой компенсацией системных заболеваний морфофункциональные параметры оставались стабильными.

Полученные результаты могут свидетельство-

Таблица 2. Динамика остроты зрения на фоне ИВВ ранибизумаба в зависимости от компенсации уровня АД

Тип окклюзии	Срок наблюдения	АГ (комп.) n=18	АГ (некомп.) n=13	АГ+ИБС (некомп.) n=6	АГ+СД (комп.) n=4	АГ+СД+ +ИБС некомп. n=4	АГ + +ХЗП (комп.) n=3
Неишемический	До ИВВ	0,2±0,10	0,15±0,08	0,08±0,03	0,15±0,07	–	0,17±0,1
	После	0,6±0,18	0,28±0,10	0,2±0,10	0,4±0,20	–	0,3±0,1
	Разница	0,4±0,10*	0,13±0,10	0,12±0,10	0,25±0,12	–	0,13±0,1
Ишемический	До ИВВ	0,06±0,02	0,03±0,01	0,06±0,03	0,07±0,02	0,02±0,01	–
	После	0,17±0,10	0,06±0,03	0,07±0,03	0,08±0,01	0,06±0,03	–
	Разница	0,11±0,10*	0,03±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01	0,04±0,02	–

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХЗП – хроническое заболевание почек.
* – различие между группами с неишемическим и ишемическим типом окклюзии достоверно, $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика толщины сетчатки в макулярной зоне на фоне ИВВ ранибизумаба в зависимости от сопутствующей патологии и компенсации уровня АД

Тип окклюзии	Срок наблюдения	АГ компен. n=18	АГ некомп. n=13	АГ+ИБС некомп. n=6	АГ+СД комп. n=4	АГ+СД+ +ИБС некомп. n=4	АГ+ +ХЗП комп. n=3
Неишемический	До ИВВ	493±150	636±164*	627±86	512±264	–	459±155
	После	232±78	362±96	390±115	281±28	–	286±135
	Разница	261±90	274±92	237±87	231±112	–	173±78
Ишемический	До ИВВ	565±133	694±133*	679±215	681±204	680±215	–
	После	243±53	371±162	342±68	364±141	371±163	–
	Разница	322±87	323±88	337±101	317±110	309±109	–

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХЗП – хроническое заболевание почек.
* – различие между группами с неишемическим и ишемическим типом окклюзии достоверно, $p < 0,05$.

вать о том, что у пациентов с различным сочетанием факторов риска имеются выраженные изменения сосудов с дисфункцией эндотелия, что в совокупности снижает эффективность ИВВ ранибизумаба, ухудшает прогноз зрительных функций и требует многократного введения препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность ИВВ ранибизумаба выше у пациентов с компенсированным уровнем АД при неосложненном течении АГ, что проявляется в достоверно более значительном повышении остроты зрения при неишемическом типе окклюзии ЦВС, чем при ишемическом. Сочетание системных факторов риска ухудшает прогноз зрительных функций вне зависимости от типа окклюзии. Перед проведением анти-VEGF-терапии у пациентов с окклюзией вен сетчатки необходимо добиваться максимально возможной коррекции сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Литература

1. *Танковский В.Э.* Тромбозы вен сетчатки. Москва: Воениздат; 2000. 262 с.
2. *Михайлова М.А., Плюхова А.А., Балацкая Н.В., Будзинская М.В.* Особенности развития окклюзионных поражений сосудов сетчатки и зрительного нерва на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. Практическая медицина. 2012; 2: 71–4.
3. *Тульцева С.Н., Куликов В.С., Ширяев И.В., Яровой Д.А.* Окклюзия ветви центральной вены сетчатки. Патогенез, прогноз зрительных функций, современные способы лечения. Офтальмологические ведомости. 2009. 2(2): 30–7.
4. *Muraoka Y., Tsujikawa A., Murakami T., et al.* Morphologic and functional changes in retinal vessels associated with branch retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2012; 120: 91–9.
5. *Биландарли Л.Ш., Алиева Н.И., Абдуллаева Э.А.* Лечение макулярного отека при окклюзии ретинальных вен интравитреальным введением Бевацизумаба (Авастина) Российский офтальмологический журнал. 2010; 2:4–6.
6. *Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P., et al.* CRUISE Investigators Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six month primary end point results of phase III study. Ophthalmology. 2010; 117(6): 1124–33.
7. *Campochiaro P.A., Heier J.S., Feiner L., et al.* BRAVO Investigators Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six month primary endpoint results of phase III study. Ophthalmology. 2010; 117(6): 1102-12.
8. *Semeraro F., Morescalchi F, Duse S., et al.* Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. Drug Design, Development and Therapy. 2013; 7: 711–22.
9. *Нероев В.В.* Современные аспекты лечения диабетического макулярного отека. Российский офтальмологический журнал. 2012; 1: 4–7.
10. *Дроздова Е.А., Хохлова Д.Ю.* Зависимость эффективности антиангиогенной терапии от компенсации артериальной гипертензии у пациентов с окклюзией вен сетчатки. Вестник Оренбургского государственного университета. 2014; 173(12): 116–9.
11. *Kida T., Morishita S., Kakurai K., et al.* Treatment of systemic hypertention is important for improvement of macular edema associated with retinal vein occlusions. Clinical Ophthalmology. 2014. May 16; 8: 955–8.

Analysis of the efficacy of intravitreal ranibizumab for the treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion depending on the compensation of systemic risk factors

E.A. Drozdova, D.Yu. Khokhlova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia
dhelena2006@yandex.ru

The study is aimed at determining the impact of systemic compensated and uncompensated risk factors of retinal vein occlusion on the efficiency of macular edema treatment with intravitreal ranibizumab injections. We examined 48 patients aged 63.7±1.4 years including 20 (42%) with central retinal vein occlusion, 28 (58%) with branch retinal vein occlusion; 33 (69%) – with nonischemic type, and 15 (31%) patients with ischemic type of occlusion. Ranibizumab was administered intravitreally by a standard method (0.5 mg). 31 patients (65%) were found to have systemic hypertension alone, 6 (12%) additionally had coronary heart disease, 4 (8%) had diabetes mellitus, 4 (8%) had systemic hypertension accompanied by coronary heart disease and diabetes mellitus, while the remaining 3 patients (7%) had symptomatic hypertension combined with kidney diseases. After intravitreal ranibizumab injections, the maximum increase of best-corrected visual acuity was noted in patients with noncomplicated systemic hypertension in the case of compensated blood pressure level (<140/90 mm Hg): 0.4 ± 0.1 in the group with nonischemic type and 0.11 ± 0.1 in the group with ischemic type. All patients showed a decrease in foveal thickness. After the therapy 36 patients (75%) with noncompensated hypertension had macular edema relapses, while 12 patients (25%) with compensated systemic hypertension had stable morphofunctional parameters. Thus, ranibizumab proves more efficient in patients with compensated blood pressure level and uncomplicated systemic hypertension. The combination of systemic risk factors worsen the prognosis of visual functions, which needs to be taken into account prior to anti-VEGF therapy.

Keywords: retinalvein occlusion, macular edema, ranibizumab, systemic risk factors, arterial hypertension

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 21–5

References

1. *Tankovsky V.E.* Retinal vein thrombosis. Moscow: Voenizdat; 2000. 262 p. (in Russian).
2. *Mikhailova M.A., Plyuhova A.A., Balatskaya N.V., Budzinskaya M.V.* Features of the development of occlusive vascular lesions of the retina and optic nerve against the background cardiovascular disease. Prakticheskaya meditsina. 2012; 2: 71–4. (in Russian).
3. *Tultseva S.N., Kulikov V.S., Shiryaev I.V., Yarovoi D.A.* Branch of central retinal vein occlusion. Pathogenesis, prognosis of visual functions, modern methods of treatment. Oftalmologicheskie vedomosti. 2009; 2 (2): 30–7 (in Russian).
4. *Muraoka Y., Tsujikawa A., Murakami T., et al.* Morphologic and functional changes in retinal vessels associated with branch retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2012; 120: 91–9. (in Russian).
5. *Bilandarly L.Sh., Aliyeva N.I., Abdullayeva E.A.* Treating macular edema caused by retinal veins occlusion using intravitreal administration of Bevatsizumab (Avastin). Russian Ophthalmological Journal. 2010; 2: 4–6 (in Russian).
6. *Brown D.M., Campochiaro P.A., Singh R.P., et al.* CRUISE Investigators Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six month primary end point results of phase III study. Ophthalmology. 2010; 117(6): 1124–33.
7. *Campochiaro P.A., Heier J.S., Feiner L., et al.* BRAVO Investigators Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six month primary endpoint results of phase III study. Ophthalmology. 2010; 117(6): 1102–12.
8. *Semeraro F., Morescalchi F, Duse S., et al.* Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. Drug Design, Development and Therapy. 2013; 7: 711–22.
9. *Neroev V.V.* Current issues in the treatment of diabetic macular edema. Russian Ophthalmological Journal. 2012; 1: 4–7. (in Russian).
10. *Drozdova E.A., Khokhlova D.Yu.* Efficiency of antiangiogenic therapy dependence on the compensation of systemic hypertension in patients with retinal vein occlusion. Vestnik Orenburgskogogosudarstvennogo universiteta. 2014; 173(12): 116–9 (in Russian).
11. *Kida T., Morishita S., Kakurai K., et al.* Treatment of systemic hypertention is important for improvement of macular edema associated with retinal vein occlusions. Clinical Ophthalmology. 2014 May 16; 8: 955–8.

Адрес для корреспонденции: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64,
ГОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
dhelena2006@yandex.ru

Отражение Вашего успеха в глазах пациента

Луцентис – современный стандарт терапии патологии сетчатки[1-5]

- Влажная форма возрастной макулярной дегенерации*
- Диабетический отек макулы*
- Отек макулы вследствие окклюзии вен сетчатки*
- Миопическая хориоидальная неоваскуляризация*

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ Луцентис/Lucentis®
Лекарственная форма. Ранибизумаб, раствор для внутриглазного введения, 10 мг/мл. Показания. Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации у взрослых (ВМД). Лечение снижения остроты зрения, связанного с диабетическим отеком макулы (ДМО) в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагуляцией (ЛК) у пациентов, у которых ранее проводилась ЛК. Лечение снижения остроты зрения, вызванного отеком макулы вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены сетчатки или её ветвей) (ОВС). Лечение снижения остроты зрения, вызванного хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ), обусловленной патологической миопией (ПМ). Способ применения и дозы. Рекомендуемая доза - 0.5 мг (0.05 мл). Содержимое одного флакона препарата Луцентис следует использовать для проведения только одной интравитреальной инъекции. Между введением двух доз препарата следует соблюдать интервал не менее 1 месяца. ВМД, ДМО, ОВС: Во время лечения препаратом Луцентис осуществляется ежемесячный контроль остроты зрения. Инъекции ранибизумаба выполняются ежемесячно и продолжаются до достижения максимальной стабильной остроты зрения, определяемой на трех последовательных ежемесячных визитах на фоне введения ранибизумаба. Лечение препаратом Луцентис возобновляется в случае выявления при мониторинге снижения остроты зрения, связанной с ВМД, ДМО или макулярным отеком вследствие ОВС и продолжается до достижения стабильной остроты зрения также на трех последовательных ежемесячных визитах. В клинических исследованиях терапия ранибизумабом сочеталась с применением лазерной коагуляции при ДМО или ОВС. При назначении обоих методов терапии в течение одного дня, ранибизумаб следует вводить спустя как минимум 30 минут после ЛК. Ранибизумаб можно также применять у пациентов с предшествующим использованием ЛК. ХНВ, обусловленная ПМ: Лечение препаратом Луцентис начинают с однократной инъекции. При выявлении признаков активности заболевания, определяемых при периодическом контроле состояния, рекомендуется возобновить лечение препаратом Луцентис. Периодичность контроля устанавливает лечащий врач. Вводить ранибизумаб (в асептических условиях) должен только офтальмолог, имеющий опыт выполнения интравитреальных инъекций. Перед введением препарата необходимо провести соответствующую дезинфекцию кожи века и области вокруг глаза, анестезию конъюнктивы и терапию антимикробными препаратами широкого спектра. Противопоказания. Повышенная чувствительность к ранибизумабу или любому другому компоненту препарата. Подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периокулярной локализации. Интраокулярное воспаление. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории больных не изучалась). Беременность и период лактации. Предосторожности. Процедура введения лекарственного средства в стекловидное тело может вызывать такие осложнения как эндофтальмит, интраокулярное воспаление, регматогенная отслойка сетчатки, разрывы сетчатки и катаракта вследствие ятрогенной травмы. Инъекции ранибизумаба следует всегда проводить в асептических условиях. В течение 1 недели после инъекции необходимо наблюдать за больным с целью выявления возможного местного инфекционного процесса и проведения своевременной терапии возможных осложнений и их коррекции. У пациентов после введения препарата Луцентис отмечалось временное (в течение 60 мин после инъекции) повышение ВГД. Иногда, на фоне введения ранибизумаба отмечались случаи стойкого повышения ВГД, в связи с чем необходимы контроль ВГД, перфузии диска зрительного нерва и их коррекция в случае необходимости. При инъекции в стекловидное тело ингибиторов эндотелиального фактора роста А (VEGF-A) возможно развитие артериальных тромбоэмболических осложнений. При наличии у пациентов факторов риска развития тромбоэмболических осложнений, таких как инсульт, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, препарат следует назначать только в случае, если польза от терапии превышает возможный риск. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии повышения риска возникновения системных нежелательных явлений при двусторонней терапии. Ранибизумаб, как все терапевтические протеины, обладает иммуногенными свойствами. Применение ранибизумаба у пациентов с системными инфекционными заболеваниями в активной фазе или с сопутствующими заболеваниями глаз (отслоением или перфорацией сетчатки) не изучалось. Опыт применения ранибизумаба у пациентов с ОВС в анамнезе и у пациентов с ишемической окклюзией центральной вены сетчатки (ЦВС) или ветвей ЦВС ограничен. У пациентов с ОВС, у которых имеются клинические проявления необратимой ишемической потери зрительной функции, применять препарат не рекомендуется. При лечении ранибизумабом женщин детородного возраста следует использовать надежные методы контрацепции. Интервал между окончанием лечения препаратом Луцентис и зачатием должен быть не менее 3 месяцев. При применении ранибизумаба возможно развитие временных нарушений зрения, отрицательно влияющих на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. При возникновении таких симптомов, пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами до снижения выраженности временных зрительных нарушений. Взаимодействия. Взаимодействие ранибизумаба с другими лекарственными препаратами не изучалось. Побочное действие. Частота развития нежелательных явлений оценивалась следующим образом: возникающие "очень часто" (≥1/10); "часто" (≥1/100; <1/10); "нечасто" (≥1/1000; <1/100); "редко" (≥1/10000; <1/1000); "очень редко" (<1/10000). Очень часто – интраокулярное воспаление, воспаление стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, ретинальное кровоизлияние, зрительные нарушения, боль в глазу, помутнение в стекловидном теле, повышение ВГД, конъюнктивальное кровоизлияние, раздражение глаза, чувство «инородного тела» в глазу, слезотечение, блефарит, синдром «сухого» глаза, покраснение глаза, чувство зуда в глазу, назофарингит, головная боль и артралгии. Часто - дегенеративные изменения сетчатки, поражение сетчатки, отслойка сетчатки, разрыв сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, разрыв пигментного эпителия, снижение остроты зрения, кровоизлияние в стекловидное тело, поражение стекловидного тела, увеит, ирит, иридоциклит, катаракта, субкапсулярная катаракта, помутнение задней капсулы хрусталика, точечный кератит, эрозия роговицы, клеточная опалесценция в передней камере глаза, нечеткость зрения, кровоизлияние в месте инъекции, внутриглазное кровоизлияние, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, отделяемое из глаз, фотопсия, светобоязнь, чувство дискомфорта в глазах, отек век, болезненность век, гиперемия конъюнктивы, инсульт, грипп, инфекция мочеполовых путей*, анемия, тревога, тошнота, кашель, аллергические реакции (сыпь, зуд, крапивница, эритема). Нечасто – слепота, эндофтальмит, гипопион, гифема, кератопатия, спайки радужки, отложения в роговице, отек роговицы, стрии роговицы, боль и раздражение в месте инъекции, атипичные ощущения в глазу, раздражение век. Серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой введения препарата, включали эндофтальмит, регматогенную отслойку сетчатки, разрыв сетчатки и катаракту вследствие ятрогенной травмы. * - наблюдалось только у пациентов с ДМО. Форма выпуска. Раствор для внутриглазного введения с содержанием ранибизумаба 10 мг/мл, по 0,23 мл во флаконе. 1 флакон в комплекте с иглой, снабженной фильтром, для извлечения содержимого из флакона, шприцем, иглой для инъекций и инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке. Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также полную инструкцию по применению.
Новартис Фарма АГ, Швейцария, произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

1. Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 г. № 1520н г. Москва, зарегистрирован в Минюсте РФ 25.03.2013 г., рег. № 27866. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации.
2. Приказ МЗ РФ от 20.12.2012, №1276н г. Москва, зарегистрирован Минюсте РФ 25.03.2012 г., рег №27874. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при возрастной макулярной дегенерации.
3. Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 г. № 1276н г. Москва, зарегистрирован в Минюсте РФ 25.03.2013 г., рег. № 27874. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при возрастной макулярной дегенерации.
4. Приказ МЗ РФ от 24.12.2012 г. № 1492н, г. Москва, зарегистрирован в Минюсте РФ 19.03.2013 г., рег. № 27776. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке.
5. Приказ МЗРФ от 24.12.2012 г. № 1491н, г. Москва, зарегистрирован в Минюсте РФ 5.03.2013 г., рег. № 27480. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при тромбозе вен сетчатки.

* Лечение снижения остроты зрения.

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

ООО «Новартис Фарма»
125315, Москва, Ленинградский проспект, 72/3
Телефон: +7 (495) 967-1270, Факс: +7 (495) 967-1268
http://www.novartis.ru

ЛУЦЕНТИС
РАНИБИЗУМАБ
Улучшает зрение. Возвращает надежду.

385500/LUC/A4/0515/1000

Характеристика зрительных расстройств при использовании электронных учебников и возможности их коррекции

Е.Л. Ефимова, В.В. Бржеский, А.С. Александрова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Цель исследования — оценка характера и выраженности зрительных расстройств у молодых людей, систематически работающих с различными типами электронных учебников (на базе технологии TFT или E-Ink), а также изучение возможности их медикаментозной коррекции с помощью препарата Мидримакс. Выявлено, что систематическая работа с электронным учебником у 66,7 % студентов стимулирует развитие жалоб зрительного профиля, при этом у каждого из них диагностирован синдром сухого глаза, в том числе у 65 % — на фоне компьютерного зрительного синдрома (КЗС) независимо от типа используемого электронного учебника. После инстилляций мидримакса у всех пациентов с КЗС отмечено уменьшение частоты и выраженности проявлений астенопии, повышение некорригированной остроты зрения, объема абсолютной аккомодации, значений положительной и отрицательной частей объема относительной аккомодации, а также объективное снижение напряжения аккомодации и положительная динамика основных параметров аккомодограммы.

Ключевые слова: компьютерный зрительный синдром, сухой глаз, электронные книги, напряжение аккомодации, лечение.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 27-33

Активное внедрение компьютерных технологий в учебный процесс на этапах как высшего, так и среднего (в том числе школьного) образования, заключается в том числе в частичной смене традиционных книжных учебников на их электронные аналоги. Как известно, электронный учебник представляет собой устройство, в котором скопирована целая библиотека традиционных книг, что существенно упрощает организацию учебного процесса и снижает в том числе нагрузку на опорно-двигательный аппарат учащегося.

Однако, с другой стороны, электронный учебник создает для учащегося ряд проблем офтальмоэргономического характера, связанных со спецификой изображения на дисплее такого инновационного учебника.

Как известно, зрительный анализатор человека, эволюционно приспособленный к восприятию в отраженном свете объектов транспарантного типа, не в полной мере адаптирован к компьютерному экрану со зрительными объектами проекционного типа. Так, изображение на дисплее компьютера — самосветящееся, имеет относительно невысокий контраст, который к тому же уменьшается при внешнем освещении. Кроме того, такое изображение не является непрерывным: его составляют пиксели — дискретные точки, не имеющие четких границ, так как перепад яркости у пикселя плавный.

В настоящее время дисплеи современных электронных учебников в большинстве своем базируются на двух технологиях: TFT и E-Ink.

Технология TFT (от английского thin-film transistor — «тонкопленочный транзистор») представляет собой активную матрицу на жидких кристаллах (ЖК). Достоинством таких экранов является относительно четкое, яркое и чаще всего цветное изображение. Они отличаются высоким быстродействием, что дает возможность просматривать видеофильмы, участвовать в компьютерных играх и, собственно, читать. Вместе с тем такие экраны всегда светятся изнутри, а также мерцают, поскольку изображение на них постоянно обновляется. И первое, и второе в конечном итоге при длительном

© Е.Л. Ефимова, В.В. Бржеский, А.С. Александрова
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

чтении электронной книги вызывает зрительное утомление [1, 2].

Технология E-Ink (от английского electronic ink — «электронные чернила») существенно отличается от описанной выше технологии TFT. Экраны на основе этой технологии называют бумагоподобными, поскольку они имитируют обычный текст на бумажном листе. В основе технологии E-Ink лежат микрокапсулы, в которых свободно плавают черные и белые частицы (микрогранулы). В зависимости от подаваемого заряда одни частицы всплывают вверх, а другие, наоборот, уходят на дно, обеспечивая изменение цвета капсулы и формируя на экране такого учебника изображение. Таким образом, экран из электронной бумаги самостоятельно не излучает свет, а только отражает падающие на него лучи, подобно обычному бумажному листу.

Вместе с тем и дисплеям электронных учебников на основе технологии E-Ink присущи недостатки. За счет того, что белый цвет в таких экранах несколько сероватый, а черный — недостаточно темный, контрастность формируемого изображения оказывается более низкой, чем контрастность TFT-экранов. На сегодняшний день E-Ink-экраны электронных книг чаще черно-белые. Разрабатываемые цветные E-Ink-экраны включают несколько слоев капсул с разноцветными частицами, в настоящее время они достаточно дороги, а их качество невысоко. И, наконец, обновление E-Ink-экрана происходит гораздо медленнее, чем дисплея на основе TFT-технологии.

Мерцание экрана электронной книги (за исключением мониторов на основе технологии E-Ink), блики на его поверхности, неоптимальное сочетание цветов и другие рассмотренные выше особенности работы электронных учебников вызывают зрительное утомление, которое в сочетании с наличием у части пользователей компьютерами синдрома сухого глаза (ССГ) индуцирует симптомокомплекс, названный в 1998 г. Американской ассоциацией оптометристов компьютерным зрительным синдромом (computer vision syndrome, CVS) [3, 4]. Клинические признаки компьютерного зрительного синдрома (КЗС) складываются из симптомов хронического зрительного утомления и признаков ССГ. К первым относится снижение остроты зрения, затуманивание зрения, трудности фиксации предметов на разном расстоянии, изменение окраски предметов, диплопия, потемнение в глазах, избыточная световая чувствительность, снижение зрительной работоспособности и пр. Ко вторым — раздражение глазных яблок, вялая гиперемия конъюнктивы, чувство песка, сухости и жжения в глазах, слезотечение [2, 4–11].

До настоящего времени особенности развития КЗС у пользователей электронных учебников и возможности коррекции этого симптомокомплекса изучены крайне недостаточно.

ЦЕЛЬЮ исследования явилась оценка характера и выраженности зрительных расстройств у молодых людей, систематически работающих с различными типами электронных учебников, а также изучение возможности их медикаментозной коррекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 студентов университета в возрасте 18–24 лет, систематически (более 2,5 ч в день) работающих с электронным учебником. По результатам предварительного анкетирования 40 из них (66,7 %) предъявили жалобы астенопического и прочего зрительного характера, они составили основную группу, а 20 других (здоровых) — контрольную.

Из 40 студентов основной группы 12 в ходе обучения использовали электронную книгу на основе технологии E-Ink, а 28 — технологии TFT.

Проведено анкетирование каждого испытуемого, включавшее информацию о давности работы с электронным учебником, продолжительности работы с ним в течение дня и типе дисплея учебника. Выраженность жалоб оценивали по 4-балльной шкале (табл. 1). Комплексное офтальмологическое обследование, включало визометрию, рефрактометрию (до и после циклоплегии раствором циклопентолата гидрохлорида 1 %), биомикроскопию пробы по Норну и Ширмеру, исследование объема и запасов аккомодации.

Как известно, объективным методом исследования аккомодационного ответа на сегодняшний день является автоматическая аккомодография, проводимая с помощью рефрактометра, оснащенного соответствующим программным обеспечением, например Righton Speedy-K с программным обеспечением MF-1. Данный прибор позволяет оценить качественные характеристики состояния и работоспособности цилиарной мышцы, а некоторые из них характеризует количественно [12].

Таблица 1. Анкета для оценки астенопических жалоб

Жалобы	Визит 1	Визит 2
Головная боль	0–1–2–3	0–1–2–3
Головокружение, тошнота	0–1–2–3	0–1–2–3
Затуманивание зрения	0–1–2–3	0–1–2–3
Чувство жжения в глазах	0–1–2–3	0–1–2–3
Боль при движении глазными яблоками	0–1–2–3	0–1–2–3
Покраснение глаз	0–1–2–3	0–1–2–3
Чувство тяжести в глазных яблоках и веках	0–1–2–3	0–1–2–3
Другие жалобы (перечислить и оценить в баллах)		

Примечание. Оценка астенопических жалоб проводится в баллах: «0» — отсутствие жалоб, «1» — жалобы слабой выраженности, «2» — жалобы средней выраженности, «3» — сильно выраженные жалобы.

В указанных целях нами использованы коэффициенты, предложенные В.В. Жаровым и соавт. (2007), количественно оценивающие основные параметры аккомодограммы [13, 14]:

— коэффициент аккомодационного ответа (КАО), характеризующий степень напряжения цилиарной мышцы в ответ на предъявляемый стимул;

— коэффициент роста аккомодограммы (КР), оценивающий равномерность усиления напряжения цилиарной мышцы в ответ на предъявление постепенно возрастающих стимулов;

— коэффициент микрофлюктуаций цилиарной мышцы (КМФ), отражающий стабильность ее сокращений и их возможные спорадические флюктуации.

Все пациенты с диагностированным КЗС получали лечение комбинированным препаратом Мидримакс (Sentiss), включающим 5 % раствор фенилэфрина гидрохлорида и 0,8 % раствор тропикамида. Препарат закапывали ежедневно на ночь в течение 2 недель.

У 20 здоровых молодых людей, не предъявлявших жалоб, определяли частоту мигательных движений и оценивали комфортность чтения электронных книг с различным типом экрана. Сначала в течение 5 мин. они читали текст на устройстве с ЖК (TFT) экраном, затем еще 5 мин. — с экраном типа E-Ink.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

15 (75 %) студентов контрольной группы отметили относительно более высокий комфорт при работе с электронным учебником с TFT экраном, благодаря его большей яркости и контрастности текста. Для 5 человек (25 %) предпочтительной оказалась электронная книга с экраном типа E-Ink.

В этой группе частота мигательных движений оказалась сниженной при чтении текста на обоих сравниваемых мониторах. При работе с TFT экраном частота мигательных движений составила 8,0 ± 1,2 в минуту, а с монитором E-Ink — 9,9 ± 1,5 в минуту (различия статистически не значимы; $p > 0,05$).

У всех 40 пациентов основной группы были обнаружены признаки ССГ, верифицированного на основании снижения стабильности слезной пленки в сочетании с одним или более клиническим признаком роговично-конъюнктивального ксероза (раздражение глазных яблок, вялая гиперемия конъюнктивы в пределах открытой глазной щели, чувство песка за веками, чувство сухости, жжения и резь в глазах, слезотечение), а у 26 (65 %) человек — еще и симптомы хронического зрительного утомления. Таким образом, из числа обследованных, предъявивших жалобы зрительного характера, диагноз КЗС был поставлен 26 пациентам (65 %), а изолированного ССГ — 14 (35 %).

Независимо от типа используемого устройства, у пациентов основной группы часто наблюдался КЗС: в 64,3 % случаев среди пользователей ЖК-монитором и у 66,7 % — E-Ink-устройством. Относительно более редкие мигательные движения (сопровождаются повышением испаряемости прероговичной слезной пленки и нарушением ее стабильности) при работе с ЖК экраном, чем с экраном E-Ink, определяют несколько более частое развитие ССГ при работе с электронным учебником первого типа (35,7 %), чем при работе с экраном E-Ink (33,3 %) (рис.).

Частота выявления различных субъективных симптомов у обследованных нами пациентов с КЗС и ССГ в зависимости от типа используемого электронного учебника представлена в таблице 2.

Снижение стабильности слезной пленки выявлено у пациентов обеих сравниваемых группах (табл. 3). Оно оказалось максимальным у пациентов с ССГ, использующих электронный учебник с экраном на основе E-Ink, что сопровождалось большей частотой и выраженностью субъективных симптомов (см. табл. 2). Однако различия не были статистически значимыми, что может быть связано с относительно небольшим количеством наблюдений.

В результате ежедневных (в течение 2 недель) инстилляций в оба глаза на ночь препарата Мидримакс отмечено существенное уменьшение частоты и выраженности субъективных симптомов КЗС (табл. 4 и 5). Более выраженным эффект лечения оказался у студентов, работающих с электронным учебником на основе E-Ink. Частота предъявления жалоб на головную боль у них уменьшилась с 75 до 12,5 %. У пациентов, использующих ЖК экраны, частота предъявления жалоб на головную боль уменьшилась с 55,6 до 44,4 %. Частота предъявления жалоб на покраснение глаз в группе студентов, обучающихся по электронным учебникам с экраном на основе E-Ink, уменьшилась со 100 до 12,5 %, а пользовавшихся учебниками с экраном на основе TFT — с 77,8 до 55,6 %.

Положительная динамика отмечена и в отношении остроты зрения, а также основных параметров аккомодации обследованных с КЗС (табл. 6). Так, некорригированная острота зрения после проведенной терапии возросла на 0,17 — с 0,48 ± 0,41 до 0,65 ± 0,48 ($p > 0,05$), а выраженность напряжения

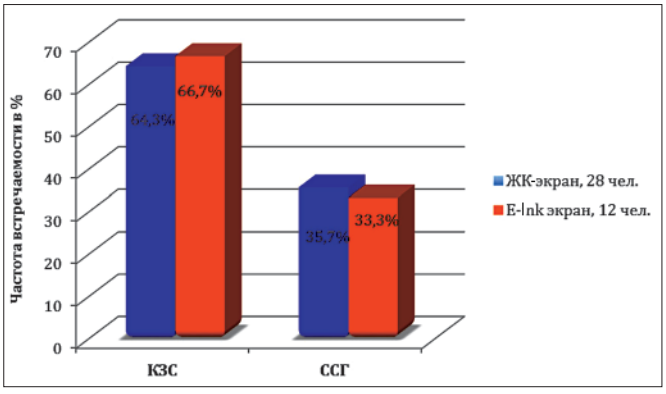


Рисунок. Частота выявления КЗС и ССГ среди пользователей электронными книгами с различными типами экрана.

Таблица 2. Частота выявления субъективных симптомов у обследованных с КЗС и ССГ, использующих электронные учебники с различным типом экрана

Субъективные симптомы	Компьютерный зрительный синдром (n = 26). Тип экрана				Синдром сухого глаза (n = 14). Тип экрана			
	TFT (n = 18)		E-Ink (n = 8)		TFT (n = 10)		E-Ink (n = 4)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Головная боль	10	55,6	6	75,0	–	–	–	–
Головокружение, тошнота	4	22,2	2	25,0	–	–	–	–
Затуманивание зрения	14	77,8	2	25,0	8	80,0	4	100
Чувство жжения в глазах	14	77,8	4	50,0	6	60,0	2	50,0
Боль при движении глаз	12	66,7	4	50,0	2	20,0	2	50,0
Покраснение глаз	14	77,8	8	100	6	60,0	4	100
Чувство тяжести в глазах и веках	12	66,7	6	75,0	8	80,0	2	50,0

Таблица 3. Стабильность слезной пленки (M ± m) у 26 пациентов с КЗС и ССГ, использующих электронные учебники с различным типом экрана

Оцениваемый параметр	Компьютерный зрительный синдром (n = 52 глаза). Тип экрана		Синдром сухого глаза (n = 28 глаз). Тип экрана	
	TFT (n = 36)	E-Ink (n = 16)	TFT (n = 20)	E-Ink (n = 8)
Стабильность слезной пленки, с	5,1 ± 1,2	5,6 ± 0,8	4,7 ± 1,3	4,0 ± 1,1

Таблица 4. Динамика частоты и выраженности субъективных симптомов у пациентов с КЗС при работе с электронным учебником с TFT-экраном на фоне лечения мидримаксом

Субъективные симптомы	Исходные данные			После лечения		
	частота		выраженность, баллы	частота		выраженность, баллы
	n	%		n	%	
Головная боль	10	55,6	1,20 ± 0,41	8	44,4	1,0 ± 0,0
Головокружение, тошнота	4	22,2	1,0 ± 0,0	4	22,2	1,0 ± 0,0
Затуманивание зрения	14	77,8	1,60 ± 0,74	6	33,3	1,0 ± 0,0
Чувство жжения в глазах	14	77,8	1,90 ± 0,85	8	44,4	1,0 ± 0,0
Боль при движении глаз	12	66,7	1,50 ± 0,51	2	11,1	1; 1
Покраснение глаз	14	77,8	1,70 ± 0,89	10	55,6	1,60 ± 0,51
Чувство тяжести в глазах и веках	12	66,7	1,70 ± 0,71	6	33,3	1,60 ± 0,52

Таблица 5. Частота выявления и степень выраженности субъективных симптомов у пациентов с КЗС, использующих E-Ink-экран, на фоне лечения препаратом Мидримакс

Субъективные симптомы	Исходные данные			После лечения		
	частота		выраженность, баллы	частота		выраженность, баллы
	n	%		n	%	
Головная боль	6	75	1,30 ± 0,52	1	12,5	1
Головокружение, тошнота	2	25	2; 1	1	12,5	1
Затуманивание зрения	2	25	1; 1	1	12,5	1
Чувство жжения в глазах	4	50	2,50 ± 0,58	1	12,5	2; 2
Боль при движении глаз	4	50	1,50 ± 0,58	1	12,5	1
Покраснение глаз	8	100	1,50 ± 0,53	1	12,5	1
Чувство тяжести в глазах и веках	6	75	1,70 ± 1,03	1	12,5	2; 2

аккомодации снизилась на 0,21 дптр (с 0,73 ± 0,21 до 0,52 ± 0,19 дптр; p > 0,05).

На фоне систематических инстилляций мидримакса отмечена устойчивая тенденция к приближению к глазу ближайшей и отдалению от него дальнейшей точек ясного видения, несмотря на большой статистический разброс полученных значений.

Установлено также, что уже через 2 недели систематических инстилляций исследуемого препарата у всех пациентов с КЗС происходит повышение объема абсолютной аккомодации. Одновременно статистически значимо (p >0,05) возрастали величины положительной и отрицательной частей объема относительной аккомодации.

Таблица 6. Динамика функциональных показателей (M ± m) у пациентов с КЗС на фоне лечения мидримаксом

Анализируемые показатели	Исходные данные	После лечения	P
Острота зрения	0,48 ± 0,41	0,65 ± 0,48	>0,05
Выраженность напряжения аккомодации, дптр	0,73 ± 0,21	0,52 ± 0,19	>0,05
Объем абсолютной аккомодации, дптр	9,70 ± 1,31	10,90 ± 1,35	>0,05
Положительная часть относительной аккомодации, дптр	7,35 ± 3,55	7,42 ± 2,09	>0,05
Отрицательная часть относительной аккомодации, дптр	3,04 ± 0,97	3,12 ± 1,26	>0,05
Ближайшая точка ясного видения, дптр	-10,23 ± 2,42	-11,35 ± 2,17	>0,05
Дальнейшая точка ясного видения, дптр	-0,53 ± 0,22	- 0,45 ± 0,38	>0,05

Таблица 7. Динамика основных параметров объективной аккомодографии у больных с КЗС на фоне лечения мидримаксом

Контролированные параметры аккомодограммы	Тип монитора электронного учебника	Характеристика аккомодации	Число глаз		Исходные данные	После лечения	P
			n	%			
Коэффициент аккомодационного ответа	TFT	Напряжение	10	19,2	0,658 ± 0,060	0,392 ± 0,210	>0,05
		Слабость	10	19,2	0,002 ± 0,190	0,214 ± 0,190	>0,05
	E-Ink	Напряжение	6	11,5	0,59 ± 0,06	0,54 ± 0,15	>0,05
		Слабость	16	30,8	0,099 ± 0,280	-0,029 ± 0,400	>0,05
Коэффициент роста	TFT	Напряжение	8	15,4	0,52 ± 0,05	0,42 ± 0,12	>0,05
		Слабость	2	3,9	0,17; 0,13	0,38; 0,33	–
	E-Ink	Напряжение	8	15,4	0,53 ± 0,07	0,43 ± 0,06	>0,05
		Слабость	4	7,7	0,29 ± 0,05	0,32 ± 0,12	>0,05
Коэффициент микрофлюктуаций	TFT	Напряжение	4	7,7	62,27 ± 0,08	59,41 ± 0,05	>0,05
		Слабость	–	–	–	–	–
	E-Ink	Напряжение	2	3,9	62,31; 63,82	56,13; 55,43	–
		Слабость	–	–	–	–	–

Динамика основных характеристик аккомодограмм пациентов с КЗС на фоне лечения представлена в таблице 7. В зависимости от направленности изменений данных аккомодографии все студенты были разделены на две подгруппы: с напряжением или со слабостью аккомодации.

Установлено, что через 2 недели систематических инстилляций мидримакса у пациентов с КЗС из первой подгруппы происходит некоторое ослабление изначально повышенных параметров аккомодации, а во второй подгруппе — наоборот, усиление исходно сниженных. Вместе с тем выявленная тенденция не была статистически значимой ($p > 0,05$).

Таким образом, судя по данным компьютерной аккомодографии, систематические инстилляции мидримакса способствуют нормализации основных параметров аккомодограммы: при их патологическом повышении — снижению, а при снижении, соответственно, повышению до нормальных значений.

ВЫВОДЫ

1. Систематическая работа с электронным учебником у 66,7 % студентов стимулирует развитие жалоб зрительного характера, при этом у каждого из них диагностирован ССГ, в том числе у 65 % — на фоне КЗС.

2. Независимо от типа электронного учебника у большинства пациентов наблюдался КЗС. Относительно более редкие мигательные движения при работе с ЖК экраном, чем с экраном E-Ink, определяют несколько более частое развитие ССГ при работе с электронным учебником первого типа.

3. После двухнедельных двукратных ежедневных инстилляций мидримакса у всех пациентов с КЗС отмечено уменьшение частоты и выраженности проявлений астенопии, повышение некорригированной остроты зрения, объема абсолютной аккомодации, значений положительной и отрицательной частей объема относительной аккомодации, а также объективное снижение напряжения аккомодации.

4. После двухнедельных двукратных ежедневных инстилляций мидримакса выявлена положительная динамика основных параметров аккомодограммы в виде их повышения при исходной слабости и снижения — при их исходном повышении.

Литература

1. *Bergqvist U.O., Knave B.G.* Eye discomfort and work with visual display terminals. Scand J Work Environ Health. 1994; 20: 27–33.
2. *Rosenfield M.* Computer vision syndrome: a review of ocular causes and potential treatments. Ophthalmic Physiol Opt. 2011; 31: 502–15.
3. *Blehm C., Vishnu S., Khattak A., Mitra S., Yee R.W.* Computer Vision Syndrome: A Review. Surv Ophthalmol. 2006; 50: 253–62.
4. Computer Vision Syndrome Symptoms. Available at: http://www.aoa.org/x5374.xml.
5. *Арутюнова О.В., Манько О.В.* Компьютерный зрительный синдром. Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. 2007; 2 (21): 58–9.
6. *Лаврик Н.С., Палеха О.Н., Чмиль А.А.* Влияние увеличения времени работы за монитором компьютера на некоторые показатели функционального состояния глаза. Вестник офтальмологии. 2004; 6: 28–30.

7. *Орлова Н.С., Осипов Г.И.* Коррекция зрения. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ; 2007: 46–7.
8. *Berg M., Bengt A.* An occupational study of employees with VDT-associated symptoms. The importance of stress. Stress Med. 1996; 12: 51–4.
9. *Collins M.J., Brown B., Bowman K.J., Carkeet A.* Symptoms associated with VDT use. Clin Exp Optometry. 1990; 73: 111–8.
10. *Sheedy J.E., Hayes J., Engle J.* Is all asthenopia the same? Optom Vis Sci. 2003. 80: 732–9.
11. *Shrestha G.Sh., Mohamed F.N., Shah D.N.* Visual problems among video display terminal (VDT) users in Nepal. J Optom. 2011; 4: 56–62.
12. *Жаров В.В., Никишин Р.А., Егорова А.В. и др.* Клиническая оценка состояния аккомодации с помощью метода компьютерной аккомодографии. В кн.: Ерошевские чтения: сб. статей. Самара. 2007; 437–40.
13. *Жаров В.В.* Компьютерная аккомодография на приборе Speedy-K ver. MF-1 (Япония). Методические рекомендации. Ижевск; 2007.
14. *Жаров В.В., Никишин Р.А., Егорова А.В. и др.* Оценка критериев метода компьютерной аккомодографии. В кн.: Рефракционные и глазодвигательные нарушения: сб. трудов международной конференции. Москва; 2007: 208–10.

Visual disorders caused by using electronic textbooks and prospects of their correction (preliminary report)

E.L. Efimova, V.V. Brzhesky, A.S. Aleksandrova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
vvbrzh@yandex.ru

Extensive use of electronic textbooks in the learning process creates a variety of ophthalmoergonomic problems for the student due to the specific feature of screen images. The purpose of the study was to evaluate the character and severity of visual disorders in young people who systematically work with E-books (based on TFT or E-ink technology) and to determine the possibility to correct these disorders with the help of Mydrimax drug. The study found that regular use of electronic textbook leads to vision complaints in 66.7% of students, who are diagnosed with dry eye syndrome, 65% of them additionally had computer vision syndrome (CVS), which did not depend on the type of the E-book used. After Mydrimax instillation all CVS patients displayed a drop in the frequency and severity of astenopia, improved uncorrected visual acuity, absolute accommodation volume, values of the positive and the negative parts of relative accommodation volume and the positive dynamics of the basic accommodation parameters.

Keywords: computer vision syndrome, dry eye, eBooks, tension accommodation

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2:27–33

References

1. *Bergqvist U.O., Knave B.G.* Eye discomfort and work with visual display terminals. Scand J Work Environ Health. 1994; 20: 27–33.
2. *Rosenfield M.* Computer vision syndrome: a review of ocular causes and potential treatments. Ophthalmic Physiol Opt. 2011; 31: 502–15.
3. *Blehm C., Vishnu S., Khattak A., Mitra S., Yee R.W.* Computer Vision Syndrome: A Review. Surv Ophthalmol. 2006; 50: 253–62.
4. Computer Vision Syndrome Symptoms. Available at: http://www.aoa.org/x5374.xml.
5. *Arutyunova O.V., Manko O.V.* Computer Vision Syndrome. Physical education in the prevention, treatment and rehabilitation. 2007; 2 (21): 58–9 (in Russian).
6. *Lavrik N.S., Paleha O.N., Chmil A.A.* The impact of increased operating time of computer monitor using on some indicators of the functional state of the eye. Vestnik Oftalmologii. 2004; 6: 28–30 (in Russian).
7. *Orlova N.S., Osipov G.I.* Vision correction. Novosibirsk: Sibmedizdat NGMU; 2007: 46–7 (in Russian).
8. *Berg M., Bengt A.* An occupational study of employees with VDT-associated symptoms. The importance of stress. Stress Med. 1996; 12: 51–4.
9. *Collins M.J., Brown B., Bowman K.J., Carkeet A.* Symptoms associated with VDT use. Clin Exp Optometry. 1990; 73: 111–8.
10. *Sheedy J.E, Hayes J., Engle J.* Is all asthenopia the same? Optom Vis Sci. 2003. 80: 732–9.
11. *Shrestha G.Sh., Mohamed F.N., Shah D.N.* Visual problems among video display terminal (VDT) users in Nepal. J Optom. 2011; 4: 56–62.
12. *Zharov V.V., Nikishin R.A., Egorova A.V., et al.* Clinical evaluation of the state of accommodation by the method of computer accomodography. In: Proc. of the conference "Eroshevskie chtenija". Samara. 2007; 437–40 (in Russian).
13. *Zharov V.V.* Computer accomodography by Speedy-K ver. MF-1 (Japan). Recommendations for using. Izhevsk; 2007 (in Russian).
14. *Zharov V.V., Nikishin R.A., Egorova A.V., et al.* Evaluation of the criteria of computer accomodography. In: Proc. of the International Conference "Refractive and oculomotor disorders". Moscow; 2007: 208–10 (in Russian).

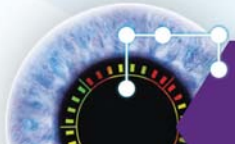
Адрес для корреспонденции: 194100, Санкт-Петербург, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
vvbrzh@yandex.ru

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

Рег.№: ЛП-000986

Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании глаукомной оптической нейропатии

Н.И. Курышева[1], Е.Ю. Иртегова[1], А.Н. Ясаманова[2]

[1] Центр офтальмологии ФМБА России, Клиническая больница № 86, Москва
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Городская клиническая больница № 1, Москва

Цель работы — исследование характера течения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у пациентов с различным уровнем маркера дисфункции сосудистого эндотелия (фактора Виллебранда). Офтальмологическое обследование, определение уровня фактора Виллебранда (фВ) в плазме крови выполнено у 67 пациентов с открытоугольной глаукомой повышенного давления (ГПД), у 41 пациента с глаукомой нормального давления (ГНД) и 38 соматически здоровых лиц контрольной группы. Морфометрические исследования выполнялись методом ретинальной томографии и оптической когерентной томографии с анализом толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFLT) и ганглиозного комплекса (GCC). Период наблюдения составил 36 мес. Показано повышение уровня фВ при ГПД (до 113,25 ± 24,31%, p = 0,009) и при ГНД (до 106,85 ± 21,02%, p = 0,012) по сравнению с группой контроля (93,86 ± 17,13%). У пациентов с нормальным уровнем фВ не было выявлено прогрессирования глаукомной оптической нейропатии за период наблюдения. У пациентов с компенсированным на фоне лечения уровнем фВ выявлено достоверное улучшение индекса MD через 6 мес. (с -4,916 ± 5,121 dB до -4,103 ± 4,658 dB, p = 0,037), в другие сроки не было выявлено статистически значимых различий. У пациентов с повышенным уровнем фВ выявлены достоверные изменения показателей через 36 мес.: снижение индекса MD с -4,61 ± 8,42 до -5,97 ± 8,85 dB (p = 0,042), увеличение cup/disk ratio с 0,59 ± 0,21 до 0,66 ± 0,24 (p = 0,041); уменьшение средней RNFLT с 0,21 ± 0,09 до 0,17 ± 0,08 мкм (p = 0,04), а также уменьшение средней толщины GCC с 74,54 ± 5,65 до 70,88 ± 5,44 мкм (p = 0,048), изменение FLV (объема фокальных потерь) с 4,225 ± 1,120 до 5,539 ± 1,110 % (p = 0,041) и GLV (объема глобальных потерь) с 17,225 ± 3,140 до 18,458 ± 3,106 % (p = 0,043). Полученные результаты могут свидетельствовать о влиянии эндотелиальной дисфункции на характер течения ПОУГ.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, эндотелиальная дисфункция, фактор Виллебранда.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 34—39

Нарушения глазной гемоперфузии играют важную роль в развитии и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [1—3]. Одной из причин нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции является эндотелиальная дисфункция (ЭД). ЭД характеризуется как дисбаланс между вазоактивными субстанциями, продуцируемыми сосудистым эндотелием и обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов. Одним из наиболее информативных методов диагностики эндотелиальной дисфункции является исследование интегрального маркера ЭД — фактора Виллебранда (фВ) [4, 5]. В настоящее время вопрос о состоянии сосудистого эндотелия при глаукоме мало изучен. Отсутствует также информация о лечении глаукомы с позиций нормализации эндотелиальной дисфункции.

ЦЕЛЬ: исследование характера течения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у пациентов с различным уровнем фактора Виллебранда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 108 пациентов с ПОУГ: 67 пациентов — с глаукомой повышенного давления (ГПД) и 41 пациент — с глаукомой нормального давления (ГНД), в том числе 34 мужчины и 74 женщины. Критериями исключения являлись: наличие сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной ка-

© Н.И. Курышева, Е.Ю. Иртегова, А.Н. Ясаманова
Центр офтальмологии ФМБА России, Москва; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Городская клиническая больница № 1

тракты); наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, системных заболеваний, острых нарушений кровообращения в анамнезе. Все пациенты находились под наблюдением невролога. В анализ были включены только пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим операциям на глазах. Исходные морфофункциональные показатели не отличались в сравниваемых группах больных (табл. 1). Местная гипотензивная терапия проводилась в виде инстилляций латанопроста.

Контрольная группа включала 38 соматически здоровых лиц (14 мужчин и 24 женщины) без офтальмопатологии, кроме начальной катаракты. Из группы контроля были исключены лица, имеющие в анамнезе признаки первичной или вторичной сосудистой дисрегуляции (мигрень, болезнь Рейно, вазоспазм, нейроциркуляторная дистония). Группы были сопоставимы по возрасту ($p > 0,5$) и полу ($p > 0,5$).

У больных глаукомой для исследования выбирался глаз с более продвинутой стадией (по результатам компьютерной периметрии, лазерной сканирующей офтальмоскопии и оптической когерентной томографии), у лиц контрольной группы — правый глаз.

Всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование: визометрия, тонометрия по Маклакову и с помощью прибора Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert), биомикроскопия, гониоскопия, пахиметрия, офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза. Исследование поля зрения проводилось методом стандартной автоматизированной периметрии (САП) Humphrey (Carl Zeiss Meditec) по программе порогового теста 30–2 с использованием алгоритма SITA-Standard (порог исследован в 176 точках в пределах центральных 30° белым стимулом с диаметром III по Гольдману и длительностью предъявления 100 мс при освещенности фона 31,5 асб.). Конфокальная лазерная сканирующая офтальмоскопия осуществлялась на приборе HRT II (Heidelberg Engineering). Учитывались 13 стереометрических параметров: объем НРП (rim volume), объем экскавации (cup volume), соотношение площади экскавации и диска зрительного нерва (ДЗН) (cup/disc ratio), средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) (mean RNFL thickness), площадь поперечного сечения СНВС по краю диска (RNFL cross sectional area), площадь ДЗН (disc area). Оптическая когерентная томография осуществлялась на приборе OCT RTVue-100 (Optovue, Inc., Fremont, CA). Исследовался комплекс ганглиозных клеток сетчатки (GCC) в режиме треккинга. При обработке данных исключали сканы с грубыми артефактами от мелких движений глаз и с низким уровнем сигнала. В протоколе GCC исследовали три индекса: среднюю толщину GCC (avg. GCC), объем фокальных потерь (FLV) и объем глобальных потерь (GLV), где FLV — это параметр, отражающий количественные изменения объема GCC (процент значимой потери объема), а GLV — среднюю потерю объема GCC (показатель диффузной потери GCC).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	ГНД	ГПД	Контроль
Возраст, годы	65,5 ± 7,6 *p = 0,82, **p = 0,88	66,8 ± 7,2 *p = 0,80	61,2 ± 7,8
Толщина роговицы, мкм	534,18 ± 23,70 *p = 0,78, **p = 0,86	537,76 ± 25,39 *p = 0,69	534,00 ± 20,65
MD, dB	-5,03 ± 4,24 *p = 0,02, **p = 0,09	-7,09 ± 9,10 *p = 0,008	-0,88 ± 2,12
PSD, dB	2,98 ± 2,53 *p = 0,04, **p = 0,11	4,09 ± 3,86 *p = 0,02	1,84 ± 0,46
Disk area, мм^2	2,22 ± 0,56 *p = 0,45, **p = 0,53	2,10 ± 0,49 *p = 0,51	2,08 ± 0,23
Cup volume, мм^3	0,28 ± 0,23 *p = 0,03, **p = 0,46	0,26 ± 0,27 *p = 0,03	0,03 ± 0,03
Rim volume, мм^3	0,28 ± 0,14 *p = 0,03, **p = 0,54	0,26 ± 0,15 *p = 0,03	0,45 ± 0,14
Cup/disk ratio	0,61 ± 0,19 *p = 0,02, **p = 0,62	0,63 ± 0,21 *p = 0,02	0,28 ± 0,18
mean RNFL thickness, мм	0,21 ± 0,11 *p = 0,04, **p = 0,25	0,18 ± 0,08 *p = 0,03	0,33 ± 0,06
GCC avg, мкм	77,31 ± 4,13 *p = 0,03, **p = 0,42	74,64 ± 3,82 *p = 0,03	86,95 ± 2,34
FLV, %	4,22 ± 0,86 *p = 0,01, **p = 0,54	4,82 ± 1,09 *p = 0,01	0,74 ± 0,29
GLV, %	17,24 ± 3,41 *p = 0,02, **p = 0,31	19,15 ± 3,02 *p = 0,02	9,11 ± 2,96

Примечание. *p — значимость отличий по сравнению с контролем, **p — значимость отличий между группами ГНД и ГПД. Расшифровку всех показателей см. в примечании к табл. 3.

ГНД диагностировали пациентам, у которых выявлялись признаки ГОН, подтвержденные данными офтальмоскопии и методами визуализации ДЗН и СНВС, а также результатами стандартной автоматизированной периметрии при условии нормального внутриглазного давления (ВГД). По результатам тонометрии на анализаторе ORA — нескольких измерений в течение 3 дней — уровень роговично-компенсированного ВГД не превышал 21 мм рт. ст.

Исследование уровня фВ проводилось с использованием лазерного анализатора агрегации Biola 230 LA по унифицированной методике. Расчет активности фВ в плазме крови проводился автоматически с помощью программы AGGRWB. Процентное содержание фВ в исследуемой

плазме определялось по максимальному углу наклона кривой агглютинации с помощью калибровочного графика.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel — 2010, пакета программ статистического анализа SPSS 16.0 for Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средние значения уровня фВ у больных ПОУГ были достоверно выше показателей в группе контроля (93,86 ± 17,13 %) и составили при ГПД 113,25 ± 24,31 % (p = 0,009), при ГНД — 106,85 ± 21,02 % (p = 0,012), статистически значимой разницы показателей в группах ГПД и ГНД не выявлено (p = 0,251).

При ГПД повышенные значения уровня фВ (в пределах 91–175 %) выявлялись в 4 раза чаще, чем нормальные показатели. При ГНД наблюдалась та же тенденция, хотя различие было менее выражено, в то время как в группе контроля нормальный уровень фВ выявлен практически у половины обследованных (табл. 2).

В зависимости от уровня фВ пациенты были разделены на 2 группы: с нормальным уровнем фВ (25 пациентов) и повышенным уровнем фВ (83 пациента). По результатам обследования пациентам с повышенным уровнем фВ была назначена терапия с целью нормализации функции эндотелия: препараты, обладающие ангиопротекторным, антиоксидантным, антиагрегантным действием, а также направленные на коррекцию микроциркуляции (кардиомагнил 75 мг вечером — 3 мес., актовегин 2 мл в/м № 10, затем 1 табл. 2 р/д — 1,5 мес.). Контрольные обследования пациентов проводились через 3 и 12 мес. На фоне лечения через 3 мес. уровень фВ снизился до нормальных значений у 63 пациентов (75,9 %), ниже нормы — у 4 (4,8 %), остался повышенным — у 16 пациентов (19,3 %).

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от уровня фВ

Показатели	Число пациентов	
	нормальный уровень фВ (80–90 %)	повышенный уровень фВ (91–175 %)
ГПД	13 (19,4 %)	54 (80,6 %)
ГНД	15 (36,59 %)	26 (63,41 %)
Контроль	16 (42,11 %)	22 (57,89 %)

В зависимости от уровня фВ на фоне лечения были выделены 2 подгруппы: с компенсированным фВ на фоне лечения и с повышенным уровнем фВ. Особое внимание было уделено тому, чтобы выделенные подгруппы пациентов были сопоставимы по следующим показателям: уровню ВГД (p = 0,567), MD (p = 0,245), RNFLT (p = 0,348), GCC (p = 0,352).

Пациентам с повышенным уровнем фВ назначалось дополнительное лечение (дипиридамол 25 мг 2 р/д, вазилип 10–20 мг/сут внутрь). Назначение статинов проводилось при сопутствующей дислипидемии для усиления антиагрегантного эффекта (с целью нормализации уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности — ЛПНП) [5].

Результаты офтальмологического обследования оценивались через 6, 12 и 36 мес. У пациентов с нормальным уровнем фВ не было выявлено достоверных различий показателей за период наблюдения. У пациентов с компенсированным уровнем фВ выявлено достоверное улучшение индекса MD через 6 и 12 мес., в другие сроки не было выявлено достоверных различий показателей. У пациентов с повышенным уровнем фВ выявлены достоверные изменения показателей через 36 мес.: снижение индекса MD, увеличение cup/disk ratio, уменьшение толщины CHBC, а также уменьшение средней толщины GCC, изменение показателей FLV и GLV через 12 и 36 мес. (табл. 3).

Таким образом, у пациентов с нормальным и компенсированным на фоне лечения уровнем фВ за период наблюдения не было выявлено прогрессирования ГОН, в отличие от пациентов с повышенным уровнем фВ. Улучшение индекса MD через 6 и 12 мес. может быть обусловлено проведением корректирующей терапии и нормализацией уровня фВ на фоне лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено повышение уровня маркера эндотелиальной дисфункции при глаукоме с нормальным и повышенным ВГД по сравнению со здоровыми лицами. При этом у пациентов с ПОУГ, имевших нормальный уровень фВ, отмечалась стабилизация ГОН в отличие от пациентов с декомпенсированным уровнем фВ.

ФВ является одним из наиболее важных маркеров дисфункции сосудистого эндотелия. Сосудистый эндотелий играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи, вырабатывая вазоактивные субстанции. К ним относятся вазоконстрикторы (эндотелин I, ангиотензин II, тромбоксан); вазодилататоры (оксид азота, простациклин, пероксид водорода и др.) [4, 6, 7]. Регуляция сосудистого тонуса и объем местного кровотока поддерживаются главным образом благодаря сочетанному действию оксида азота и эндотелина-1 за счет сохранения баланса продуцируемых субстанций. Очевидно, сосудистый тонус играет важную роль в поддержании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва. Между тем в литературе имеются лишь единичные исследования, посвященные этой проблеме. В работе P. Lip и соавт. [8] было выявлено повышение уровня фВ, а также VEGF при глаукоме с высоким ВГД и при ГНД по сравнению с группой контроля,

Таблица 3. Результаты офтальмологического обследования на фоне лечения сосудистого эндотелия в исследуемых группах

Показатели	Группы	Исходные данные	Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 36 мес.
MD	1	-4,199 ± 4,737	-3,981 ± 3,978 P = 0,659	-4,321 ± 4,236 P = 0,893	-4,752 ± 4,091 P = 0,692
	2а	-4,916 ± 5,121	-4,103 ± 4,658 P = 0,037	-4,235 ± 4,513 P = 0,05	-5,102 ± 5,156 P = 0,231
	2б	-4,616 ± 8,426	-4,597 ± 8,154 P = 0,764	-5,182 ± 8,316 P = 0,572	**-5,974 ± 8,852 P = 0,042**
PSD	1	3,790 ± 3,389	3,584 ± 3,212 P = 0,694	3,725 ± 3,411 P = 0,583	3,981 ± 3,484 P = 0,531
	2а	3,356 ± 3,120	3,020 ± 2,913 P = 0,782	3,112 ± 3,050 P = 0,631	3,761 ± 3,435 P = 0,432
	2б	2,749 ± 2,255	2,705 ± 2,301 P = 0,886	2,981 ± 2,322 P = 0,764	3,314 ± 2,356 P = 0,087
Cup volume	1	0,269 ± 0,208	0,256 ± 0,201 P = 0,312	0,275 ± 0,218 P = 0,542	0,283 ± 0,210 P = 0,614
	2а	0,276 ± 0,231	0,262 ± 0,215 P = 0,714	0,288 ± 0,236 P = 0,341	0,294 ± 0,254 P = 0,089
	2б	0,250 ± 0,217	0,261 ± 0,203 P = 0,467	0,270 ± 0,224 P = 0,422	0,296 ± 0,220 P = 0,079
Rim volume	1	0,252 ± 0,131	0,258 ± 0,126 P = 0,372	0,249 ± 0,120 P = 0,247	0,238 ± 0,124 P = 0,176
	2а	0,289 ± 0,144	0,298 ± 0,139 P = 0,398	0,286 ± 0,148 P = 0,323	0,273 ± 0,136 P = 0,091
	2б	0,345 ± 0,182	0,339 ± 0,184 P = 0,471	0,326 ± 0,176 P = 0,102	0,296 ± 0,171 P = 0,052
Cup/disk ratio	1	0,657 ± 0,108	0,649 ± 0,103 P = 0,269	0,661 ± 0,113 P = 0,287	0,679 ± 0,115 P = 0,325
	2а	0,589 ± 0,196	0,588 ± 0,189 P = 0,342	0,597 ± 0,180 P = 0,540	0,604 ± 0,188 P = 0,234
	2б	0,597 ± 0,209	0,608 ± 0,216 P = 0,322	0,617 ± 0,213 P = 0,265	**0,662 ± 0,241 P = 0,041**
mean RNFL thickness	1	0,196 ± 0,109	0,195 ± 0,110 P = 0,156	0,183 ± 0,104 P = 0,432	0,178 ± 0,105 P = 0,224
	2а	0,197 ± 0,084	0,195 ± 0,080 P = 0,225	0,185 ± 0,074 P = 0,263	0,174 ± 0,072 P = 0,069
	2б	0,214 ± 0,095	0,210 ± 0,091 P = 0,326	0,198 ± 0,087 P = 0,093	**0,173 ± 0,083 P = 0,040**
GCC	1	74,86 ± 6,88	74,72 ± 6,83 P = 0,443	74,28 ± 6,87 P = 0,288	73,13 ± 6,90 P = 0,082
	2а	73,33 ± 5,92	73,12 ± 5,79 P = 0,255	72,58 ± 5,77 P = 0,246	71,10 ± 5,86 P = 0,098
	2б	74,54 ± 5,65	74,05 ± 5,57 P = 0,231	**72,94 ± 5,52 P = 0,05**	**70,88 ± 5,44 P = 0,048**
FLV	1	3,988 ± 0,878	4,085 ± 0,870 P = 0,220	4,117 ± 0,879 P = 0,254	4,667 ± 0,865 P = 0,156
	2а	4,434 ± 1,030	4,448 ± 1,060 P = 0,324	4,711 ± 1,010 P = 0,305	5,166 ± 1,130 P = 0,102
	2б	4,225 ± 1,120	4,388 ± 1,112 P = 0,220	**4,992 ± 1,105 P = 0,049**	**5,539 ± 1,110 P = 0,041**
GLV	1	16,328 ± 3,865	16,510 ± 3,826 P = 0,220	16,899 ± 3,830 P = 0,278	17,145 ± 3,840 P = 0,188
	2а	17,422 ± 3,083	17,677 ± 3,061 P = 0,345	17,956 ± 3,070 P = 0,310	18,224 ± 3,113 P = 0,112
	2б	17,225 ± 3,140	17,488 ± 3,122 P = 0,233	17,982 ± 3,120 P = 0,065	**18,458 ± 3,106 P = 0,043**

Примечание. Исследуемые группы: 1 — с нормальным уровнем фВ; 2а — с компенсированным уровнем фВ на фоне лечения; 2б — с повышенным уровнем фВ.
MD и PSD — периметрические индексы, характеризующие среднее и стандартное отклонение светочувствительности сетчатки. Cup volume — объем экскавации ДЗН, Rim volume — объем неврального ободка, cup/disk area — отношение площади экскавации к площади ДЗН, mean RNFL thickness — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (CHBC); GCC — средняя толщина ганглиозного комплекса сетчатки, FLV, GLV — показатели, характеризующие объем фокальных и глобальных потерь ганглиозных клеток сетчатки.

при этом не отмечено статистически значимой разницы между группами ГНД и ПОУГ. К сожалению, в данном исследовании авторы не проводили анализ взаимосвязи уровня фВ с результатами клинического обследования, а динамическое наблюдение за пациентами не осуществлялось.

W. Rokicki и соавт. исследовали содержание уровня фВ в сосудистой сети радужки у пациентов с ПОУГ (иммуногистохимический анализ) после иридэктомии при ПОУГ и после смерти у пациентов без глаукомы. Нормальный уровень фВ был выявлен у 48 % пациентов с ПОУГ и в 100 % случаях в группе контроля [9].

Другие авторы для оценки состояния эндотелия у пациентов с ГНД, ПОУГ и псевдоэксфолиативным синдромом (ПЭС) проводили исследование циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (EPCs), а также ультразвуковое исследование эндотелий-зависимой потокопосредованной вазодилатации плечевой артерии (FMD) [10, 11]. Выявлено снижение FMD и циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с ПОУГ, ПЭС, а также с офтальмогипертензией [12, 13]. Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с офтальмогипертензией и ПОУГ преобладают факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и повышенный риск смертности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний [14–16]. Было высказано предположение, что даже если имеет место первичное нарушение EPCs (при отсутствии клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний у конкретного больного), это может быть расценено как признак системной дисфункции эндотелия и, как следствие, нарушение физиологической регуляции глазного кровотока. Таким образом, снижение уровня EPCs играет роль в изменении глазной гемоперфузии [17].

В настоящем исследовании впервые было показано, что дисфункция сосудистого эндотелия отрицательно сказывается на течении глаукомы: у больных с повышенным уровнем фВ отмечено прогрессирование заболевания, в то время как при его нормализации наблюдалась стабилизация ГОН. Полученные данные подчеркивают важность исследования маркеров дисфункции сосудистого эндотелия, особенно в случаях прогрессирования глаукомы при нормализованном офтальмотонусе. Назначение препаратов, направленных на коррекцию дисфункции эндотелия, следует рассматривать как важный этап лечения глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование свидетельствует об определенной роли дисфункции сосудистого эндотелия в патогенезе глаукомной оптической нейропатии и открывает новые перспективы в лечении глаукомы.

Литература

1. *Flammer J., Haefliger I.O., Orgul S., Resink T.* Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? J Glaucoma. 1999; 8: 212–9.
2. *Федоров С.Н., Ивашина А.И., Михайлова Г.Д.* Вопросы патогенеза и лечения глаукомы. Москва; 1981: 59–63.
3. *Лоскутов И.А.* Роль нарушений микроциркуляции в сосудах глаза в патогенезе глаукоматозной нейропатии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2002.
4. *Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.* Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГМУ. 2003: 30–5.
5. *Ясаманова А.Н.* Гемостаз и липиды крови при острой и хронической ишемии головного мозга. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2005.
6. *Haefliger I.O., Flammer J., Beny J.L., Luscher T.F.* Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. Prog Retin Eye Res. 2001; 20: 209–25.
7. *Schmetterer L., Polak K.* Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. Prog Retin Eye Res. 2001; 20: 823–47.
8. *Lip P.L., Felmeden D.C., Blann A.D., et al.* Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor FLT-1, and von Willebrand factor in glaucoma. Br J Ophthalmol. 2002; 86(11): 1299–302.
9. *Rokicki W., Zaba M., Mrukwa-Kominek E., et al.* Von Willebrand factor in iris vasculature of glaucoma patients. Med Sci Monit. 2014 (Jun 23); 20: 1051–5.
10. *Su W.W., Cheng S.T., Hsu T.S., Ho W.J.* Abnormal flow-mediated vasodilation in normal-tension glaucoma using a non-invasive determination for peripheral endothelial dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47: 3390–4.
11. *Su W.W., Cheng S.T., Ho W.J., et al.* Glaucoma is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction. Ophthalmology. 2008; 115: 1173–8.
12. *Atalar P.T., Atalar E., Kilic H., et al.* Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome. Int Heart J. 2006; 47: 77–84.
13. *Fadini G.P., Pagano C., Baesso I., et al.* Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol. 2010; 88: 135–41.
14. *Werner N., Kosiol S., Schiegl T., et al.* Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. N Engl J Med. 2005; 353: 999–1007.
15. *Pache M., Flammer J.* A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. Surv Ophthalmol. 2006; 51: 179–212.
16. *Orzalesi N., Rossetti L., Omboni S.* Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007; 245: 795–802.
17. *Kotliar K.E., Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M.* Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. Acta Ophthalmol. 2008; 86: 424–33.

The role of endothelial dysfunction in glaucomatous optic neuropathy progression

N.I. Kurysheva[1], E.Yu. Irtegova[1], A.N. Yasamanova[2]

[1]The Ophthalmological Center of the Federal Medical and Biological Agency, Clinical Hospital No. 86, Moscow, Russia

[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russia

e-natalia@list.ru

The paper studies the von Willebrand factor (vWF) level as a marker of endothelial dysfunction in primary open-angle glaucoma (POAG) progression. Ophthalmic examination and plasma level of vWF were performed in 67 patients with high-tension glaucoma (HTG), 41 patients with normal-tension glaucoma (NTG) and 38 healthy control subjects. Structural changes were evaluated using retinal tomography and optical coherence tomography, including RNFL and ganglion cells complex thickness measurement. The follow-up period was 36 months. The methods of standard variation analysis were applied. The threshold P value for statistical significance was 0.05. The mean level of vWF was increased in HTG (113.25%±24,31%, p=0.009) and NTG (106.85%±21.02%, p=0.012) as compared to the control group (93.86%±17.13%). The patients with normal vWF level revealed no progression of glaucoma optical neuropathy. The patients with vWF level normalized by treatment showed a significant improvement of MD index in 6 months (from -4.916±5.121 to -4.103±4.658 dB, p=0.037), which remained stable in the subsequent follow up period. The patients with increased vWF level showed a deterioration of MD in 36 months (from -4.616±8,426 dB to -5,974 ± 8.852 dB,

p=0.042), an increase of cup/disk ratio (from 0.59±0.21 to 0.66±0.24, p=0.041), thinning of average RNFLT (from 0.21±0.09 μm to 0.17±0.08 μm, p=0.04), thinning of average GCC (from 74.54±5.65 μm to 70.88±5.44 μm, p=0.048), deterioration of FLV (focal loss volume, from 4.225±1.120% to 5.539±1.110%, p=0.041) and GLV (global loss volume, from 17.225±3.140% to 18.458±3,106%, p=0.043). The obtained results may indicate to the impact of endothelial dysfunction on POAG progression character.

Keywords: primary open-angle glaucoma, endothelial dysfunction, von Willebrand factor

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 34–9

References

1. *Flammer J., Haefliger I.O., Orgul S., Resink T.* Vascular dysregulation: a principal risk factor for glaucomatous damage? J Glaucoma. 1999; 8: 212–9.
2. *Fedorov S.N., Ivashina A.I., Mikhailova G.D.* Matters of pathogenesis and treatment of glaucoma. Moscow; 1981: 59–63 (in Russian).
3. *Loskutov I.A.* Role of violations of microcirculation in eye vessels in pathogenesis of glaucomatous neuropathy. Dr. med. sci. diss. Moscow; 2002 (in Russian).
4. *Petrishchev N.N., Vlasov T.D.* Dysfunction of endothelium. Reasons, mechanisms, pharmacological correction. Saint-Petersburg: SpbGMU Publ. 2003: 30–5 (in Russian).
5. *Yasamanova A.N.* Hemostasis and lipids of blood in acute and chronic brain ischemia. Dr. med. sci. diss. Moscow; 2005 (in Russian).
6. *Haefliger I.O., Flammer J., Beny J.L., Luscher T.F.* Endothelium-dependent vasoactive modulation in the ophthalmic circulation. Prog Retin Eye Res. 2001; 20: 209–25.
7. *Schmetterer L., Polak K.* Role of nitric oxide in the control of ocular blood flow. Prog Retin Eye Res. 2001; 20: 823–47.
8. *Lip P.L., Felmeden D.C., Blann A.D., et al.* Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor FLT-1, and von Willebrand factor in glaucoma. Br J Ophthalmol. 2002; 86(11): 1299–302.
9. *Rokicki W., Zaba M., Mrukwa-Kominek E., et al.* Von Willebrand factor in iris vasculature of glaucoma patients. Med Sci Monit. 2014 Jun 23; 20: 1051–5.
10. *Su W.W., Cheng S.T., Hsu T.S., Ho W.J.* Abnormal flow-mediated vasodilation in normal-tension glaucoma using a non-invasive determination for peripheral endothelial dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006; 47: 3390–4.
11. *Su W.W., Cheng S.T., Ho W.J., et al.* Glaucoma is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction. Ophthalmology. 2008; 115: 1173–8.
12. *Atalar P.T., Atalar E., Kilic H., et al.* Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome. Int Heart J. 2006; 47: 77–84.
13. *Fadini G.P., Pagano C., Baesso I., et al.* Reduced endothelial progenitor cells and brachial artery flow-mediated dilation as evidence of endothelial dysfunction in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol. 2010; 88: 135–41.
14. *Werner N., Kosiol S., Schiegl T., et al.* Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. N Engl J Med. 2005; 353: 999–1007.
15. *Pache M., Flammer J.* A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. Surv Ophthalmol. 2006; 51: 179–212.
16. *Orzalesi N., Rossetti L., Omboni S.* Vascular risk factors in glaucoma: the results of a national survey. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007; 245: 795–802.
17. *Kotliar K.E., Nagel E., Vilser W., Lanzl I.M.* Functional in vivo assessment of retinal artery microirregularities in glaucoma. Acta Ophthalmol. 2008; 86: 424–33.

Адрес для корреспонденции: 123098 Москва, ул. Гамалеи, 15, Клиническая больница № 86, Центр офтальмологии ФМБА России
e-natalia@list.ru

ТРАВАТАН®

травопрост 40 мкг/мл, глазные капли

НОВЫЙ ПОДХОД К СНИЖЕНИЮ ВГД

НОВАЯ ФОРМУЛА ПРЕПАРАТА *ТРАВАТАН®* ЗНАЧИТЕЛЬНО БЕЗОПАСНЕЕ ДЛЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОНЪЮНКТИВЫ И РОГОВИЦЫ[1]

Аналог простагландина в мультидозе без бензалкония хлорида, содержащий в качестве консерванта ПОЛИКВАД®

Ссылки:

1. Ammar DA, Kahook MY. Effects of Benzalkonium Chloride-preserved, Polyquad-preserved, and SofZia-preserved topical glaucoma medication on human ocular epithelial cells. Adv Ther 2010 27(11) (Аммар, Кахук. Влияние на клетки эпителия глаза антиглаукомных препаратов с консервантами: бензалкония хлорид, Поликвад и SofZia. Adv Ther 2010 27(11)

Номер регистрационного удостоверения: П N015625/01 от 08.04.2009

Октябрь 2014. Действительно до: Октябрь 2015. RUS14TRA010

ООО «Алкон Фармацевтика»
Тел.: (495) 258 52 78. Факс: (495) 258 52 79

Alcon®

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

О персистирующих эрозиях роговичного трансплантата (сообщение 2)

П.В. Макаров, А.Э. Кугушева, О.С. Слепова, Е.В. Ченцова, А.И. Хазамова

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

Данная работа является продолжением исследования, представленного ранее, и посвящена разработке методов профилактики и лечения персистирующих эрозий роговичных трансплантатов (ПЭР), а также повышению эффективности реабилитации пациентов после кератопластики высокого риска (КВР). В качестве хирургических методов профилактики и лечения ПЭР предложена циркулярная аутотенонопластика, трансплантация амниотической мембраны, временная или постоянная (кровавая) блефарорафия. Определены оптимальные сроки и показания к проведению этих мероприятий. В качестве терапевтических мер профилактики предложена комплексная иммуносупрессивная (циклоспорин А) и противовирусная (валтрекс, ацикловир, зовиракс) терапия. Своевременное проведение хирургической и терапевтической профилактики развития ПЭР существенно оптимизирует течение раннего и отдаленного послеоперационного периода и увеличивает на 19 % частоту удачных КВР.

Ключевые слова: персистирующая эрозия роговичного трансплантата, кератопластика высокого риска, иммуносупрессия, противовирусная терапия.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 41–46

В предыдущем сообщении были представлены данные о достоверном влиянии различных типов персистирующей эрозии роговичного трансплантата (ПЭР) на характер послеоперационного течения и исходы кератопластики высокого риска (КВР) [1].

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования является разработка методов профилактики и лечения ПЭР и повышение эффективности реабилитации пациентов после КВР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поскольку работа является продолжением исследования, представленного в предыдущем сообщении, использованные методы и проанализированный материал изложены в [1].

*Методы лечения***.** Все пациенты после операции получали общепринятое медикаментозное лечение (антибактериальная, противовоспалительная терапия местно и системно, стимуляторы регенерации). В течение длительного срока (до года) проводили местную иммуносупрессию (инъекции, затем инстилляции дексаметазона). 27 пациентов на фоне традиционной терапии принимали иммуносупрессивный препарат циклоспорин А (ЦСА) в дозе 3 мг/кг веса в сутки. Длительность курса и динамику снижения дозировки препарата корригировали на основании результатов клинического и иммунологического мониторинга, предложенного П.В. Макаровым, О.С. Слеповой, Т.Г. Балаян и др. [2, 3].

В 22 случаях при лабораторных признаках активации герпетической инфекции или риске таковой (прием ЦСА, офтальмогерпес или экстраокулярный герпес в анамнезе) назначали противовирусную терапию (ПВТ) (мазь Зовиракс, таблетки Ацикловир, 1000 мг в сутки; Валтрекс, 1000 мг в сутки). Объем и длительность ПВТ зависели от результатов лабораторных исследований.

В качестве хирургической профилактики и лечения эрозий и изъязвлений кератотрансплантата мы применяли трансплантацию амниотической мембраны (ТАМ) с фиксацией непрерывным швом или мягкой контактной линзой (МКЛ). Использовали пластифицированную амниотическую мембрану «Флексамер» (Самара, Россия) либо обработанную по J. Kim, S. Tseng (1995) [4] и лиофилизированную и консервированную на силикагеле в условиях глазного банка МНИИ ГБ им. Гельмгольца. При прогнозировании развития ПЭР, отрицательной динамике деструктивного процесса, лагофтальме, завороте век, трихиазе, ксерозе проводили временную (на 3–6 не-

© П.В. Макаров, А.Э. Кугушева, О.С. Слепова и др.
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

дель) или кровавую срединную или латерально-медиальную (на 6–12 и более мес.) блефарорафию.

Статистическая обработка полученных данных проведена по программе «Биостат-1999»; использовали критерии χ^2, Фишера, Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В предыдущем исследовании нами были выявлены клинические факторы риска развития эрозий роговицы и их рецидивов при КВР [1]. При наличии этих факторов мы предлагаем применение хирургической профилактики.

Для профилактики и лечения первично персистирующей эрозии роговичного трансплантата (ППЭР) и рецидива персистирующей эрозии роговичного трансплантата (РПЭР) у 36 пациентов мы использовали ТАМ.

В случае выявления клинических факторов риска перед КВР (язва, перфорация роговицы или трансплантата на фоне системных заболеваний, синдром сухого глаза, лимбально-клеточная недостаточность (ЛКН), рецидивирующий герпетический кератит) ТАМ носила профилактический характер и ею завершали операцию (7 случаев). На всех глазах эпителизация трансплантата завершилась не позднее 10-го дня после операции.

С лечебной целью ТАМ проводили при уже развившейся эрозии или ее рецидиве, в том числе у 9 пациентов — в раннем послеоперационном периоде, у 26 больных — в отдаленном периоде. Рецидивы ПЭР развивались в различные сроки после кератопластики — от 1 мес. до 2 лет, а у 18 пациентов за все время наблюдения имели место неоднократные рецидивы ПЭР, требовавшие стационарного лечения и проведения хирургических операций. Пациентов с рецидивом ПЭР оперировали в день госпитализации. Следует отметить, что если в раннем послеоперационном периоде для завершения эпителизации ППЭР в большинстве случаев было достаточно однократной трансплантации, то в случаях РПЭР (чаще через 2, 6 и более месяцев после пересадки роговицы) ТАМ проводили 2 и более раз. Эффективность (завершение эпителизации не позднее 14 дней после первой ТАМ) в этих случаях не превышала 50–60 %.

Особенностью применения ТАМ была фиксация трансплантата кисетным швом 10–0 к лимбальной зоне, дополнительная фиксация с помощью МКЛ (Pure vision, Focus или другие МКЛ для длительного ношения), временная блефарорафия, смена трансплантата при сохранении дефекта через 5–7 дней. Эффективность операции в целом составила 86 %.

Принципиальных различий по эффективности в зависимости от метода консервации амниотической мембраны (АМ) мы не отметили. Однако следует обратить внимание на некоторые особенности применения мембран:

— *лиофилизированная АМ:* после смачивания (раствором антибиотика, в частности применяли капли Офтаквикс) полностью восстанавливает эластичность и прочность; трансплантат необходимо фиксировать непрерывным швом и МКЛ, так как без шовной фиксации он вскоре смещается под МКЛ;

— *АМ «Флексамер»:* при консервации безвозвратно теряет эластичность, поэтому попытка шовной фиксации может приводить к надрыву мембраны; легко выкраивается необходимый размер трансплантата, но не всегда возможно определение базальной поверхности трансплантата; при бесшовной фиксации с помощью МКЛ трансплантат длительно сохраняется на дефекте роговицы; операция атравматична и занимает минимум времени.

В некоторых случаях для надежности фиксации МКЛ и АМ возможна временная срединная блефарорафия, которая не служит препятствием для контроля за положением трансплантата и эффектом лечения, позволяет существенно уменьшить вероятность дислокации МКЛ и АМ и перевести пациента на амбулаторное лечение.

В целом эпителизация роговичного трансплантата была достигнута у 26 пациентов (76,5 %). На 8 глазах (23,5 %), несмотря на наше лечение, в дальнейшем при очередном рецидиве ПЭР произошло изъязвление и перфорация роговичного трансплантата, потребовавшие проведения повторной пересадки роговицы. У этих пациентов и в дальнейшем в подобных случаях, когда имели место клинические факторы риска развития ПЭР, мы завершали кератопластику (КП) трансплантацией АМ и блефарорафией.

В итоге в 11 (32,3 %) из 36 случаев сформировалось бельмо 3–4-й категории, у 14 (41,2 %) пациентов удалось частично (11 случаев) или полностью (3 случая) сохранить прозрачность трансплантата. У пациентки с болезнью Вегенера, тотальной отслойкой сетчатки, амаврозом, перфорацией роговичного трансплантата и выпадением внутренних оболочек была произведена эвисцерация.

Таким образом, показаниями к ТАМ при КВР являются:

— *по завершении КП* — выявление клинических факторов риска развития ПЭР перед операцией;

— *перед выпиской из стационара* — сохранение эпителиального дефекта роговичного трансплантата более 10 дней после операции (ППЭР);

— *в различные сроки после КП* — наличие ПЭР, РПЭР.

Необходимо подчеркнуть, что хирургическое лечение ПЭР путем трансплантации АМ проводили в комплексе с антибактериальной, иммуносупрессивной, противовирусной (по показаниям), репаративной, кератопротекторной терапией. Только в этом случае можно было рассчитывать на максимальный эффект проводимого лечения.

На сегодняшний день в арсенале офтальмохирурга имеется достаточное количество эффективных консервативных методов лечения деструктивных процессов в роговичном трансплантате (коррекция иммунологических нарушений, коррекция нарушений протеолитической активности, синдрома сухого глаза и др.). Однако нередки случаи, когда использование всего комплекса терапевтических способов оказывается недостаточным, и возникает угроза или происходит перфорация трансплантата. Циркулярная аутотенонопластика в завершении КП, временная или постоянная (кровавая) блефарорафия (КБ) остаются операциями выбора в подобных ситуациях.

Циркулярная аутотенонопластика как завершающий этап пересадки роговицы для профилактики ППЭР проводилась нами в 7 случаях (6,5 %), из них 3 (42,8 %) — при ожоговых бельмах (ЛКН, синдром сухого глаза) и 4 (57,2 %) — при воспалительных (острый деструктивный процесс и тотальная КП). Операцию завершали блефарорафией в 3 случаях. Системную терапию ЦСА проводили у 2 пациентов.

В 5 случаях (71,4 %) нам не удалось избежать развития в дальнейшем ПЭР, в 2 из которых имели место РПЭР. Осложнения успешно купировали повторными ТАМ. В 3 случаях нам удалось сохранить прозрачность трансплантата и получить предметное зрение (42,8 %), случаев изъязвления трансплантата отмечено не было.

По нашему мнению, при тотальной сквозной КП (особенно с каймой склеры, при использовании лиофилизированного трансплантата, остром деструктивном процессе роговицы, распространяющемся на лимбальную зону) для профилактики ППЭР, ПЭР операцию необходимо завершать циркулярной аутотенонопластикой (клинические примеры представлены на рис. 1–4).

Блефарорафию выполняли у 23 пациентов (21,5 %) в различные сроки после КП. В 7 случаях ею завершали КП с профилактической целью у пациентов с высоким риском развития ПЭР (длительная ПЭР и перфорация роговицы или трансплантата в анамнезе, синдром сухого глаза с ксерозом, ЛКН). В 4 случаях блефарорафию проводили перед выпиской из стационара (10–14-й день после КП) в связи с сохраняющейся ППЭР; в 12 — у пациентов, повторно госпитализированных спустя 1–12 мес. по поводу рецидива ПЭР. Во всех случаях проводимые прежде консервативные и хирургические (ТАМ, аутотенонопластика) методы лечения не дали стабильного положительного результата.

Рис. 1. Пациент К-в, 76 лет. 6 мес. после сквозной рекератопластики и латерально-медиального анкилоблефарона по поводу язвы, перфорации сквозного трансплантата на фоне синдрома сухого глаза. Послеоперационный период без осложнений.

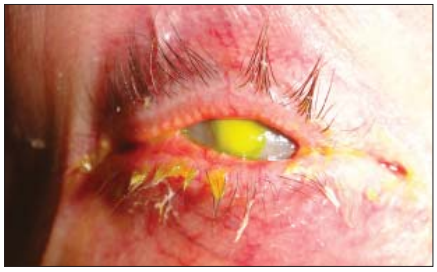


Рис. 2. Пациент А-н, 82 года. 4 мес. после сквозной рекератопластики и латерально-медиального анкилоблефарона по поводу язвы, перфорации сквозного трансплантата на фоне синдрома сухого глаза. В послеоперационном периоде рецидивирующая персистирующая эрозия роговичного трансплантата, кератомаляция.

Рис. 3. Пациент Г-ш, 28 лет, тотальное васкуляризированное ожоговое бельмо, стафилома роговицы левого глаза. Состояние перед операцией.

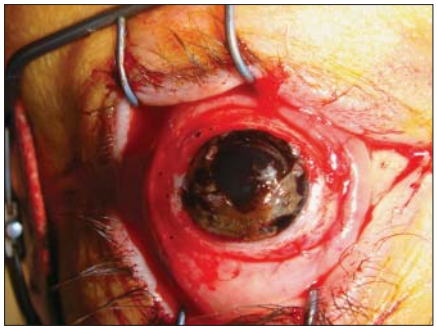


Рис. 4. Пациент Г-ш, 28 лет, операция — тотальная сквозная кератопластика, реконструкция передней камеры, экстракция катаракты.

Следует отметить, что в большинстве случаев (17 из 23) КП была проведена по экстренным показаниям (73,9 %) по поводу язвы или перфорации роговицы/трансплантата. В 13 случаях (56,5 %) это была вторая и более пересадка роговицы.

Только в 3 случаях использовали лиофилизированную кадаверную роговицу. В остальных 20 случаях применяли качественный нативный материал. Системная иммуносупрессия ЦСА проводилась только у 3 пациентов этой выборки.

Важным обстоятельством мы считаем тот факт, что завершение эпителизации роговичного трансплантата в первые 5 дней после операции не гарантировало отсутствия ПЭР или рецидива ПЭР в дальнейшем. Так, среди 23 пациентов, перенесших впоследствии блефарорафию по поводу ПЭР, первичная эпителизация трансплантата завершилась в первые 5 дней в 6 случаях (26,1 %), к 10-му дню после операции — также в 6 случаях (26,1 %). ППЭР имела место в 11 случаях (47,8 %).

Следует также отметить, что в случаях высокой вероят-

ности (наличие факторов риска) сохранения ПЭР или развития рецидивов ПЭР блефарорафию сопровождали стандартной ТАМ с дополнительной фиксацией МКЛ при временной блефарорафии и без МКЛ при постоянной блефарорафии (17 из 23 случаев, 73,9 %). У пациентов с единственным перспективным глазом и наличием факторов риска развития ПЭР КВР завершали формированием латерально-медиального постоянного анкилоблефарона (5 случаев), что позволило нам сохранить пациентам предметное зрение в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, избежать послеоперационных осложнений и сохранить прозрачность трансплантата (рис. 5).

Рис. 5. Пациент Г-ш, 28 лет, операция завершена циркулярной аутотенонопластикой.

Рис. 6. Пациент Г-ш, 28 лет, состояние левого глаза через год после операции: острота зрения с афакической коррекцией 0,15.

Осложнений, характерных для блефарорафии (инфекционных), у наших пациентов не было. Однако и ожидаемый эффект — стабилизация процесса, завершение эпителизации трансплантата — был достигнут не во всех случаях. В 10 случаях (43,5 %) продолжающийся без признаков инфекции деструктивный процесс трансплантата потребовал повторной КП (рис. 6), в одном случае (4,3 %) с тотальным расплавлением трансплантата, выпадением внутренних оболочек, отслойкой сетчатки, амаврозом на фоне болезни Вегенера проведена эвисцерация. В остальных 12 случаях (52,2 %) эпителизация завершилась в различные сроки после блефарорафии, в том числе в 6 случаях (26,1 %) —с потерей прозрачности трансплантата, в 8 случаях (34,8 %) — с сохранением различной степени прозрачности (полупрозрачный трансплантат — 7 (30,4 %) случаев, прозрачный — 1 (4,3 %) случай).

Таким образом, проведение блефарорафии позволило нам в 52,2 % особо тяжелых случаев добиться органосохранного эффекта, сократить число случаев ППЭР и ПЭР, избежать повторной КП в неблагоприятных условиях и в 34,8 % случаев сохранить остаточную прозрачность трансплантата (соответственно, остроту зрения 0,02–0,1), что является существенным для пациентов, практически слепых до проведения кератопластики.

Анализ собственного клинического материала позволил нам выработать показания к проведению блефарорафии при риске развития (с профилактической целью) или развившейся (с лечебной целью) ПЭР после КВР.

Блефарорафия должна завершать операцию КВР в случаях: 1) экстренного выполнения операции по поводу деструктивных процессов роговицы или трансплантата без гнойной инфекции; 2) клинических проявлений синдрома сухого глаза, ксероза, лагофтальма, трихиаза.

Блефарорафия должна быть проведена перед выпиской пациента из стационара: 1) в случае сохранения ППЭР после 2–3 ТАМ; 2) при отсутствии положительного эффекта от лечения ПЭР или рецидива ПЭР, возникшего спустя 1–12 мес. после операции.

Цель проведения КБ:

— устранение механического воздействия патологически измененной внутренней поверхности верхнего века на роговичный трансплантат и создание оптимальных условий для его приживления;

— профилактика осложнений ЛКН, синдрома сухого глаза (ксероза);

— создание постоянной «биологической повязки».

По нашему мнению, основными способами профилактики и лечения эрозий трансплантата являются хирургические вмешательства. Однако даже при активной хирургической тактике нам не удалось избежать случаев нарушения репарации кератотрансплантата, в том числе возникавших при отсутствии определенных нами клинических факторов риска.

Как ранее полученные нами данные, так и единичные литературные источники свидетельствуют об этиопатогенетической роли аутоиммунного компонента в случаях раннего развития ПЭР и подтверждают необходимость применения иммуносупрессивных средств [1, 5, 6]. При этом подавление с помощью ЦСА нежелательных аутоиммунных реакций далеко не всегда обеспечивало благоприятное течение послеоперационного периода (отсутствие эрозий трансплантата) и хороший исход КП [2, 3].

Обобщение собственных результатов клинико-иммунологического мониторинга свидетельствует о том, что возникновение ПЭР в первые недели после операции (до 1–1,5 мес.) ассоциируется с пред- и послеоперационной напряженностью аутоиммунитета и/или обострением на фоне приема ЦСА герпесвирусной инфекции, преимущественно цитомегаловирусной (реже вируса Эпштейна — Барр или другого). Развитие ПЭР спустя 1,5–2 мес. и позже сопряжено с присутствием ДНК вирусов герпеса в

роговице (особенно в трансплантате) и длительной (суб)клинической активацией инфекции на уровне всего организма; в ряде случаев с последующим присоединением аутоиммунного компонента на фоне нарушений цитокинового статуса (местного и системного) [7, 8].

Эти данные послужили базой для применения предложенной нами схемы патогенетически ориентированной терапии (иммуносупрессия + ПВТ).

Показаниями к назначению ЦСА явились: положительная реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) (на антигены роговицы) до и/или после КП; гиперреактивность (по уровню цитокинов в сыворотке крови).

Показаниями к проведению (и срокам использования) ПВТ служили: применение ЦСА (иммуносупрессия) на весь срок иммуносупрессии; герпетическая офтальмо- и/или экстраокулярная инфекция в анамнезе (перед КП и в послеоперационном периоде в течение месяца прием валтрекса (ацикловира) по 1000 мг в сутки) (профилактическая схема); выявление серологических маркеров активности герпетической инфекции было показанием к лечебной схеме ПВТ (валтрекс (ацикловир) по 1000 мг в сутки + местно мазь Зовиракс 2 раза в день). Контролем продолжительности ПВТ и ее эффективности служили лабораторные показатели (полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ ежемесячно).

Оценка эффективности разработанной схемы терапии показала, что иммуносупрессия ЦСА с одновременной ПВТ способствовали уменьшению частоты развития ПЭР как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Это положительно отразилось на анатомических и функциональных результатах лечения: частота прозрачного и полупрозрачного приживления трансплантата повысилась на 19 %, случаев язв трансплантата не было; острота зрения более 0,02 в отдаленном периоде возросла на 15 % (рис. 7, А и Б).

Клинический пример. Пациент Г-ш 28 лет поступил с диагнозом «тотальное васкуляризированное ожоговое бельмо, стафилома роговицы левого глаза, анофтальм справа». Из анамнеза: перенес термохимический ожог и проникающие ранения глаз при взрыве карбида 4 года назад (см. рис. 3). Произведена тотальная сквозная кератопластика, реконструкция передней камеры, экстракция катаракты (см. рис. 4), операция завершена циркулярной аутотенонопластикой (см. рис.5), временной блефарорафией. В послеоперационном периоде прием циклоспорина в течение 12 мес. и валтрекса в течение 3 мес. (под контролем иммунологических показателей). Через год после операции острота зрения единственного левого глаза с афакической коррекцией 0,15 (см. рис. 6).

Таким образом, комплексный подход к послеоперационному ведению больных, основанный на оптимизации хирургического и консервативного лечения, позволил нам сократить частоту случаев ПЭР и в целом улучшить исходы КВР.

ВЫВОДЫ

1. При наличии факторов риска развития ПЭР при КВР необходимо проведение профилактических хирургических мероприятий — ТАМ, аутотенонопластики, временной или КБ.

2. Назначение ЦСА требует обязательного прикрытия противовирусными препаратами (местно и системно) в течение всего срока выявления серологических маркеров активности инфекции (главным образом — герпес-вирусной).

3. Разработанная тактика хирургического и консервативного лечения, основанная на комплексном применении иммуносупрессивной и ПВТ в условиях клинико-иммунологического мониторинга, позволила оптимизировать характер течения раннего и отдаленного послеоперационного периода и улучшить (на 19 %) отдаленные результаты и исходы КВР.

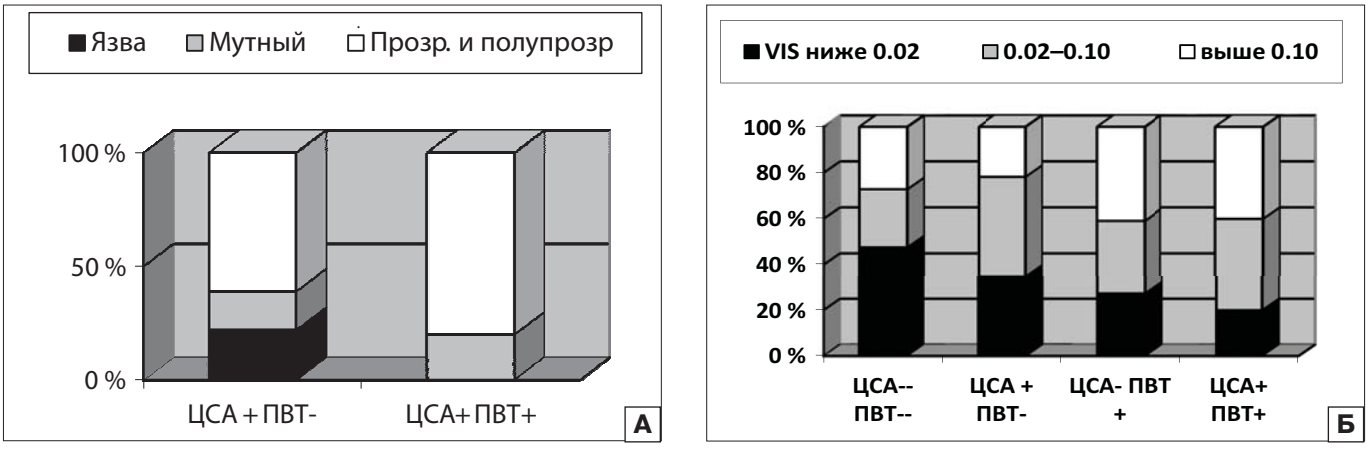


Рис. 7. Анатомические исходы (А) и острота зрения (Б) после КВР в зависимости от применения иммуносупрессии в сочетании с ПВТ и без нее.

Литература

1. *Макаров П.В., Кугушева А.Э., Ченцова Е.В., Слепова О.С.* О персистирующих эрозиях роговичного трансплантата (сообщение 1). Российский офтальмологический журнал. 2015; 8(1): 13–8.
2. *Макаров П.В., Балаян Т.Г., Оганесян О.Г. и др.* Исследование эффективности применения циклоспорина А у больных с высоким риском отторжения кератотрансплантата (сообщение 1). Результаты клинического мониторинга. Вестник офтальмологии. 2007; 123(4): 14–9.
3. *Слепова О.С., Быковская Г.Н., Макаров П.В. и др.* Исследование эффективности применения циклоспорина А у больных с высоким риском отторжения кератотрансплантата (сообщение 2). Результаты иммунологического мониторинга. Вестник офтальмологии. 2007; 123(4): 19–22.
4. *Kim J.C., Tseng S.C.G.* Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea. 1995; 14: 473–84.
5. *Berman M.* The pathogenesis of corneal epithelium defects. Acta Ophthalmol. 1989; 67(192): 55–64.
6. *Tsubota K., Goto E., Shimmura S., et al.* Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. Ophthalmology. 1999; 106: 1984–9.
7. *Миронкова Е.А., Макаров П.В., Слепова О.С. и др.* Инфицированность донорского материала вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012; 4: 48–52.
8. *Миронкова Е.А., Демкин В.В., Слепова О.С. и др.* Диагностика и роль ВГЧ-6-инфекции при кератопластике высокого риска. Российский офтальмологический журнал. 2012; 5(3): 30–4.

On persistent erosions of the corneal transplant. Part 2

P.V. Makarov, A.E. Kugusheva, O.S. Slepova E.V. Chentsova, A.I. Khazamova

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
makarovpavel61@mail.ru

The paper, which continues the previous report of the study, presents methods of prevention and treatment of persistent corneal transplant erosions which are intended to improve the effectiveness of rehabilitation of patients subjected to high-risk penetrating keratoplasty. The surgical methods include circular autotenonoplasty, transplantation of amniotic membrane, temporary or permanent blepharorrhaphy. Optimal time and indications for these operations are determined. Preventive measures include comprehensive immunosuppressive (cyclosporine A) and antiviral (valtrex, acyclovir, zovirax) therapies. Conservative and surgical procedures significantly improves the course of early and remote postoperative periods and bring about a 19% increase of successful outcomes of high risk keratoplasty.

Keywords: persistent erosion of the corneal transplant, high-risk keratoplasty, immunosupression, antiviral therapy.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 41-46

References

1. *Makarov P.V., Kugusheva A.E., Chentsova E.V., Slepova O.S.* On persistent erosions of the corneal transplant (Part 1). Russian Ophthalmological Journal. 2015; 8(1): 13–8 (in Russian).
2. *Makarov P.V., Balayan T.G., Oganesyan O.G., et al.* Research into the effectiveness of Cyclosporine A in patients with high risk of rejection of failed penetrating graft (Part 1). The results of clinical monitoring. Vestnik oftalmologii. 2007; 123(4): 14–9 (in Russian).
3. *Slepova O.S., Bykovskaya G.N., Makarov P.V., et al.* Research into the effectiveness of Cyclosporine A in patients with high risk of rejection of failed penetrating graft (Part 2). The results of immunological monitoring. Vestnik oftalmologii. 2007; 123(4): 19–22 (in Russian).
4. *Kim J.C., Tseng S.C.G.* Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. Cornea. 1995; 14: 473–84.
5. *Berman M.* The pathogenesis of corneal epithelium defects. Acta Ophthalmol. 1989; 67(192): 55–64.
6. *Tsubota K., Goto E., Shimmura S., et al.* Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. Ophthalmology. 1999; 106: 1984–9.
7. *Mironkova E.A., Makarov P.V., Slepova O.S, et al.* Herpes infection of donor material as a possible cause of graft failure in cases of high-risk keratoplasty. Bulletin of transplantology and artificial organs. 2012; 4: 48–52 (in Russian).
8. *Mironkova E.A., Demkin V.V., Slepova O.S., et al.* Diagnostics and the role of HHV-6 infection in cases of high-risk keratoplasty. Russian Ophthalmological Journal. 2012; 5(3): 30–4 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
makarovpavel61@mail.ru

Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования

С.В. Саакян[1], А.Г. Амирян[1], А.Ю. Цыганков[1], Н.В. Склярова[1], Д.В. Залетаев[2]

[1] *ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России*
[2] *ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. М.И. Сеченова» Минздрава России*

Увеальная меланома (УМ) — одна из наиболее частых внутриглазных опухолей. У 50 % больных УМ развиваются отдаленные метастазы в печень и другие органы. Целью работы явилось уточнение клинических, патоморфологических и молекулярно-генетических особенностей метастатической УМ. 104 пациентам с первичной УМ было проведено хирургическое лечение в период 2005–2007 гг., срок наблюдения составил от 41 до 84 мес. Выделены группы УМ с наличием (n = 32) и отсутствием (n = 72) метастазирования. Возраст, пол пациентов, размеры опухоли, наличие пигментации, гемофтальма, вторичной отслойки сетчатки, субретинального экссудата и видимых собственных сосудов существенно не различались в группах метастатической и неметастатической УМ. Экстрабульбарный рост опухоли наблюдался с приблизительно одинаковой частотой в обеих группах (p = 0,065), однако у пациентов с метастазированием размер экстрабульбарных очагов был больше. Для пациентов с метастатической УМ характерна значительно более высокая частота смешанноклеточного варианта опухоли и более низкая — веретеноклеточного, а также более высокий процент УМ с вовлечением цилиарного тела (43,8 %). В частоте эпителиоидноклеточного типа опухоли значимых отличий не выявлено. Моносомия хромосомы 3 в клетках опухоли значимо ухудшает витальный прогноз (p = 0,0001), делеция короткого плеча хромосомы 1 не влияет на развитие метастатической болезни, а метилирование гена RASSF1A несколько улучшает витальный прогноз при УМ (p = 0,04).

Ключевые слова: увеальная меланома, особенности, метастатическая, мутация, моносомия хромосомы 3, патогистологический тип опухоли.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 47–52

Увеальная меланома (УМ) — наиболее частая первичная внутриглазная злокачественная опухоль среди взрослого населения (рис. 1) [1]. Отмечены также отдельные случаи развития УМ у детей и подростков [2]. Установлено, что метастатическая болезнь развивается у половины пациентов с первичной меланомой хориоидеи. Несмотря на наличие современных эффективных методов разрушения и удаления первичной УМ, а также предотвращения ее дальнейшего роста внутри глаза, включающих брахитерапию, протонно-лучевую терапию и энуклеацию, в настоящее время не существует эффективных способов лечения метастатической УМ [3]. Чаще всего УМ метастазирует в печень (95 %), легкие (24 %), кости (16 %) и кожу (11 %), но возможно также развитие метастазов в лимфатических узлах или головном мозге [4]. Прогноз и лечение пациентов с УМ зависит от распространения метастазов опухоли в печень. Медиана выживаемости после выявления метастазов в печень составляет, по различным данным, от 4 до 6 мес., при этом однолетняя выживаемость не превышает 10–15 % [5, 6]. Пациенты с метастазами других локализаций (легкие, кости) имеют несколько лучшую медиану выживаемости (19–28 мес.) с однолетней выживаемостью 76 % [6].

В настоящее время известен ряд факторов, негативно влияющих на витальный прогноз при УМ: 1) локализация опухоли в цилиарном теле (ЦТ); 2) большие размеры опухоли (высота более 5 мм, диаметр основания более 15 мм); 3) наличие

© С.В. Саакян, А.Г. Амирян, А.Ю. Цыганков и др.

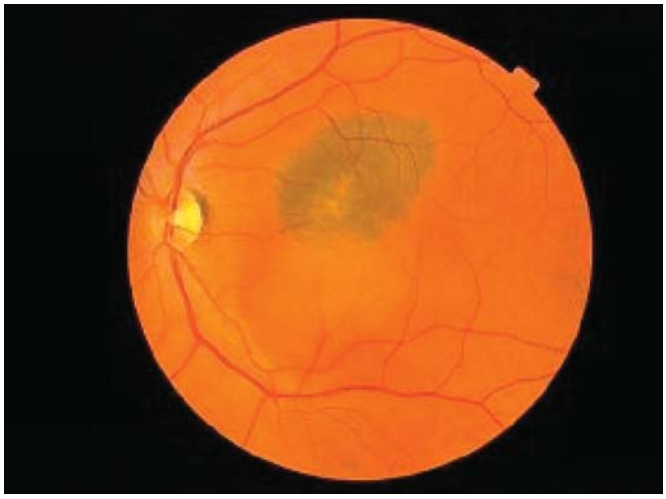


Рис. 1. Клиническая картина увеальной меланомы по данным офтальмоскопии.

экстрабульбарного роста; 4) эпителиоидноклеточный и смешанноклеточный тип УМ; 5) большое число митозов в клетке; 6) потеря одной копии хромосомы 3 (моносомия хромосомы 3); 7) удвоение хромосомы 8q и 8) профиль экспрессии генов класса 2 (GEP 2) [5, 7–10]. Ряд авторов указывают на большее значение молекулярно-генетических факторов, включающих как хромосомные изменения, так и мутации в генах, в определении метастатического потенциала первичной УМ [11, 12]. При анализе молекулярно-генетических маркеров витального прогноза при УМ в литературе обсуждается также делеция короткого плеча хромосомы 1, а метилирование гена *RASSF1A,* располагающегося на хромосоме 3, рассматривают применительно к ряду других злокачественных новообразований (немелкоклеточный рак легкого, рак почек), в то же время данные о его роли в онкогенезе УМ противоречивы [8, 13].

В связи со значимостью прогнозирования развития метастатической болезни у пациентов с УМ нами была поставлена **ЦЕЛЬ** — уточнить клинические, патогистологические и молекулярно-генетические особенности метастатической УМ на большой выборке пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Характеристика клинического материала. Всего обследовано 104 пациента с УМ, в том числе 66 (63,4 %) женщин и 38 (36,6 %) мужчин, пролеченных в период 2005–2007 гг. Возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 22–84 года (средний возраст 53,7 ± 12,2 года). Срок наблюдения составил 41–84 мес. (60,9 ± 8,8 мес.).

У 101 (97,1 %) пациента проведено ликвидационное лечение (энуклеация), у 3 (2,9 %) пациентов — локальное удаление опухоли.

По локализации выделяли меланому хориоидеи — 67 пациентов (64,4 %), цилиохориоидальной зоны — 26 пациентов (25 %), иридоцилиохориоидальной зоны — 7 пациентов (6,7 %) и радужки — 4 пациента (3,9 %).

Во всех случаях на момент поступления в стационар проведено соматическое обследование, при этом ни у одного из пациентов не выявлено метастазов в регионарные лимфатические узлы и отдаленные органы и ткани.

В конце периода наблюдения все пациенты были разделены на 2 группы: с развитием метастатической болезни (n = 32, 30,8 %, группа I) и без развития метастатической болезни — (n = 72, 69,2 %, группа II).

Образцы тканей. Все опухоли были гистологически верифицированы в отделе патологической анатомии и гистологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца (руководитель отдела — д. м. н., проф. И.П. Хорошилова-Маслова). После энуклеации пораженного глаза биопсийный материал опухоли и относительно неповрежденной хориоидеи, а также образцы периферической крови (консервант: 0,5М раствор ЭДТА) сохраняли при -20 ^{0}С. Для исследования образцов тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) материал собирали с цитологических препаратов.

Геномную ДНК из образцов опухолей, условно интактной хориоидеи и периферической крови, выделяли с помощью протеиназы К с последующей фенол-хлороформной экстракцией. При выделении ДНК из цитологических препаратов собранный со стекла материал обрабатывали лизирующим буфером, содержащим протеиназу К, и полученный лизат использовали в качестве матрицы для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Потерю гетерозиготности (ПГ) в хромосомных районах 1p36, 1p31.3, 3p25.3, 3p21.3, 3p14.2, 3q12, 3q26.3, 3q28 идентифицировали с использованием высокополиморфных маркеров *D1S243, D1S2145, D1S1635, D1S407, D1S3669, D1S438, D3S1038, D3S1317, D3S1568, D3S966, D3S1300, D3S1234, D3S2459, 16xTG_3q26.31, D3S3520, D3S2398.* Контролем служила ДНК лейкоцитов периферической крови.

Для определения метилирования CpG-островков промоторных областей генов применяли метод метил-чувствительной ПЦР. В качестве матрицы для ПЦР использовали ДНК из клеток УМ, предварительно гидролизованную рестриктазами *HpaII* (для гена *RASSF1A*).

Диспансеризация больных с УМ. Диспансерное наблюдение осуществляли в соответствии с приказом № 135 МЗ РФ от 19.04.1999 один раз в 3 мес. в течение первого года, затем один раз в 6 мес. в течение 2-го года, в дальнейшем — один раз в год в консультативно-поликлиническом отделении МНИИ ГБ им. Гельмгольца. Пациенты, которые по различным причинам не могли приехать на контрольный осмотр, сообщали о себе по телефону, факсу и через родственников путем передачи справок от онкологов и офтальмологов с места жительства. Часть данных

получена путем запросов в департаменты здравоохранения по месту жительства пациентов.

Статистический анализ проводили с применением точного критерия Фишера и его значимости. Для оценки различия между двумя выборками использовали двухвыборочный критерий Вилкоксона (Манна — Уитни) и регрессионную модель Кокса. Расчеты проводили в пакетах программ для Windows (Microsoft Excel, STATISTICA 6.1 RUS).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для выявления особенностей УМ у пациентов с метастатической болезнью (группа I) по сравнению с группой пациентов с отсутствием метастазов (группа II) проведен анализ клинических, патогистологических и молекулярно-генетических характеристик (табл.).

Проведенный статистический анализ (по Фишеру) показал отсутствие статистически значимых отличий между двумя группами по возрасту пациентов на момент операции. Обнаружена однородность выборки по таким значимым в отношении витального прогноза факторам, как высота и диаметр основания опухоли: средняя высота опухоли в группах I и II — 9,2 ± 2,4 и 9,5 ± 2,6 мм соответственно; диаметр основания опухоли — 15,6 ± 3,3 и 16,0 ± 3,6 мм соответственно.

Статистически значимые различия между группами выявлены в распределении патогистологических типов опухоли. Так, в группе I количество веретеноклеточных типов УМ, характеризующихся, согласно данным литературы [8], наиболее благоприятным течением опухолевого процесса, составило 34,3 %, что на 12,9 % меньше, чем в группе II ($p < 0,05$). В то же время количество пациентов с неблагоприятными типами УМ (смешанноклеточным и эпителиоидноклеточным) составило около 2/3 (65,7 %) от общего количества пациентов в группе I. При этом следует отметить, что доля эпителиоидноклеточных УМ в обеих группах отличалась незначительно и составила 21,9 и 20,8 % соответственно. Таким образом, наряду с подтверждением благоприятного в отношении витального прогноза веретеноклеточного и неблагоприятного смешанноклеточного типа УМ, не выявлено существенных отличий в частоте эпителиоидноклеточного типа опухоли, относимого ранее к неблагоприятным [8].

В группе I доля УМ с вовлечением в опухолевый процесс цилиарного тела (цилиохориоидальной и иридоцилиохориоидальной локализации) была достоверно выше, чем в группе II (43,8 % против 30,6 %, $p < 0,05$). Данный признак, как показано в ряде исследований, относится к наиболее неблагоприятным в отношении витального прогноза [5].

Таблица. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности УМ с высоким и низким риском метастазирования

	Группа I (n = 32)	Группа II (n = 72)
Возраст на момент операции (годы)	56,0 ± 9,4	52,0 ± 8,8
Мужчины Женщины	12 (37,5 %) 20 (62,5 %)	26 (36,1 %) 46 (63,9 %)
Высота опухоли (мм)	9,2 ± 2,4	9,5 ± 2,6
Диаметр основания опухоли (мм)	15,6 ± 3,3	16,0 ± 3,6
Веретеноклеточный тип Смешанноклеточный тип Эпителиоидноклеточный тип	11 (34,3 %)* 14 (43,8 %)* 7 (21,9 %)	34 (47,2 %)* 23 (32 %)* 15 (20,8 %)
С вовлечением ЦТ Без вовлечения ЦТ	14 (43,8 %)* 18 (56,2 %)*	22 (30,6 %)* 50 (69,4 %)*
Пигментированная Беспигментная	28 (87,5 %) 4 (12,5 %)	60 (83,3 %) 12 (16,7 %)
Гемофтальм	10 (31,2 %)	22 (30,6 %)
Отслойка сетчатки	18 (56,2 %)	53 (73,6 %)
Субретинальный экссудат	7 (21,9 %)	13 (18,1 %)
Собственные сосуды опухоли	16 (50 %)	38 (52,8 %)
Экстрабульбарный рост	4 (12,5%)	7 (9,7%)
Отягощенный семейный анамнез по онкопатологии	10 (31,2 %)*	9 (12,5 %)*
Моносомия хромосомы 3	25 (78,1 %)*	20 (27,8 %)*
Делеция короткого плеча хромосомы 1	11 (34,3 %)	19 (26,4 %)
Метилирование гена *RASSF1A*	6 (18,8 %)*	17 (23,6 %)*
Отсутствие исследуемых молекулярно-генетических изменений	4 (12,5 %)*	25 (34,7 %)*

Примечание. * — различия между группами статистически значимо ($p < 0,05$).

При сопоставлении двух групп по таким клиническим признакам, как наличие пигментации, гемофтальма, вторичной отслойки сетчатки, субретинального экссудата и собственных сосудов опухоли, нами не выявлены статистически значимые различия. Необходимо отметить, что разница между группой I и группой II по наличию вторичной отслойки сетчатки составила 17,4 % (56,2 и 73,6 % соответственно), однако данное различие, скорее всего, носит случайный характер.

Отдельный интерес представляет ассоциация с развитием метастатической болезни такого неблагоприятного фактора, как наличие экстрабульбарного роста опухоли. Подавляющее большинство авторов рассматривают экстрабульбарный рост как фактор, значительно ухудшающий витальный прогноз [5, 13, 14]. Согласно нашим данным, процент УМ с наличием экстрабульбарного роста в группе I был несколько выше, чем в группе II (12,5 и 9,7 % соответственно), однако данные отличия не были статистически значимыми ($p = 0,065$). Следует отметить, что размер экстрабульбарных узлов в группах различался. Так, в группе I в 3 из 4 случаев выявлены большие узлы размерами до 7 × 4 мм и лишь в одном случае отмечались единичные опухолевые клетки. В группе II, напротив, в 5 из 7 случаев наблюдались единичные узелки без значительного прорастания, а в 2 случаях — небольшие очаги размерами до 2 × 2 мм. Приведенные различия могут свидетельствовать о роли размера экстрабульбарного узла в витальном прогнозе при УМ.

При сборе анамнеза у пациентов при обращении в клинику Института учитывался такой фактор, как наличие онкологических заболеваний у ближайших родственников. Как правило, пациенты могли рассказать о заболеваниях у родственников во втором или третьем поколении (родители, родные бабушки и дедушки), крайне редко — в четвертом (прабабушки и прадедушки), а также у родственников второго и третьего колена (дяди, тети, двоюродные и троюродные братья/сестры и т. д.). Всего отягощенный семейный анамнез по онкопатологии выявлен у 19 больных. Основные виды злокачественных новообразований у родственников пациентов с УМ представлены на рисунке 2.

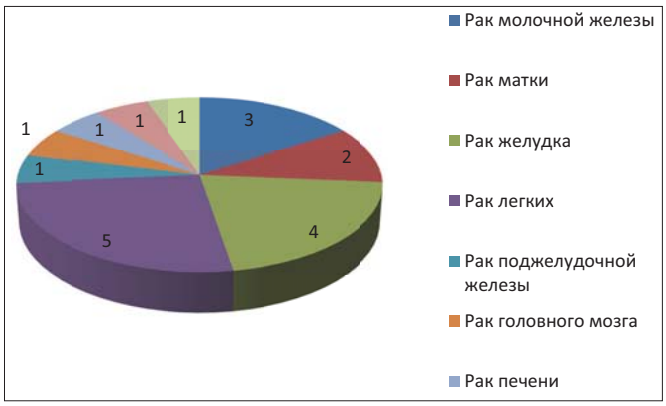


Рис. 2. Распределение онкологической патологии у родственников пациентов с УМ по нозологическим формам (количество пациентов).

Анализ показал, что отягощенный семейный онкологический анамнез в группе I составил 31,2 %, а в группе II — 12,5 % ($p = 0,002$). Данные достоверные различия могут свидетельствовать о значимости семейного фактора в развитии метастатической болезни при УМ, однако в литературе данный фактор остается несколько недооцененным.

Наибольшие различия между двумя группами получены при анализе статуса хромосомы 3. Так, процент УМ с моносомией хромосомы 3 в группе I превысил таковой в группе II практически в 3 раза (78,1 % против 27,8 %, $p = 0,0001$). Таким образом, нами подтверждена исключительная значимость статуса хромосомы 3 для витального прогноза при УМ, что согласуется с данными литературы [8–10].

Несмотря на некоторое преобладание УМ с делецией короткого плеча хромосомы 1 в группе I (34,3 % против 26,4 %), отличия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Вместе с тем процент УМ с метилированием гена *RASSF1A* в группах I и II достоверно различался и составил 18,8 и 23,6 % соответственно ($p = 0,04$), что свидетельствует о протективной роли данного фактора в развитии метастазов УМ.

Отсутствие какого-либо из исследуемых молекулярно-генетических изменений выделено как отдельный прогностический фактор. В группе I доля пациентов с отсутствием исследуемых молекулярно-генетических изменений составила 12,5 %, в то время как в группе II — 34,7 % ($p = 0,035$). Однако значение данного фактора для витального прогноза при УМ представляется относительным, так как исследование проводили по ограниченному количеству молекулярно-генетических маркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа изученных характеристик метастатической УМ можно отметить следующие особенности УМ с высоким риском метастазирования.

- Возраст, пол пациентов, наличие пигментации, гемофтальма, вторичной отслойки сетчатки, субретинального экссудата и собственных сосудов опухоли существенно не различались в группах с наличием и отсутствием метастазирования.
- Экстрабульбарный рост УМ наблюдался приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах, однако для группы УМ с метастазированием характерен существенно больший размер экстрабульбарных очагов.
- Для пациентов с УМ с наличием метастазирования характерна большая частота смешанно-

клеточного и меньшая частота веретеноклеточного варианта опухоли, а также более высокая доля УМ с вовлечением цилиарного тела.

• Моносомия хромосомы 3 в клетках опухоли значимо ухудшает витальный прогноз для пациентов с УМ.

• Делеция всего короткого плеча хромосомы 1 не влияет на развитие метастатической болезни при УМ, а метилирование гена RASSF1A несколько улучшает витальный прогноз.

• Все пациенты с УМ должны быть обследованы на моносомию хромосомы 3. При ее выявлении рекомендуется проведение регулярного обследования отдаленных органов (печень, легкие) с помощью УЗИ, КТ, ПЭТ-КТ для определения возможных метастатических очагов.

Литература

1. *Bedikian A.Y.* Metastatic uveal melanoma therapy: current options. Int. Ophthalmol. Clin. 2006; 46: 151–66.
2. *Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю.* Особенности клинического течения и витальный прогноз при увеальной меланоме у пациентов молодого возраста. Вестник офтальмологии. 2013; 6: 4–9.
3. *Munzenrider J.E.* Uveal melanomas. Conservation treatment. Hematol. Oncol. Clin. North. Am. 2001; 15: 389–402.
4. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report. 15. Arch Ophthalmol. 2001; 119: 670–6.
5. *Ширина Т.В.* Витальный прогноз при увеальной меланоме в отдаленные сроки после лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2013.
6. *Gragoudas E.S., Egan K.M., Seddon J.M., et al.* Survival of patients with metastases from uveal melanoma. Ophthalmology. 1991; 98: 383–9.
7. *Landreville S., Agapova O.A., Harbour J.W.* Emerging insights into the molecular pathogenesis of uveal melanoma. Future Oncol. 2008; 4: 629–36.
8. *McLean I.W., Saraiva V.S., Burnier M.N. Jr.* Pathological and prognostic features of uveal melanomas. Can.J.Ophthalmol. 2004; 39: 343–50.
9. *Onken M.D., Worley L.A., Ehlers J.P., et al.* Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. Cancer Res. 2004; 64: 7205–9.
10. *Prescher G., Bornfeld N., Hirche H., et al.* Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. Lancet. 1996; 347: 1222–5.
11. *Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Склярова Н.В.* Молекулярно-генетические нарушения при увеальной меланоме. Онкохирургия. 2013; 5(1): 117.
12. *Harbour J.W.* Molecular prognostic testing and individualized patient care in uveal melanoma. Am. J. Ophthalmol. 2009; 148: 823–9.
13. *Singh A.D., Shields C.L., Shields J.A.* Prognostic factors in uveal melanoma. Melanoma Res. 2001; 11(3): 255–63.
14. *Mudhar H.S., Parsons M.A., Sisley I.C., et al.* Critical appraisal of the prognostic and predictive factors for uveal malignant melanoma. Histopathology. 2004; 45(1): 1–12.

Clinical, pathomorphological and molecular genetic aspects of uveal melanoma with high metastatic risk

S.V. Saakyan[1], A.G. Amiryan[1], A.Yu. Tsygankov[1], N.V. Sklyarova[1], D.V. Zaletaev[2]

[1]Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
[2] First Moscow State Medical University, Russia
svsaakyan@yandex.ru

Uveal melanoma (UM) is one of the most frequent intraocular tumors. 50% of UM patients develop metastases in the liver and other body parts. The paper clarifies clinical, morphological and molecular characteristics of metastatic UM. 104 patients with primary UM were operated in 2005–2007; the follow-up period was 41–84 months. All patients were divided into 2 groups – with high (n=32) and low (n=72) metastatic potential. Statistical analysis was performed with the help of Fisher exact test, Kaplan-Meier survival analysis and Wilcoxon signed-rank test. We found no significant difference between metastatic and non-metastatic groups in such characteristics as age, sex, pigmentation, haemophthalmos, secondary retinal detachment, subretinal exudation and visibility of tumor vessels. The frequency of extrabulbar growth was equal in both groups (p=0.043). Epithelioid and mixed cell types were more frequent in the metastatic group (65.7%), as was ciliary body involvement (43.8%). There was no significant difference in frequency of epithelioid cell type. The presence of monosomy 3 in tumor cells dramatically decreases life expectancy (p=0.0001). Loss of heterozygosity in chromosome 1p does not correlate with a metastatic disease. The presence of RASSF1A methylation slightly improves the vital prognosis (p=0.04).

Keywords: uveal melanoma, metastatic, mutations, monosomy 3, pathohistological tumor cell type.

Ophthalmological Journal, 2015; 2: 47–52

References

1. *Bedikian A.Y.* Metastatic uveal melanoma therapy: current options. Int. Ophthalmol. Clin. 2006; 46: 151–66.
2. *Saakyan S.V., Amiryan A.G., Tsygankov A.Yu.* Clinical course and vital prognosis for uveal melanoma in young patients. Vestnik oftal'mologii. 2013; (6): 4–9 (in Russian).
3. *Munzenrider J.E.* Uveal melanomas. Conservation treatment. Hematol Oncol. Clin. North. Am. 2001; 15: 389–402.
4. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report. 15. Arch Ophthalmol. 2001; 119: 670–6.
5. *Shirina T.V.* Vital prognosis in uveal melanoma patients in long date after treatment. Cand. med. sci. diss. Moscow; 2013 (in Russian).
6. *Gragoudas E.S., Egan K.M., Seddon J.M., et al.* Survival of patients with metastases from uveal melanoma. Ophthalmology. 1991; 98: 383–9.
7. *Landreville S., Agapova O.A., Harbour J.W.* Emerging insights into the molecular pathogenesis of uveal melanoma. Future Oncol. 2008; 4: 629–36.
8. *McLean I.W., Saraiva V.S., Burnier M.N. Jr.* Pathological and prognostic features of uveal melanomas. Can J Ophthalmol. 2004; 39: 343–50.
9. *Onken M.D., Worley L.A., Ehlers J.P., et al.* Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. Cancer Res. 2004; 64: 7205–9.
10. *Prescher G., Bornfeld N., Hirche H., et al.* Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. Lancet. 1996; 347: 1222–5.
11. *Saakyan S.V., Amiryan A.G., Tsygankov A.Yu., Sklyarova N.V.* Molecular and genetic changes in uveal melanoma.Oncosurgery. 2013; (5): 117 (in Russian) .
12. *Harbour J.W.* Molecular prognostic testing and individualized patient care in uveal melanoma. Am. J. Ophthalmol. 2009; 148: 823–9.
13. *Singh A.D., Shields C.L., Shields J.A.* Prognostic factors in uveal melanoma. Melanoma Res. 2001; 11(3): 255–63.
14. *Mudhar H.S., Parsons M.A., Sisley I.C., et al.* Critical appraisal of the prognostic and predictive factors for uveal malignant melanoma. Histopathology. 2004; 45(1): 1–12.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
svsaakyan@yandex.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

Théa

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

Новая дренажная операция для лечения рефрактерной посттравматической глаукомы

А.В. Степанов, Н.Р. Тедеева, У.Ш. Гамзаева, К.В. Луговкина

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

Представлены результаты клинических испытаний новой антиглаукоматозной операции с имплантацией дренажа «Глаутекс» в супрахориоидальное пространство и интрасклеральным расположением его поверхностного листка. Прооперировано 15 пациентов с рефрактерной посттравматической глаукомой, из них 8 пациентов с аниридией, включая 7 глаз с имплантированной иридохрусталиковой диафрагмой «МИОЛ-Реппер». В результате внутриглазное давление нормализовано в 14 случаях. Ультразвуковая биомикроскопия подтвердила формирование новообразованных путей оттока в виде щелевидных пространств на месте дренажа, которые сохраняются в течение всего срока наблюдения – до 15 мес.

Ключевые слова: рефрактерная посттравматическая глаукома, дренажная хирургия, «Глаутекс», аниридия, ультразвуковая биомикроскопия.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 54–58

Патогенез посттравматической глаукомы (ПТГ) представляет собой сложный комплекс взаимосвязанных факторов, обусловленных грубыми изменениями собственной дренажной системы глаз и повреждениями прилежащих анатомических структур (радужки, хрусталика, стекловидного тела) [1, 2]. Изменения угла передней камеры (УПК) составляют, по данным различных авторов, от 14,6 до 94 % [1, 3]. Чаще всего встречается рецессия УПК — до 59 % случаев, передние синехии и шварты — в 30,4–63,7 % случаев. При таких изменениях частично или полностью спадается шлеммов канал с последующей его облитерацией. Аналогичные изменения УПК наблюдаются после его гемосидероза, в результате массивных внутриглазных кровоизлияний, при аниридии, осложненной грыже стекловидного тела на глазах с афакией (при иридовитреальном блоке), длительно существующем хрусталиково-цилиарном блоке, металлозе, неадекватно леченной факогенной глаукоме [1, 3, 4]. Именно этим в первую очередь объясняется рефрактерный характер ПТГ. С другой стороны, отмечается выраженная фибропластическая активность травмированных тканей, усугубляющая рефрактерный характер развивающейся глаукомы [5, 6]. Это обусловливает неэффективность консервативного лечения и традиционных фистулизирующих операций, в связи с чем основным направлением лечения ПТГ в настоящее время являются циклодеструктивные, реконструктивные и дренажные операции [1].

Однако отток внутриглазной жидкости (ВГЖ) из глаза происходит не только через дренажную систему УПК, но и по увеосклеральному тракту. Увеосклеральный отток (УСО), открытый в середине XX столетия A. Bill и C.L. Phillips [7], обеспечивает в норме эвакуацию 4–27 % камерной влаги и в начальных стадиях глаукомы при резком угнетении оттока по дренажной системе УПК компенсаторно увеличивается [8]. В случае увеита экспериментально доказано увеличение УСО в 4 раза под воздействием эндогенных простагландинов [9]. Эти работы способствовали клиническому использованию методов активации УСО в лечении глаукомы. Ю.А. Гусев и соавт. сообщают об успешном применении вискоангулореконструкции с эксплантодренированием супрахориоидального пространства дренажами, изготовленными из гидрогеля, размером 2 × 6 мм [10]. Н.Г. Завгородняя и Т.П. Гайдаржи получили хорошие резуль-

таты при операции активации УСО с помощью коллагеновых дренажей [11]. Однако работ по активации УСО в случаях ПТГ мы в доступной литературе не обнаружили.

В то же время в последние годы получил распространение для лечения первичной открытоугольной глаукомы дренаж «Глаутекс», обеспечивающий профилактику рубцевания путей оттока при проведении синусотрабекулэктомии (СТЭ). Разработанный ООО «ХайБиТек» (Россия) и Российским химико-технологическим университетом им. Менделеева биорезорбируемый дренаж «Глаутекс» изготовлен из композитного биоматериала на основе полилактида. Дренаж выполнен в виде муфты (замкнутого кольца), имеет толщину 150 мкм, диаметр пор 30–50 мкм. В сложенном виде представляет собой пластинку прямоугольной формы размером 2,5 × 5,5 мм. За счет непрочных связей в химической структуре обладает короткими сроками резорбции, в среднем около 6 мес. Полимеры на основе молочной кислоты соответствуют основным критериям биологической совместимости: отсутствие цитотоксичности, воспалительных реакций, достаточная механическая прочность, способность к биорезорбируемости обычными метаболическими путями. Они одобрены Агентством по контролю за лекарствами и продуктами питания США как первые безопасные материалы для тканевой инженерии. Дренаж «Глаутекс» хорошо зарекомендовал себя в клинике при лечении первичной открытоугольной глаукомы [12].

Учитывая доказанную неэффективность фистулизирующих операций в лечении ПТГ [13], мы обратили внимание на возможность воздействия на увеосклеральный компонент системы оттока ВГЖ. В этой связи нами разработана новая операция для лечения ПТГ, совмещающая улучшение оттока ВГЖ путем микрофистулизации дренажной системы с одновременной активацией УСО (положительное решение о выдаче патента РФ на изобретение от 16.07.2014 по заявке № 2013131143, приоритет от 08.07.13) с использованием биодеградирующего дренажа «Глаутекс» (ООО «ХайБиТек», Москва).

ЦЕЛЬЮ данного исследования стала клиническая оценка нового вмешательства с использованием дренажа «Глаутекс» в лечении рефрактерной ПТГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 15 пациентов (15 глаз) с ПТГ. В анамнезе в 12 случаях была открытая травма глаза: 8 глаз после контузии IV степени с разрывом глазного яблока и 4 глаза после проникающего роговично-склерального ранения. В 5 случаях это был контузионный разрыв роговицы по кератотомическим рубцам (5 глаз) и в 3 случаях — разрыв склеры с выпадением радужки. Результатом травмы во всех 8 случаях была афакия и аниридия. На момент обращения в 7 случаях имплантирована иридохрусталиковая диафрагма (ИХД) модели «МИОЛ-Реппер». В глазах после проникающей травмы на момент обращения имелась афакия в 3 случаях и частичная травматическая катаракта в одном глазу, на 2 глазах с афакией имелась частичная аниридия. При этом во всех 4 случаях имелись грубые васкуляризированные сращенные рубцы роговицы и частичная облитерация УПК. Помимо открытой травмы в анамнезе, у 3 пациентов (3 глаза) после закрытой травмы выявлена травматическая рецессия УПК протяженностью 180–360°. Давность травмы — от 7 мес. до 10 лет. Длительность существования глаукомы — 1–7 лет. Острота зрения 0,1–0,2 в 2 случаях; 0,02–0,07 — в 11 случаях, светоощущение — в 2 случаях. В анамнезе от 2 до 6 различных хирургических вмешательств, включая антиглаукоматозные операции, в среднем 2,8 ± 1,7 операции, среднее количество инстилляций различных гипотензивных медикаментов — 1,9 ± 1,6 в день. Исходный уровень внутриглазного давления (ВГД) — 32,4 ± 5,3 мм рт. ст. Тонографию удалось провести 5 пациентам, выявлено резкое затруднение оттока ВГЖ: С = 0,07 ± 0,019 мм³/мин/мм рт. ст.

Техника операции. Использовали новую технику операции с применением биодеградирующего дренажа. Она заключалась в следующем. Под местной анестезией формировали поверхностный склеральный лоскут размером 5 × 5 мм. Выполняли СТЭ с иссечением фрагмента трабекулы размером 1 × 5 мм параллельно лимбу (рис. 1, А) и последующим циклодиализом в направлении от лимба к вершине склерального лоскута в зоне его ложа. Следующим этапом формировали сквозной П-образный лоскут обратного профиля из глубоких слоев склеры этого ложа размером 4 × 4 мм (рис. 1, Б).

На глубокий лоскут надевали дренаж «Глаутекс», выполненный в виде муфты. Использовали модель DD в 9 глазах и DDA — в 5. Ширина дренажа составляла 5,2 мм, длина — 2,0 мм, общая толщина муфты — 0,15 мм. Отличие моделей заключается в наличие наносеребра в структуре DDA.

Глубокий лоскут склеры укладывали на место и фиксировали двумя узловыми швами к остаткам склерального ложа вблизи зоны трабекулэктомии. Затем укладывали поверхностный лоскут склеры и фиксировали его двумя узловыми швами за углы. В результате дренаж, надетый на глубокий склеральный лоскут, выступал из-под радиальных краев поверхностного лоскута склеры на 0,1–0,2 мм, как отображено на схеме (рис. 1, В). Этим обеспечивали сообщение супрахориоидального пространства с будущей фильтрационной подушечкой конъюнктивы. Укладывали на место лоскут конъюнктивы и фиксировали его швами.

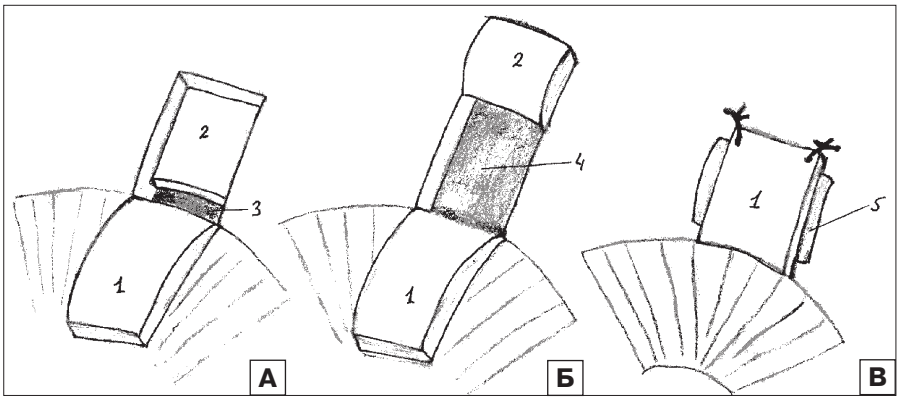


Рис. 1. Схема операции. А – этап выкраивания поверхностного и глубокого склеральных лоскутов, поверхностный лоскут откинут, произведен циклодиализ под склеральным ложем и его сквозные надрезы с формированием глубокого лоскута склеры обратного профиля; Б – этап обнажения цилиарного тела, глубокий лоскут склеры откинут и подготовлен к надеванию импланта «Глаутекс»; В – этап подшивания поверхностного склерального лоскута, из-под краев которого выступает имплант «Глаутекс». Обозначения: 1 — поверхностный лоскут склеры; 2 — глубокий лоскут склеры; 3 — зона корня радужки; 4 — цилиарное тело; 5 — края импланта «Глаутекс».

В послеоперационном периоде проводилось стандартное клиническое обследование, дополненное ультразвуковой биомикроскопией (УЗБМ). Срок наблюдения — до 15 мес. после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Каких-либо осложнений во время операции мы не наблюдали. На следующий день после операции ВГД составило 10,54 ± 2,96 мм рт. ст. (в пределах 10–15 мм рт. ст.), через 7 дней — 13,25 ± 3,35 мм рт. ст. (в пределах 12–19 мм рт. ст.).

В раннем послеоперационном периоде в зоне вмешательства отмечалась цилиарная болезненность и умеренная перикорнеальная инъекция, свидетельствующие о реактивном постоперационном иридоциклите. В этой связи всем пациентам наряду с традиционной антибактериальной терапией с первого дня назначались кортикостероиды в инстилляциях и субконъюнктивальных инъекциях, а также инстилляции нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов карбоангидразы с целью профилактики реактивной гипертензии. Явления увеита были полностью купированы в течение первых 2–3 дней. Однако противовоспалительное лечение в виде парабульбарных инъекций дипроспана с интервалом 10–14 дней и инстилляций дексаметазона продолжали в течение месяца для исключения рецидива реактивного иридоциклита.

В отдаленные сроки наблюдения (6–15 мес.) в 14 случаях нормализация ВГД сохранялась: 15,32 ± 2,67 мм рт. ст. (в пределах 14–20 мм рт. ст.). При этом в 8 случаях через 1–2 мес. удалось полностью отказаться от гипотензивной терапии. В 6 случаях для поддержания этого уровня ВГД требовались инстилляции ингибиторов карбоангидразы в сочетании с ß-адреноблокаторами в 4 случаях. Тонография через 1–2 мес. после операции (9 глаз) выявила значительное увеличение коэффициента легкости оттока: $C = 0{,}21 \pm 0{,}093$ мм³/мин/мм рт. ст.

УЗБМ показала этапы формирования щелевидного расширения в супрахориоидальном пространстве. При исследовании через месяц после операции на поперечном срезе области имплантации дренажа хорошо просматриваются его контуры (рис. 2).

Через 3 мес. после операции можно было наблюдать частичную резорбцию дренажа и формирование полости между склеральными лоскутами и в супрахориоидальном пространстве под глубокой пластинкой дренажа (рис. 3).

Через 6 мес. после операции процесс формирования полости в супрахориоидальном пространстве завершается. В межсклеральном пространстве в зоне резорбированной наружной пластинки дренажа также сохраняется небольшая интрасклеральная щель (рис. 4). Причем эта полость, так же, как и интрасклеральная щель, сообщается с передней камерой, что видно на меридиональной эхограмме (рис. 4), и сохраняется в течение всего срока наблюдения. При этом на всех глазах с аниридией в проекции зоны УПК выявлено смещение цилиарного тела кзади в направлении заднего полюса, что также иллюстрирует рисунок 5.

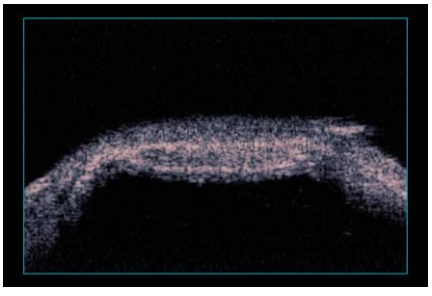


Рис. 2. Поперечная (тангенциальная) эхограмма переднего отрезка глаза в области оперативного вмешательства, один месяц после операции. В глубоких слоях склеры визуализируется гиперэхогенная, с четкими границами тень дренажа, расположенного в виде муфты вокруг глубокого склерального лоскута.

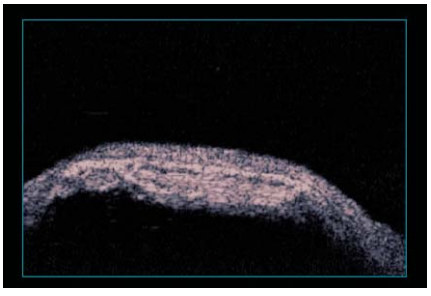


Рис. 3. Поперечная (тангенциальная) эхограмма переднего отрезка глаза в области оперативного вмешательства, 3 мес. после операции. В слоях склеры просматривается гиперэхогенная тень дренажа (две пластинки). Около нее визуализируется анэхогенное щелевидное пространство (формирующаяся полость), более выраженное между склеральными лоскутами, а также частично под нижней пластиной дренажа.

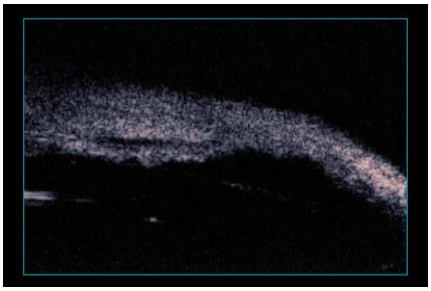


Рис. 4. Поперечная (тангенциальная) эхограмма переднего отрезка глаза в области оперативного вмешательства, 6 мес. после операции. Тень дренажа практически не определяется; визуализируется сформированная щелевидная полость с анэхогенным содержимым, более выраженная между склерой и цилиарным телом.

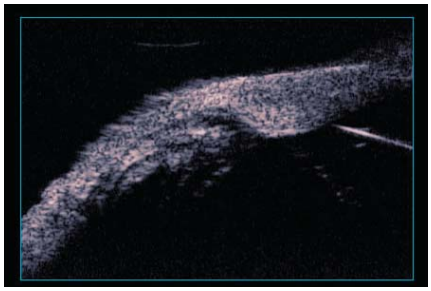


Рис. 5. Меридиональная эхограмма переднего отрезка глаза в области оперативного вмешательства, 10 мес. после операции. В слоях склеры и над цилиарным телом визуализируется линейной формы щелевидное пространство с четкими границами и анэхогенным содержимым — формирующаяся полость. В проекции УПК цилиарное тело смещено в направлении заднего отрезка глаза.

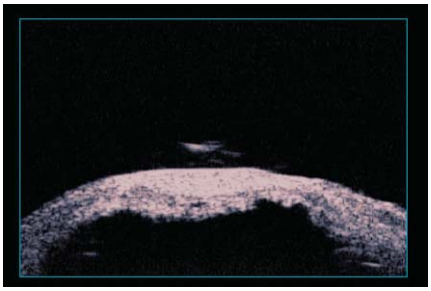


Рис. 6. Поперечная (тангенциальная) эхограмма переднего отрезка глаза в области оперативного вмешательства, 3 мес. после операции. В слоях склеры просматривается слабогиперэхогенная тень дренажа в зоне операции. Анэхогенных пространств около нее, характерных для формирования новых путей оттока, не обнаружено.

В одном случае операция оказалась неэффективной. Отмечено повышение ВГД через месяц после операции до 30–32 мм рт. ст. на фоне максимальной гипотензивной терапии. При УЗБМ через 2 мес. и позднее формирования супрасклеральной и интрасклеральной щели не обнаружено (рис. 6). Как выяснилось, больной самовольно прекратил противовоспалительное лечение через 5 дней после выписки из стационара.

Таким образом, полученные результаты подтверждают полную резорбцию материала дренажа «Глаутекс» через 6 мес. после его имплантации в супрахориоидальное пространство путем надевания на глубокий склеральный лоскут. В то же время, по данным литературы, включая мультицентровое исследование в различных клиниках России, при традиционной имплантации этого дренажа вокруг поверхностного лоскута склеры его резорбция происходит несколько раньше, через 4–5 мес. [12, 13]. В указанные сроки на месте резорбируемого импланта формируются щелевидные пространства, способствующие дренированию камерной влаги, что подтверждено результатами УЗБМ и тонографии.

Полученные данные о сформированных щелевидных пространствах позволяют предположить двойной механизм улучшения оттока водянистой влаги. С одной стороны, формирование широкого канала в увеосклеральном пространстве способствует усилению УСО, как это отмечается при подобных операциях с использованием вискоэластика или коллагена [10, 11]. С другой стороны, наличие сформированных интрасклеральных пространств обеспечивает профилактику и длительное функционирование субконъюнктивальной фистулы, формируемой при СТЭ [12]. И наконец, выявляемое нами на всех глазах с аниридией смещение цилиарного тела от зоны сформированной фистулы в трабекулярной зоне является дополнительным фактором, обеспечивающим улучшение оттока. Наиболее интересно, что, как показывают меридиональные эхограммы в отдаленные сроки после операции, оба сформированных пространства сообщаются с камерой глаза в зоне, где до первоначальной травмы локализовался УПК и корень радужки.

В отличие от традиционной имплантации, в раннем послеоперационном периоде после имплантации дренажа «Глаутекс» имелась слабо выраженная воспалительная реакция, связанная, по-видимому, с операционной травмой в момент циклодиализа, что соответствует данным литературы [5, 11]. Так же, как и при интрасклеральной имплантации дренажа, представленной в мультицентровом исследовании [13], ни в одном случае не потребовалось удаление импланта, отсутствовали какие-либо осложнения, связанные с дислокацией и отторжением дренажа. Неэффективность операции, имевшаяся в одном случае, связана, судя по ретроспективному анализу, с воспалительной реакцией, вызвавшей в итоге рубцовые изменения импланта, воспрепятствовавшие формированию супрацилиарной и интрасклеральной щели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о высокой гипотензивной эффективности разработанной операции с имплантацией дренажа «Глаутекс» в супрахориоидальное пространство и интрасклеральным расположением его поверхностного листка в лечении рефрактерной ПТГ.

Предложенная операция высокоэффективна у пациентов с ПТГ на глазах с аниридией и ИХД, отличающейся особо тяжелым течением.

Данные УЗБМ подтверждают полную резорбцию импланта «Глаутекс» в течение 6 мес. после операции и формирование к этому времени новообразованных путей оттока в виде щелевидных пространств на месте резорбированного дренажа, которые сохраняются в течение всего срока наблюдения (до 15 мес.).

Литература

1. *Запускалов И.В., Кочмала О.Б., Кривошеина О.И.* Современные аспекты хирургии вторичной посттравматической глаукомы. Вестник офтальмологии. 2009; 125(5): 60–3.
2. *Степанов А.В., Низов А.В.* Отдаленные результаты имплантации клапана Ахмеда при посттравматической глаукоме. Глаукома. 2011; 2: 34–7.
3. *Степанов А.В., Зеленцов С.Н.* Контузия глаза. Санкт-Петербург: Левша; 2005.
4. *Гундорова Р.А., Степанов А.В., Курбанова Н.Ф.* Современная офтальмотравматология. Москва: Медицина; 2007.
5. *Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашников В.В.* Травмы глаза. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
6. *Прокофьева М.И.* Современные хирургические подходы к лечению рефрактерной глаукомы (обзор литературы). Клиническая офтальмология. 2010; 11(3): 104–8.
7. *Bill A., Phillips C.L.* Uveoscleral drainage of aqueous humor in human eyes. Exp. Eye Res. 1971; 12(3): 275–81.
8. *Лебедев О.И., Столяров Г.М.* Особенности анатомического строения увеосклерального пути оттока внутриглазной жидкости. Клиническая офтальмология. 2011; 12(1): 7–9.
9. *Toris C.B., Pederson J.E.* Aqueous Humor Dynamics in Experimental Iridocyclitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1987; 28: 477–81.
10. *Гусев Ю.А., Трубилин В.Н., Маккаева С.М.* Вискохирургия в лечении открытоугольной глаукомы. Глаукома. 2004; 3: 3–7.
11. *Завгородняя Н.Г., Гайдаржи Т.П.* Непосредственные и отдаленные результаты хирургической активации увеосклерального оттока с применением коллагенового дренажа у больных с первичной и вторичной глаукомой. Сучасні медичні технології. 2012; 2: 67–9.
12. *Слонимский А.Ю., Алексеев И.Б., Долгий С.С., Коригодский А.Р.* Новый биодеградирующий дренаж «Глаутекс» в хирургическом лечении глаукомы. Глаукома. 2012; 4: 55–9.
13. *Абросимова Е.В., Адлейба О.А., Алексеев И.Б. и др.* Российский опыт антиглаукоматозной хирургии с применением импланта «Глаутекс». В кн.: Глаукома: теория и практика. Горизонты нейропротекции: сб. научн. ст. Санкт-Петербург: Человек и его здоровье; 2014: 3–6.

A new drainage surgery for the treatment of refractory posttraumatic glaucoma

A.V. Stepanov, N.R. Tedeeva, U.Sh. Gamzaeva, K.V. Lugovkina

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

The paper presents the results of clinical trials of a new glaucoma surgery involving Glautex drainage implantation in the suprachoroidal space and intrascleral location of its surface sheet is used. 15 patients with refractory post-traumatic glaucoma were operated, of which 8 patients had aniridia, including 7 eyes with implanted MIOL-Rapper iris-lens diaphragm. As a result, IOP normalized in 14 cases. Ultrasound biomicroscopy confirmed the formation of new outflow tracts in the form of slit-like spaces in the drainage area, which persisted throughout the whole follow-up period (15 months).

Keywords: refractory post-traumatic glaucoma, drainage surgery, GLAUTEX, aniridia, ultrasound biomicroscopy.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 54–8

References

1. *Zapuskalov I.V., Kochmala O.B., Krivosheina O.I.* Modern aspects of secondary posttraumatic glaucoma surgery. Vestnik oftal'mologii. 2009; 125(5): 60–3 (in Russian).
2. *Stepanov A.V., Nizov A.V.* Long-term results of Ahmed valve implantation in post-traumatic glaucoma. Glaukoma. 2011; 2: 34–7 (in Russian).
3. *Stepanov A.V., Zelentsov S.N.* Eye's contusion. Sankt-Petersburg: Levsha; 2005. (in Russian).
4. *Gundorova R.A., Stepanov A.V., Kurbanova N.F.* Modern ocular traumatology. Moscow: Meditsina; 2007 (in Russian).
5. *Gundorova R.A., Neroev V.V., Kashnikov V.V.* Ocular injuries. Moscow: GEOTAR-Media; 2009.
6. *Prokof'eva M.I.* Modern surgical approaches to the treatment of refractory glaucoma (review). Klinicheskaya oftal'mologiya. 2010; 11(3): 104–8 (in Russian).
7. *Bill A., Phillips C.L.* Uveoscleral drainage of aqueous humor in human eyes. Exp. Eye Res. 1971; 12(3): 275–81.
8. *Lebedev O.I., Stolyarov G.M.* Features of anatomical structure of intraocular fluid uveoscleral outflow tract. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2011; 1(12): 7–9 (in Russian).
9. *Toris C.B., Pederson J.E.* Aqueous Humor Dynamics in Experimental Iridocyclitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1987; 28: 477–81.
10. *Gusev Yu.A., Trubilin V.N., Makkaeva S.M.* Viscosurgery for the treatment of open-angle glaucoma. Glaukoma. 2004; 3: 3–7 (in Russian).
11. *Zavgorodnyaya N.G., Gaydarzhi T.P.* Immediate and long-term results of uveoscleral outflow surgical activation using collagen drainage in patients with primary and secondary glaucoma. Suchasni medichni tekhnologii. 2012; 2: 67–9 (in Ukrainian).
12. *Slonimsky A.Yu., Alekseev I.B., Dolgy S.S., Korigodsky A.R.* New biodegradable drainage "Glautex" for the surgical treatment of glaucoma. Glaukoma. 2012; 4: 55–9 (in Russian).
13. *Abrosimova E.V., Adleyba O.A., Alekseev I.B., et al.* Russian experience of antiglaucomatous surgery using GLAUTEX implants. In: Proc. of the conference Glaukoma: teoriya i praktika. Gorizonty neyroprotektsii. Sankt-Petersburg: Chelovek i ego zdorov'e; 2014: 3–6 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
pineblack@yandex.ru

Для успешного лечения пациентов с глаукомой

Бескомпромиссный к ВГД. Комфортный для глаз.

тафлотан®

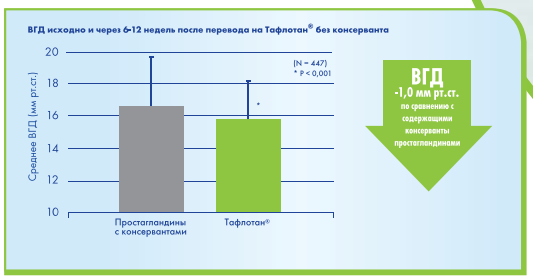
15 мкг/мл тафлупрост

Первый в мире* простагландин без консерванта

- **Низкий риск развития гиперемии конъюнктивы** [1)]

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 гидроксид и/или хлористоводородная кислота для коррекции pH, вода для инъекций до 1 мл. **Код АТХ:** S01EE05. **Фармакологические свойства:** Механизм действия: Тафлупрост – фторированный аналог простагландина $F_{2\alpha}$. Кислота тафлупроста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простаноидного рецептора человека. Средство кислоты тафлупроста к FP-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 инстилляции 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 тюбик-капельницы 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, фотофобия, 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 атипичное 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, артифакией, поврежденной задней капсулой хрусталика или имплантацией хрусталика в переднюю камеру глаза, а так же пациентов с установленными факторами риска развития кистоидного макулярного отека или ирита/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 автомобиль и работать с механизмами. Как и при применении любых других офтальмологических средств, после инстилляции 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 пачке. **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:** Сантэн АО, Ниittюхаанкату 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. [a.-d.]: **a.** Uusitalo H et al. Acta Ophthalmol 2010; 88:12-9. **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)** Erb C et al. Adv Ther 2011;28:575-85.

* успешно применяется в мире с 2008 г.

Santen

Представительство «АО Сантэн» в России:
119049, Москва, ул. Мытная, д. 1, офис 13
Тел. (499) 230.0288, факс (499) 230.1075
www.santen.ru

Подготовлено: Июль 2014. Только для медицинских и фармацевтических работников.

Гемодинамика в сосудах глаза на фоне ночной ортокератологии: первое сообщение

Е.П. Тарутта, М.В. Епишина, К.А. Рамазанова, Т.Н. Киселева, С.В. Милаш, Т.Ю. Вержанская

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

Впервые проведено динамическое исследование гемодинамики в глазах детей от 8 до 16 лет с миопией от 1,5 до 6,0 дптр, пользующихся ночными ортокератологическими (ОК) контактными линзами. С помощью дуплексного сканирования в режиме цветового допплеровского картирования и импульсно-волновой допплерографии на ультразвуковом диагностическом приборе Voluson 730 Pro исследовано состояние кровотока в сосудах глаза и орбиты у 10 мальчиков и 10 девочек до и через 1, 6, 12 мес. после начала использования ОК-линз. Отмечено незначительное снижение максимальной систолической скорости кровотока в глазной артерии через месяц с возвратом к исходным показателям через 6–12 мес. от начала использования ОК-линз. Существенных изменений глазного кровотока не выявлено.

Ключевые слова: миопия, ортокератология, гемодинамика, дуплексное сканирование, импульсно-волновая допплерография.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 60–64

Изучение гемодинамики в сосудах глаза и орбиты имеет большое значение, поскольку дефицит кровоснабжения является одним из патогенетических звеньев возникновения и прогрессирования миопии. В миопических глазах достоверно снижена величина объемного кровотока, реографический коэффициент, линейная скорость кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС). В сосудах увеального тракта и цилиарного тела отмечается значительное снижение пульсового объема крови. Принципиально важно, что гемодинамические нарушения в глазу при миопии отмечаются уже на начальном этапе ее развития и нарастают по мере ее прогрессирования [1–9].

В последнее десятилетие в лечении прогрессирующей близорукости широкое распространение получил метод ортокератологии. Доказано торможение роста передне-задней оси и выраженное увеличение поперечного диаметра глаза на фоне использования ночных ортокератологических (ОК) линз. Такой алгоритм приводит к изменению формы глаза в сторону сжатого эллипсоида, что способствует формированию относительного миопического периферического дефокуса и, согласно современным взглядам, является благоприятным фактором для торможения прогрессирования близорукости [10]. Однако ОКЛ, как показано в работе Т.Ю. Вержанской, оказывают незначительное давление на глаз, находясь в течение ночи под веками [11]. Методом транспальпебральной тонометрии установлено, что при надевании ОК-линзы внутриглазное давление (ВГД) повышается в среднем на 3,4 мм Hg. По данным той же работы, это приводит к снижению ВГД после ее снятия за счет снижения секреции внутриглазной жидкости (ВГЖ). Тонографические и тонометрические показатели возвращались к исходным значениям в течение одного года от начала использования ОК-линз. Такая динамика тонометрических показателей наводит на мысль о возможном влиянии ОК-линз на состояние гемодинамики в сосудах глаза. Однако этот аспект до настоящего времени не изучался.

ЦЕЛЬ работы — изучить в динамике возможные изменения глазного кровотока на фоне ночного ношения ОК-линз.

© Е.П. Тарутта, М.В. Епишина, К.А. Рамазанова и др.
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 20 детей (10 мальчиков и 10 девочек) в возрасте от 8 до 16 лет с прогрессирующей миопией от 1,5 до 6,0 дптр (в среднем -3,18 ± 0,40 дптр), которых обследовали до, через месяц, 6 мес. и через один год после начала ношения ОК-линз Contex OK-E-System в ночном режиме. До подбора ОК-линз миопия слабой степени отмечалась у 9 пациентов, средней — у 11. Срок наблюдения составил один год. Средний возраст пациентов в начале исследования — 12,30 ± 0,57 года.

Помимо стандартного офтальмологического обследования всем пациентам было выполнено исследование состояния кровотока в сосудах глаза и орбиты с помощью дуплексного сканирования (ДС) в режиме цветового допплеровского картирования (ЦДК) и импульсно-волновой допплерографии (ИД) с использованием ультразвукового диагностического прибора Voluson 730 Pro и линейного датчика SP 10–16 МГц.

Метод ЦДК использовали для визуализации кровотока в глазной артерии (ГА), ЦАС, медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). С помощью режима ИД регистрировали спектр допплеровского сдвига частот и определяли количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst}), конечную диастолическую скорость (V_{diast}) и индекс резистентности, или периферического сопротивления (RI).

Результаты обработаны методами математической статистики с использованием программы MS Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты представлены в таблице и на рисунке 1. Согласно данным таблицы, достоверные изменения кровотока в ГА наблюдались лишь через месяц наблюдения. Выявлено снижение средних показателей V_{syst} с 41,17 ± 0,95 см/с до 38,59 ± 0,83 см/с ($p \le 0,05$). Через 6 мес. эти показатели незначительно возрастали — до 39,07 ± 0,57 см/с ($p > 0,05$), а через год они соответствовали исходным данным 41,01 ± 0,62 см/с ($p > 0,05$). Средние показатели V_{diast} через месяц имели тенденцию к снижению с 8,45 ± 0,32 до 8,28 ± 0,53 см/с ($p > 0,05$), через 6 мес. — до 7,75 ± 0,35 см/с ($p > 0,05$). Через год средние показатели V_{diast} практически соответствовали исходным данным.

Достоверных изменений показателей периферического сопротивления в ГА на протяжении всего периода наблюдения не отмечено.

Анализ результатов исследования гемодинамики в ЦАС показал достоверные изменения показателей RI через месяц: снижение с 0,70 ± 0,01 до 0,67 ± 0,01 см/с ($p \le 0,05$), через 6 мес. незначительное увеличение этого показателя ($p > 0,05$) и возвращение к исходным значениям через год.

Через месяц имела место тенденция к снижению среднего показателя V_{syst} в ЦАС (с 11,20 ± 0,19 до 10,66 ± 0,26 см/с, $p > 0,05$), через 6 мес. его значение приблизилось к исходному, а через один год достоверно превышало его (на 0,45 см/с, $p < 0,05$). Средний показатель V_{diast} через месяц имел тенденцию к повышению (с 3,28 ± 0,11 до 3,49 ± 0,13 см/с, $p > 0,05$) и оставался стабильным через 6 мес. (3,50 ± 0,07 см/с, $p > 0,05$) и через год (3,52 ± 0,08, $p > 0,05$).

В латеральных ЗКЦА наблюдалось достоверное повышение V_{syst} через месяц (с 12,22 ± 0,21 до 13,08 ± 0,2 см/с, $p < 0,05$) с незначительным снижением через 6 и 12 мес. (до 12,63 ± 0,23 см/с, $p > 0,05$). Конечная диастолическая скорость кровотока и RI в этих сосудах не изменялись в течение всего периода наблюдения.

В медиальных ЗКЦА средний показатель V_{syst} через месяц имел тенденцию к снижению (с 11,52 ± ± 0,16 до 11,17 ± 0,31 см/с, $p > 0,05$), через 6 мес. — к повышению (до 11,74 ± 0,30 см/с, $p > 0,05$) и сохранялся на этом уровне через один год (11,76 ± 0,23 см/с, $p > 0,05$).

Соответствующий показатель V_{diast} имел тенденцию к снижению через месяц, однако через 6 и 12 мес. возвращался к исходным значениям ($p > 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что через месяц от начала использования ОК-линз в ночном режиме в сосудах глаза отмечалось

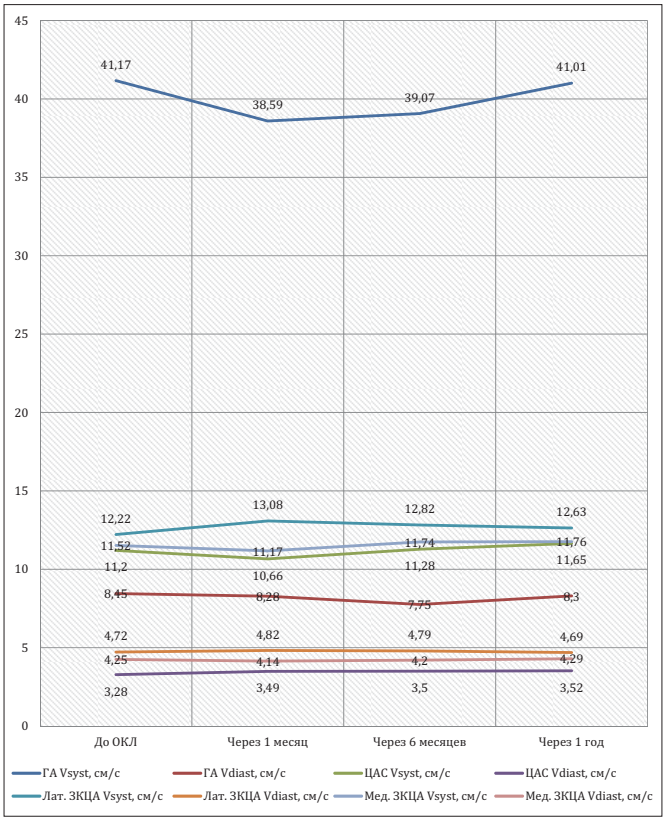


Рис. 1. Состояние кровотока в сосудах глаза на фоне ОК-коррекции.

Таблица. Динамика показателей кровотока (M ± m) в сосудах миопических глаз (n = 20) на фоне ОК-коррекции

Кровеносные сосуды	Показатели	Сроки обследования						
		до	через месяц	Δ	через 6 мес.	Δ	через год	Δ
Глазная артерия	V_{syst}, см/с	41,17 ± 0,95	38,59 ± 0,83	-2,58 ± 0,11*	39,07 ± 0,57	-2,10 ± 0,13	41,01 ± 0,62	-0,16 ± 0,09
	V_{diast}, см/с	8,45 ± 0,32	8,28 ± 0,53	-0,17 ± 0,05	7,75 ± 0,35	-0,70 ± 0,04	8,30 ± 0,36	-0,15 ± 0,02
	RI	0,79 ± 0,01	0,77 ± 0,01	-0,02 ± 0,01	0,79 ± 0,01	0,00 ± 0,01	0,81 ± 0,01	0,02 ± 0,01
Центральная артерия сетчатки	V_{syst}, см/с	11,20 ± 0,19	10,66 ± 0,26	-0,54 ± 0,04	11,28 ± 0,15	0,08 ± 0,03	11,65 ± 0,11	0,45 ± 0,02*
	V_{diast}, см/с	3,28 ± 0,11	3,49 ± 0,13	0,21 ± 0,02	3,50 ± 0,07	0,22 ± 0,02	3,52 ± 0,08	0,24 ± 0,02
	4	0,70 ± 0,01	0,67 ± 0,01	-0,03 ± 0,01*	0,69 ± 0,00	-0,01 ± 0,01	0,71 ± 0,01	0,01 ± 0,01
Задние короткие цилиарные артерии латеральные	V_{syst}, см/с	12,22 ± 0,21	13,08 ± 0,20	0,86 ± 0,04*	12,82 ± 0,24	0,60 ± 0,03	12,63 ± 0,23	0,41 ± 0,03
	V_{diast}, см/с	4,72 ± 0,13	4,82 ± 0,15	0,10 ± 0,02	4,79 ± 0,10	0,07 ± 0,02	4,69 ± 0,1	-0,03 ± 0,02
	RI	0,62 ± 0,01	0,64 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,63 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,63 ± 0,01	0,01 ± 0,01
Задние короткие цилиарные артерии медиальные	V_{syst}, см/с	11,52 ± 0,16	11,17 ± 0,31	-0,35 ± 0,05	11,74 ± 0,30	0,22 ± 0,04	11,76 ± 0,23	0,24 ± 0,03
	V_{diast}, см/с	4,25 ± 0,12	4,14 ± 0,15	-0,11 ± 0,03	4,20 ± 0,11	-0,05 ± 0,02	4,29 ± 0,09	0,04 ± 0,02
	RI	0,62 ± 0,01	0,63 ± 0,01	0,01 ± 0,01	0,64 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,65 ± 0,01	0,03 ± 0,00

Примечание. * — достоверность относительно исходных параметров, $p < 0,05$.

незначительное снижение показателей скорости кровотока: достоверное в ГА, недостоверное, имевшее характер тенденции — в ЦАС и медиальных ЗКЦА. Только 2 показателя имели небольшое повышение: V_{diast} в ЦАС ($p > 0,05$) и V_{syst} в латеральных ЗКЦА ($p < 0,05$). Уже через 6 мес. все показатели обнаруживали тенденцию возврата к исходному уровню и практически достигали его к сроку один год от начала использования ОК-линз. Только показатель максимальной систолической скорости кровотока в ЦАС, имевший явную тенденцию к снижению в первый месяц ношения ОК-линз, через год оказался незначительно, но достоверно повышенным по сравнению с исходным уровнем.

В наших предыдущих работах [11, 12] был выявлен аналогичный алгоритм изменений ВГД на фоне ночной ортокератологии. В ранние сроки (3 мес.) от начала ношения ОК-линз ВГД достоверно снижалось как по данным аппланационной тонометрии по Маклакову, так и по данным пневмотонометрии и тонографии (рис. 2). При этом показатель скорости оттока водянистой влаги не изменялся, а минутный объем ВГЖ, т. е. показатель интенсивности ее продукции, имел тенденцию к снижению на 14 % ($p > 0,05$). Через год ношения ночных ОК-линз все показатели отчетливо проявляли тенденцию возврата к исходному уровню, а секреция оказалась даже несколько выше этого уровня ($p > 0,05$).

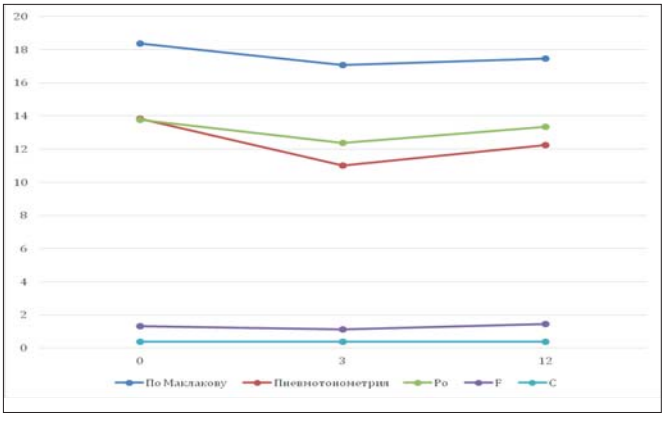


Рис. 2. Динамика показателей ВГД (по Маклакову, по данным пневмотонометрии и тонографии), а также гидродинамических показателей (C — коэффициента легкости оттока и F — минутного объема ВГЖ) у пациентов, пользующихся ночными ОК-линзами (из работы [12]).

Как было отмечено выше, транспальпебральная тонометрия до и сразу после надевания ОК-линзы показала, что ВГД с линзой на глазу выше исходного в среднем на 3,4 мм рт. ст. ($p < 0,01$). Очевидно, жесткая ортокератологическая линза, находящаяся в течение ночи под веками, осуществляет незначительную, но постоянную компрессию глазного яблока, способствующую вытеснению некоторого дополнительного объема ВГЖ, рефлекторному снижению ее продукции и, таким образом, снижению ВГД.

Изменение ВГД оказывает непосредственное влияние на циркуляцию крови в глазу. Повышение ВГД действует как регуляторный механизм (по принципу обратной связи), снижающий кровоток, продукцию водянистой влаги и, таким образом, поддерживающий уровень ВГД [13]. Ю.С. Астахов показал, что даже умеренное повышение ВГД вызывает снижение кровотока в сосудах глаза [14]. A. Bill (1962) предполагал, что в регуляции внутриглазного кровообращения могут участвовать ГА и ее ветви путем изменения их калибра [15].

Декомпрессия при снятии ОК-линз, очевидно, должна вызывать обратные процессы — повышение гемодинамики и усиление продукции ВГЖ (см. рис. 1, 2).Следует отметить, что ввиду незначительности воздействия такую компрессию-декомпрессию следует скорее сравнить с физиологическим

массажем. Очевидно, постоянное чередование этих процессов приводит к адаптации тканей глаза и восстановлению исходных или близких к ним показателей в течение первых 6–12 мес. от начала использования ОК-линз.

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведенное исследование глазного кровотока на фоне использования ночных ОК-линз не выявило его существенных изменений.

2. В ранние сроки от начала ОК-коррекции отмечено незначительное снижение максимальной систолической скорости кровотока в ГА, тенденция к снижению этого показателя в ЦАС и медиальных ЗКЦА и незначительное повышение — в латеральных ЗКЦА.

3. Через год использования ОК-линз все исследованные показатели гемодинамики возвращаются к исходному уровню, а V_{syst} в ЦАС незначительно превышает последний.

4. Выявленная динамика показателей кровотока, совпадающая с описанными ранее колебаниями гидродинамики, может свидетельствовать о включении нейрорефлекторных регуляторных механизмов, обеспечивающих постоянство гомеостаза в глазах, подвергшихся ортокератологическому воздействию.

Литература

1. *Аветисов Э.С.* Близорукость. Москва: Медицина; 1999.
2. *Аветисов Э.С., Савицкая Н.Ф., Яковлев А.А., Шмулей В.П.* О гемодинамике глаза при миопии. Вестник офтальмологии. 1968; 6: 43–5.
3. *Евграфов В.Ю., Балашова Л.М.* Состояние кровообращения глаза при отслойке сетчатки и ее оперативном лечении. Вестник офтальмологии. 1993; 4: 35–9.
4. *Котляр К.Е.* Методы исследования гемодинамики глаза. Клиническая физиология зрения. 3-е издание. Москва; 2006: 639–740.
5. *Мамиконян В.Р., Шмелева-Демир О.А., Харлап С.И. и др.* Изменения гемодинамики глаза при миопии различной степени. Вестник офтальмологии. 2013; 6: 24–7.
6. *Мустафина Ж.Г., Кургамаева Н.С., Телеуова Т.С., Касымханова А.Т.* Исследование гемодинамики цилиарного тела при близорукости. Офтальмологический журнал. 1998; 1: 35–8.
7. *Надь З.* Новые данные о гемодинамике глаза. В кн.: Близорукость. Патогенез, профилактика прогрессирования и осложнений. Москва; 1990: 235–7.
8. *Насникова И.Ю., Харлап С.И., Круглова Е.В.* Пространственная ультразвуковая диагностика заболеваний глаза и орбиты. Клиническое руководство. Москва: РАМН; 2004.
9. *Тарутта Е.П.* Возможности профилактики прогрессирующей и осложненной миопии в свете современных знаний о ее патогенезе. Вестник офтальмологии. 2006;1: 43–7.
10. *Толорая Р.Р.* Исследование эффективности и безопасности ночных ортокератологических контактных линз в лечении прогрессирующей близорукости: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2010.
11. *Вержанская Т.Ю.* Влияние ортокератологических линз на клинико-функциональные показатели миопических глаз и течение миопии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2006.
12. *Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю.* Динамика показателей внутриглазного давления в процессе ношения ортокератологических контактных линз. Глаукома. 2005; 3: 3–7.
13. *Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А.* Внутриглазное давление. Физиология и патология. Москва: Наука; 1974.
14. *Астахов Ю.С.* Увеальный кровоток и некоторые факторы, воздействующие на него. В кн.: Вопросы экспериментальной и клинической офтальмологии: сб. работ. Ленинград; 1972: 49–57.
15. *Bill A.* The drainage of blood from the uvea and the elimination of aqueous humour in rabbits. Exp. Eye. Res. 1962; l: 200–5.

Hemodynamics in ocular vessels in night orthokeratology: first report

E.P. Tarutta, M.V. Epishina, K.A. Ramazanova, T.N. Kiseleva, S.V. Milash, T.Yu. Verzhanskaya

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

For the first time a dynamic study of ocular blood flow was undertaken in children aged 8–16 years with myopia 1.5 – 6.0 D who use night orthokeratological (OK) contact lenses. The condition of hemodynamics in eye vessels and the orbit of 10 boys and 10 girls before and 1, 6, 12 months after the beginning of OK lens wearing was checked with the help of a duplex scanning in the mode of colored doppler contouring and pulse wave doppler with an ultrasound diagnostic device Volusion 730 Pro. A slight decrease of the maximum systolic blood flow speed in the ophthalmic artery was recorded 1 month after treatment. but the speed returned to the initial values 6–12 months after the beginning of OK lens wearing. No substantial changes in ocular blood flow were revealed.

Keywords: myopia, hemodynamics, orthokeratology, duplex scanning, pulse-wave dopplerography.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 60–4

References

1. *Avetisov E.S.* Myopia. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
2. *Avetisov E.S., Savitskaya N.F., Yakovlev A.A., Shmuley V.P.* Hemodynamics of the eye in myopia. Vestnik oftalmologii.1968; 6: 43–5 (in Russian).
3. *Yevgrafov V.Y., Balashova L.M.* Condition of eye blood flow in detachment of the retina and its operative treatment. Vestnik oftalmologii.1993; 4: 35–9 (in Russian).
4. *Kotlyar K.E.* Research methods for eye hemodynamic. In: Clinical physiology of vision. 3rd edition. Moscow; 2006: 639–740 (in Russian).
5. *Mamikonyan V.R., Shmeleva-Demir O.A., Kharlap S.I., et al.* Changes in eye hemodynamic in myopia of various degree. Vestnik oftalmologii. 2013; 6: 24–7 (in Russian).
6. *Mustafina Zh.G., Kurgamaeva N.S., Teleulova T.S., Kasymkhanova A.T.* Research of hemodynamic of ciliary body in myopia. Ophthalmological journal. 1998; 1: 35–8 (in Russian).
7. *Nad'Z.* New data about eye hemodynamic. Myopia. Pathogenesis, prognostication of progression and complications. Moscow, 1990: 235–7 (in Russian).
8. *Nasnikova I.Yu., Kharlap S.I., Kruglova E.V.* Extensional ultrasound diagnostics of eye and orbit diseases. Clinical recommendations. Moscow: Russian academy of medical science. 2004 (in Russian).
9. *Tarutta E.P.* Possibilities of prediction of progressive and complicated myopia in the light of modern knowledge of its pathogenesis. Vestnik oftalmologii. 2006; 1: 43–7 (in Russian).
10. *Toloraya R.R.* The study of efficiency and safety of night orthokeratological contact lenses in progressive myopia treatment: candidate diss. med. sci. Moscow; 2010 (in Russian).
11. *Verzhanskaya T.Yu.* Impact of orthokeratological lenses on clinical and functional parameters of myopic eyes and the myopia course: candidate diss. med. sci. Moscow; 2006 (in Russian).
12. *Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu.* Dynamics of intraocular pressure level while using orthokeratological contact lenses. Glaucoma. 2005; 3: 3–7 (in Russian).
13. *Nesterov A.P., Bunin A.Ya., Katsnelson L.A.* Intraocular pressure. Physiology and pathology. Moscow: Nauka; 1974 (in Russian).
14. *Astakhov Yu.S.* Uveal blood flow and altering factors. In: Experimental and Clinical Ophthalmology: collection of papers. Leningrad. 1972: 49–57 (in Russian).
15. *Bill A.* The drainage of blood from the uvea and the elimination of aqueous humour in rabbits. Exp. Eye. Res. 1962; l: 200–5.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
elenatarutta@mail.ru

Гипотеза развития диабетической ретинопатии у якутов при сахарном диабете 2-го типа

Л.Л. Явловская[1], Э.К. Хуснутдинова[2], Р.И. Шатилова[3], В.И. Лазаренко[3]

[1] НИИ здоровья ГОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск
[2] Институт биохимии и генетики, Уфимский научный центр РАН, Уфа
[3] ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. Ф.В. Войно-Ясенецкого», Красноярск

Представлены результаты обследования 129 больных с диабетической ретинопатией (ДР) при сахарном диабете (СД) 2-го типа, этнических якутов, постоянно проживающих в районах Лено-Амгинского междуречья до 3-го поколения и зарегистрированных в государственном регистре СД Республики Саха (Якутия), из них у 78 больных проведены генетические исследования. Поиск наследственной отягощенности по ДР при СД 2-го типа проведен у 432 пациентов, состоящих в родстве с больными ДР. Контрольная группа сформирована из 162 практически здоровых лиц старше 40 лет, этнических якутов. Все пациенты обследованы офтальмологом, эндокринологом и нейрогенетиком. Показано, что развитие ДР при СД 2-го типа у этнических якутов предположительно обусловлено тем, что генетические (внутренние) факторы, участвующие в метаболизме липидов и углеводов, воспалительном процессе и окислительном стрессе, под воздействием факторов риска внешней среды и гормональной экспрессии в определенный возрастной период, преимущественно в мено- и андропаузе, вызывают метаболические нарушения и окислительный стресс с энергетическим дефицитом в клетках при активном расщеплении АТФ. Дальнейшее хроническое течение воспалительного процесса и генерализованный окислительный стресс приводят к атерогенному повреждению сосудистой стенки, вызывая патологические изменения, характерные для ДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет 2-го типа, полиморфные варианты генов, якуты.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 65–70

20 декабря 2006 г. на 61-й Генеральной Ассамблее ООН была принята резолюция, в которой впервые за всю историю ООН было заявлено о всемирной угрозе неинфекционного хронического заболевания — сахарного диабета (СД) и осложнений, влекущих за собой как высокую опасность для здоровья всех наций, так и колоссальные экономические потери. Приоритетом национальных систем здравоохранения в мире является снижение слепоты от диабета на 1/3.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость СД удваивается каждые 10–15 лет. Ежегодно более 800 тыс. случаев диабетической ретинопатии (ДР) регистрируют впервые, среди них большее число пациентов имеют СД 2-го типа [1]. Ежегодно во всех странах мира теряют зрение до 40 тыс. больных с СД [2]. Реальные темпы роста заболеваемости многократно превосходят эти данные, что позволяет определить СД как крупнейшую неинфекционную пандемию [3].

Основу патогенеза ДР составляют генетические, метаболические, гемодинамические, биохимические, иммунологические факторы [4–11]. До настоящего времени патогенез ДР и СД 2-го типа полностью не изучены вследствие их длительного и бессимптомного течения. Одновременно обсуждается вопрос ДР как естественного результата развития диабетических изменений в сетчатке [12]. Вопросы этиологии, клинических проявлений, наследственных и генетических особенностей, профилактики и прогнозирования ДР у больных СД 2-го типа остаются неизученными в полном объеме, в том числе

© Л.Л. Явловская, Э.К. Хуснутдинова, Р.И. Шатилова, В.И. Лазаренко НИИ здоровья ГОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск; Институт биохимии и генетики, Уфимский научный центр РАН, Уфа; ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. Ф.В. Войно-Ясенецкого», Красноярск

в отдельных этнических группах [7, 13, 14]. В настоящее время медицинская генетика в офтальмологии приобретает все большее значение, поскольку в ряде случаев может объяснить этиологию, патогенез, клинический полиморфизм мультифакториальных заболеваний и обеспечить разработку методов профилактики и лечения наследственных болезней. Генетически обусловленные заболевания глаз играют значительную роль в формировании всего спектра наследственной патологии в различных популяциях. При этом их доля достаточно велика и составляет 30–46 % случаев, а в странах Саудовской Аравии достигает 84 % [3].

В Республике Саха (Якутия) — РС (Я) с 1960 по 2003 г. отмечали пятикратное увеличение заболеваемости СД 2-го типа, преимущественно у коренного населения. Наибольшую долю (до 57 %) больных СД 2 составляют якуты трудоспособного возраста 41–60 лет, лица старше 60 лет — 33 %. Результаты популяционных исследований указывают на сравнительную генетическую однородность якутов (саха) по «Tat» С — аллелю Y-хромосомы давностью 6100 ± 940 лет [15].

ЦЕЛЬ работы — исследование клинико-генетических аспектов ДР при СД 2-го типа у якутов для разработки гипотезы развития заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группой ученых в условиях экспедиции обследованы коренные жители — якуты, постоянно проживающие в 5 районах Лена-Амгинского междуречья Центральной Якутии (Мегино-Кангаласский, Чурапчинский, Таттинский, Амгинский, Усть-Алданский районы), где превалирует этническая группа якутов, составляя свыше 97 % от общего населения данной территории. По данным переписи 2010 г., население РС (Я) составляет 958 тыс. человек, из них доля сельского населения — 35,9 %, а в исследуемых районах — 25,3 %, т. е. 70,5 % от всего сельского населения. Наиболее крупным по численности населения является Мегино-Кангаласский улус (район) — 8 %.

В работе использованы собственные данные скрининга ДР у якутов Лено-Амгинского междуречья, проведенного в ходе экспедиционных выездов в исследуемые районы, результаты офтальмологических, реографических, морфометрических, клинико-генеалогических и генетических методов, лазерной коагуляции сетчатки с последующей разработкой гипотезы развития ДР у якутов.

Выборка пациентов исследуемых групп сформирована из 1500 якутов, постоянно проживающих в сельских районах Лена-Амгинского междуречья РС (Я).

Основную группу исследования составили 129 больных ДР при СД 2-го типа, этнические якуты, постоянно проживающие в районах Лено-Амгинского междуречья до 3-го поколения и зарегистрированные в государственном регистре СД РС (Я). Поиск наследственной отягощенности к ДР при СД 2-го типа проведен у 432 пациентов, состоящих в родстве с больными ДР. У 78 больных ДР при СД 2-го типа проведены генетические исследования. Лазерная коагуляция проведена 57 больным, реографические исследования бассейна внутренней сонной артерии (ВСА) и интраокулярных сосудов — у 40 больных.

Контрольная группа сформирована из 162 практически здоровых лиц старше 40 лет, этнических якутов, проживающих в идентичной среде, не состоящих в родстве с больными или другими членами исследуемой группы до 3-го поколения, без клинико-лабораторных признаков СД и отягощенного семейного анамнеза по ретинопатии и СД, с наличием биаллельного маркера «Tat» С — аллеля Y-хромосомы.

В обеих группах преобладали женщины старше 50 лет, якутки до 3-го поколения. В группе исследования отмечали повышенный индекс массы тела (ИМТ), гипергликемию и артериальную гипертензию ($p \leq 0,05$). Все пациенты были осмотрены офтальмологом с проведением визометрии, тонометрии, офтальмоскопии, дополнительно обследованы эндокринологом и нейрогенетиком.

Выделение ДНК пациентов проведено в ФГНУ «Институт здоровья Республики Саха (Якутия)». Генотипирование полиморфных вариантов генов проведено совместно с отделом нейрогенетики Национального института неврологических заболеваний (NINDS/NIH) (Бетезда, США). Гаплотипирование полиморфных вариантов генов и статистическая обработка генетических данных проведены совместно с Институтом биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (Уфа, Россия). В работе использовали полиморфные варианты групп генов, участвующих в метаболизме липидов и углеводов *LIPC* (варианты Pr-514, Ser193Asn), *LPL* (варианты Int8, Int6, ser447tyr), *ADPIQ* (варианты 276, Y111H, 45, -11377), *PPARg* (варианты 18, 38, 477), *LEP* (вариант-2549 *C/A*); окислительном стрессе (белок, разобщающий окислительное фосфорилирование митохондрий) — ген *UCP* 2 (-862, ala55val, 3 C'UTR) и воспалительного действия *TNF*-alfa (-308, -857, -1031, -863), *IL6* (-572, -172), *RSTN* (-639, -420, 156, 298).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования у большинства больных ДР установлена при продолжительности СД 2-го типа до 5 лет (рис. 1). При этом ДР у мужчин отмечали в 2 раза чаще при первичной диагностике основного заболевания. При стаже СД 2-го типа свыше 5 лет удельный вес ДР снижается.

Особенности клинического течения ДР при СД 2-го типа в этнической группе якутов отмечали при распределении сроков выявления ДР в зависимости от продолжительности СД 2-го типа и пола пациентов (см. рис. 1).

Рис. 1. Сроки выявления ДР у якутов в зависимости от пола (уд. вес, %).

При анализе возрастных особенностей выявления ДР при СД 2-го типа в зависимости от пола выявлено, что наиболее часто ДР подвержены лица обоего пола в возрасте 50–59 лет. При этом в обеих гендерных группах возрастной категории 30–49 лет отмечается равномерное распределение ДР (31,4 и 31,3 % соответственно). Нарастание удельного веса ДР у мужчин определяется в возрасте 40–49 лет. С увеличением возраста пациентов отмечается снижение удельного веса ДР у мужчин, а в возрастной группе 70 лет и старше преобладают женщины, у которых ДР возникает в 2 раза чаще. Полученные результаты подтверждают данные литературы о быстрой декомпенсации СД 2-го типа у мужчин.

В обеих гендерных группах преобладает препролиферативная стадия ДР. У мужчин уровень пролиферативной стадии встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Полученные данные указывают на роль и специфику внутренних факторов при поражении структур глазного дна у мужчин.

У больных ДР при СД 2-го типа выявлены гемодинамические нарушения в виде значительного снижения объемного кровотока бассейна ВСА и повышения тонуса интраокулярных сосудов по мере прогрессирования ДР, в отличие от больных с СД 1-го типа. Полученные данные могут применяться в клинической практике как критерий оценки при определении динамики дефицита кровотока и сосудистого тонуса. ДР клинически характеризуется аномалиями хориоидальной или ретинальной сосудистой сети с поражением нейронов сетчатки. Известно, что дегенерация фоторецепторов всегда сопровождается ослаблением ретинальных артериол [12].

При обследовании родственников обследованных больных ДР наблюдали в 43 % случаев, преимущественно у родителей и сибсов. Наследственная отягощенность составила у сыновей пробандов мужчин 39 %, дочерей пробандов женщин — 48 %; дочерей пробандов мужчин — 27 %.

В результате исследования впервые выявлена ассоциация полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме липидов и углеводов (липопротеинлипазы (LPL), адипонектина (ADIPOQ), пероксисом-пролифератор-активирующего рецептора — гамма (PPARG), воспалительных процессах: интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и окислительном стрессе (гена разобщающего белка 2/UCP-2). Одновременно установлены различия выявленных полиморфных вариантов генов в зависимости от пола пациентов (табл.). Роль полиморфных вариантов генов лептина (LEP), рези-

Таблица. Распределение полиморфных вариантов генов в зависимости от срока их экспрессии и пола у больных ДР при СД 2-го типа

Полиморфные варианты генов/ участие	Пол			Эмпирический срок экспрессии генов (лет)
	оба пола	мужчины	женщины	
Ген интерлейкина-6 (IL-6) / воспалительный процесс		Аллель **G** rs1800796 (-572G/C) IL-6	Отсутствуют	1,5
		Генотип **G/C** и аллель **C** Rs2234683 (-172G/C) IL-6		
Липопротеинлипаза (LPL) / метаболизм липидов	Аллель **A** rs 285 (G/A) LPL	Аллель **A** rs 285 (G/A) LPL	Аллель A rs 285 (G/A) LPL	1,7–2,1
		Генотип **CG** rs 328 (C/G) LPL	отсутствует	
Фактор некроза опухоли-α (TNF-α) / воспалительный процесс	Аллель T *rs 1799964* (-1013 T/C) TNF-α	Аллель T и генотип TT *rs 1799964* (-1013 T/C) TNF-α	Аллель T *rs 1799964* (-1013 T/C) TNF-α, Генотип TT отсутствует	3,4
Ген разобщающего белка — 2 (UCP-2) / окислительный стресс		Генотип GA *rs659366* (-866 G/A) UCP-2	Отсутствует	3,4
Ген пероксисом-пролифератор-активирующего рецептора — гамма (PPARG) / метаболизм липидов и углеводов		Генотип CT и аллель T *rs3856806* (1431C/T, Ser 477 Ter) PPARG	Генотип CC и аллель C *rs1801282* (34C/G) PPARG	4,3
Ген адипонектина (ADIPOQ) / метаболизм липидов и углеводов		Отсутствует	Генотип CC rs*17366743* (Y111H, 331T/C) ADIPOQ	5,6–6,3

стина (RETN) и печеночной липазы (LIPC) в развитии ДР при СД 2-го типа у якутов не установлена.

Впервые в этнической группе якутов установлены маркеры повышенного риска развития ДР при СД 2-го типа: гаплотипы GTGC (*-11377C/G, 45T/G, 276G/T, 331T/C*) гена *Adipoq*, гаплотип TC (*-1031T/C, -863C/A*) гена *TNF*-α, гаплотип AC (*rs285 (A/G)*, *rs328* (*S447X, C/G*)) гена *LPL*, полиморфные маркеры *-866G/A, Ala55Val (C/T)* и *3'UTR I/D гена UCP-2*.

Возможно, что в основе патогенеза ДР при СД 2-го типа находятся базовые связи между инволюционными изменениями сетчатки, факторами внешней среды (экология, образ жизни, социально-психологические проблемы, качество и режим питания, пищевые привычки), продолжительностью, тяжестью и степенью декомпенсации основного заболевания, сопровождающегося метаболическим синдромом при условии наследственной предрасположенности (семейный полиморфизм СД 2-го типа, гаплотипы и полиморфные варианты генов-кандидатов, ассоциированные с ДР), которая была установлена нами у этнических якутов. Вероятно, в результате единого, сложного, многоступенчатого патологического процесса в сетчатке больного ДР инволюционное паравоспаление переходит в острое воспаление при активном воздействии хронической глюкозотоксичности, липотоксичности и воспалительных цитокинов, способствующих развитию системного воспаления. При этом острый воспалительный процесс вызывает известное функциональное и органическое повреждение основных структур глазного дна (сетчатки, сосудов, зрительного нерва).

О тяжести диабетического поражения сосудов свидетельствуют сроки развития ДР, отражающей генерализованную микроангиопатию организма больного СД 2-го типа. Средняя продолжительность диабетического повреждения сетчатки у якутов с СД 2-го типа составляет 3,6 года. При этом у 1/3 пациентов ДР обнаруживается при первичном установлении основного диагноза. Одновременно обращает на себя внимание длительное сохранение непролиферативной стадии ДР при продолжительности СД 2-го типа более 17–20 лет, особенно у женщин. У мужчин-якутов, в отличие от якуток с ДР при СД 2-го типа, основополагающим фактором в развитии заболевания является генетическая отягощенность, связанная с большей долей наследственных дефектов генов *LPL, PPARG, IL-6, TNF*-α, *UCP-2*.

Возможно, такое перераспределение сроков развития ДР подтверждает у одних пациентов наличие протективных внутренних факторов организма и, наоборот, у других — генетическую предрасположенность к этому заболеванию. Следует отметить, что эти больные проживают в идентичных условиях внешней среды. Однако при этом выявляется неоднородность гендерного проявления, особенности клинического течения и наличие генетического полиморфизма ДР у больных в этнической группе якутов.

Полученные результаты выявления ассоциации полиморфных вариантов генов цитокинов и адипокинов с ДР показали, что у больных СД 2-го типа определяются гендерные различия. Это указывает на определяющую роль гормональной экспрессии (менопаузы и андропаузы) и фонового состояния организма больных в развитии ДР.

Разобщающий белок 2 (UCP2) является фер-

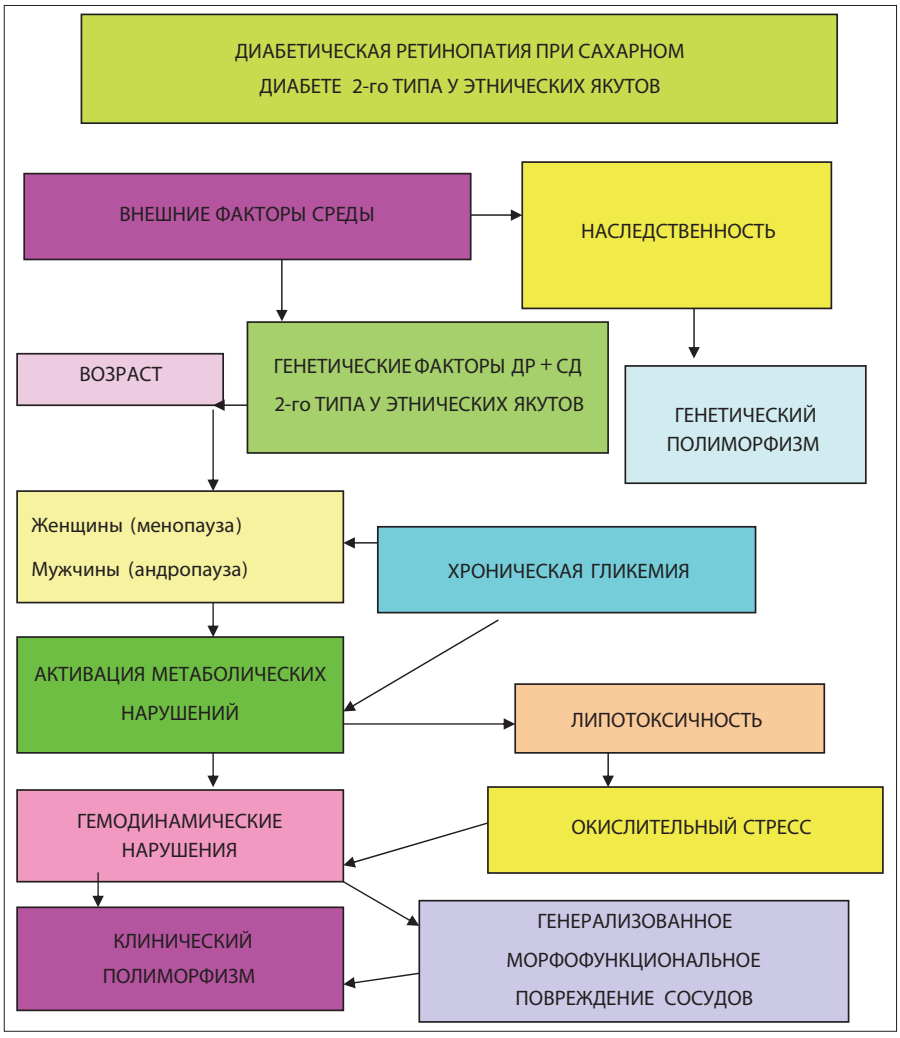


Рис. 2. Механизм развития ДР при СД 2-го типа у этнических якутов.

ментом, препятствующим выработке инсулина клетками поджелудочной железы, и внутренним митохондриальным мембранным транспортером, который рассеивает протонный градиент, выпуская сохраненную энергию в форме высокой температуры. Поэтому он важен в защите против ожирения. Вероятно, при условии выраженного окислительного стресса его функция также нарушается, что проявляется в клинических признаках метаболического синдрома у больных ДР.

Результаты нашего исследования согласуются с мнением исследователей о наличии «экономных» генов и U-аллелей, развитых в процессе эволюции и обеспечивающих запас энергии при умеренном потреблении пищи и голоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие ДР при СД 2-го типа у этнических якутов предположительно обусловлено тем, что генетические (внутренние) факторы, участвующие в метаболизме липидов и углеводов, воспалительном процессе и окислительном стрессе, под воздействием факторов риска внешней среды и гормональной экспрессии в определенный возрастной период, преимущественно в мено- и андропаузе, вызывают метаболические нарушения и окислительный стресс с энергетическим дефицитом в клетках при активном расщеплении АТФ. Дальнейшее хроническое течение воспалительного процесса и генерализованный окислительный стресс приводят к атерогенному повреждению сосудистой стенки, вызывая патологические изменения, характерные для ДР. Предполагаемый механизм возникновения наследственно обусловленной ДР при СД 2-го типа у этнических якутов представлен в виде схемы (рис. 2).

Литература

1. *Kang P., Tian C., Jia C.* Association of RAGE gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy. Gene. 2012; 500(1): 1–9.
2. *Шадричев Ф.Е.* Диабетическая ретинопатия: современные подходы к ведению пациентов. Consilium medicum. 2012.; 12: 48–55.
3. U.S. Census Bureau: Profiles of general demographic characteristics 2000. United States Census 2000. Washington: Census Bureau; 2001:1.
4. *Мошетова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Комаров А.В.* Клинико-функциональные характеристики органа зрения при сахарном диабете. Врач. 2012; 5: 24–7.
5. *Нероев В.В., Сарыгина О.И., Левкина О.А.* Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2009; 2: 58–60.
6. *Анциферов М.Б., Мкртумян А.М., Сучков С.В. и др.* Цитокины и их роль в патогенезе диабетической ретинопатии. Вестн. офтальмологии. 2010; 6: 53–7.
7. *Strzalka-Mrozik B., Nowak A., Gola J., et al.* Factors associated with changes in endothelin-1 gene expression in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. Mol. Vis. 2010; 16: 1272–9.
8. *Frank R.N.* The aldosoreductase controversy. Diabetes. 1994; 431:169.
9. *Geyer O., Podos S.M., Mittag T.* Nitric oxide synthase activity in tissues of the bovine eye. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1997; 12: 786–93.
10. *Feghhi M., Nikzamir A., Esteghamati A.* Relationship of vascular endothelial growth factor (VEGF) +405 G/C polymorphism and proliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes. Transl. Res. 2011; 158(2): 85–91.
11. *Choudhuri S., Dutta D., Sen A., et al.* Role of N-epsilon-carboxy methyl lysine, advanced glycation end products and reactive oxygen species for the development of nonproliferative and proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. Mol. Vis. 2013; 19: 100–13.
12. *Нестеров А.П.* Диабетические поражения органа зрения. Проблемы эндокринологии. 1997; 3: 16–9.
13. *Balasubbu S., Sundaresan P., Rajendran A.* Association analysis of nine candidate gene polymorphisms in Indian patients with type 2 diabetic retinopathy. BMC Med. Genet. 2010; 11: 158.
14. *Chun M.Y., Hwang H.S., Cho H.Y., et al.* Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95(7): 3547–51.
15. *Федорова С.А.* Генетические портреты народов Республики Саха (Якутии): анализ митохондриальной ДНК и Y-хромосомы. Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН; 2008.

A hypothesis of diabetic retinopathy development in Yakuts suffering from type 2 diabetes

L.L. Yavlovskaya[1], E.K. Khusnutdinova[2], R.I. Shatilova[3], V.I. Lazarenko[3]

[1]M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia
[2]Institute of Biochemistry and Biophysics, Ufa Scientific Center of RAS, Ufa, Russia
[3]F.V. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia
allu88@mail.ru

The paper present examination results of 129 patients with diabetic retinopathy (DR) who had type 2 diabetes. The patients were ethnic Yakuts residing in areas of Lena-Amga interfluve for three generations and registered in the state register of diabetic patients of Yakutia Republic. 78 of these patients were subjected to genetic analysis. 432 subjects who were related to DR patients were tested for hereditary predisposition to DR in type 2 diabetes. The control group consisted of 162 healthy ethnic Yakuts older than 40 years. All subjects were examined by an ophthalmologist, an endocrinologist and a neurogeneticist. It was shown that the development of DR in type 2 diabetes mellitus in ethnic Yakuts was presumably due to the fact that genetic (internal) factors involved in lipid and carbohydrate metabolism, inflammation and oxidative stress, cause metabolic disorders and oxidative stress

with an energy deficit in cells experiencing active ATP cleavage. This fact occurs under the influence of environmental risk factors and hormone expression at certain age (mainly in the meno-and andropause). The persisting chronic inflammatory process and generalized oxidative stress lead to atherogenic damage of the vascular wall, causing pathological changes characteristic of DR.

Keywords: diabetic retinopathy, type 2 diabetes, polymorphic genetic types, ethnic Yakuts.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 65–70

References

1. *Kang P., Tian C., Jia C.* Association of RAGE gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy. Gene. 2012; 500(1): 1–9.
2. *Shadrichev F.E.* Diabetic retinopathy: modern approaches to the patient's management. Consilium medicum. 2012.; 12: 48–55 (in Russian).
3. U.S. Census Bureau: Profiles of general demographic characteristics 2000. United States Census 2000. Washington: Census Bureau; 2001: 1.
4. *Moshetova L.K., Arzhimatova G.Sh., Komarov A.V.* Clinical and functional features of the eye in diabetes mellitus. Vrach. 2012; 5: 24–7 (in Russian).
5. *Neroev V.V., Sarygina O.I., Levkina O.A.* The role of the vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Vestnik oftalmologii. 2009; 2: 58–60 (in Russian).
6. *Antsiferov M.B., Mkrtumjan A.M., Suchkov S.V., et al.* Cytokines and their role in the pathogenesis of diabetic retinopathy. Vestnik oftalmologii. 2010; 6: 53–7 (in Russian).
7. *Strzalka-Mrozik B., Nowak A., Gola J., et al.* Factors associated with changes in endothelin-1 gene expression in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. Mol. Vis. 2010; 16: 1272–9.
8. *Frank R.N.* The aldosoreductase controversy. Diabetes. 1994; 431: 169.
9. *Geyer O., Podos S.M., Mittag T.* Nitric oxide synthase activity in tissues of the bovine eye. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1997; 12: 786–93.
10. *Feghhi M., Nikzamir A., Esteghamati A.* Relationship of vascular endothelial growth factor (VEGF) +405 G/C polymorphism and proliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes. Transl. Res. 2011; 158(2): 85–91.
11. *Choudhuri S., Dutta D., Sen A., et al.* Role of N-epsilon-carboxy methyl lysine, advanced glycation end products and reactive oxygen species for the development of nonproliferative and proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. Mol. Vis. 2013; 19: 100–13.
12. *Nesterov A.P.* Diabetic lesions of the eye. Problemy endokrinologii. 1997; 3: 16–9 (in Russian).
13. *Balasubbu S., Sundaresan P., Rajendran A.* Association analysis of nine candidate gene polymorphisms in Indian patients with type 2 diabetic retinopathy. BMC Med. Genet. 2010; 11: 158.
14. *Chun M.Y., Hwang H.S., Cho H.Y., et al.* Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95(7): 3547–51.
15. *Fedorova S.A.* Genetic pictures of the Republic Sakha (Yakutija) population: analysis of the mitochondrial DNK and Y-chromosome. Yakutsk: izdatel'stvo YANC SO RAN; 2008 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: Республика Саха (Якутия), 677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58,
НИИ здоровья ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»
allu88@mail.ru

Функциональная активность и субпопуляционный состав клеток теноновой капсулы глаза у детей с миопией

С.А. Петров[1], О.В. Ворокутова[2]

[1] ФГБУН «Тюменский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Тюмень
[2] ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень

Цель работы — сравнительное изучение субпопуляционного состава клеток теноновой капсулы у детей с эмметропией и миопией. В образцах теноновой капсулы 18 детей с миопией средней степени и 6 детей контрольной группы с эмметропической рефракцией при помощи проточной цитометрии определялась функциональная активность и субпопуляционный состав клеток. Иммунофенотипирование клеток позволило идентифицировать и определить количественное содержание фибробластов, эндотелиальных клеток, клеток Лангерганса, моноцитов, тучных клеток. Установлено, что при миопии наблюдается как количественное, так и качественное изменение субпопуляционного состава клеток теноновой капсулы: уменьшается как общее количество, так и количество функционально активных фибробластов, а также эндотелиальных клеток, что подтверждает наличие дистрофического процесса соединительной ткани и трофических нарушений; снижается содержание клеток Лангерганса и увеличивается количество тучных клеток, подтверждая роль иммунных механизмов в патогенезе близорукости.

Ключевые слова: миопия, тенонова капсула, проточная цитометрия, иммунофенотипирование клеток.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 71–77

Известно, что склера и тенонова капсула глазного яблока, как и любая соединительная ткань, — это филогенетически сложившаяся система гистологических элементов, объединенных общей структурой, функцией и происхождением. При этом характерные изменения биомеханических свойств этих оболочек при миопии можно охарактеризовать как дисплазию — генетически детерминированный системный процесс, который в период онтогенеза определяет межклеточные и межтканевые взаимодействия, формообразование тканей, органов, объемов, полостей, т. е. геометрию и симметрию глазного яблока [1]. В связи с этим соединительнотканная дисплазия при миопии должна рассматриваться в пространстве системогенеза, с позиций онтогенетических и тканевых отношений (соединительной ткани, мышечной, нервной, эпителиальной), которые проявляются диспластикозависимыми нарушениями функции всех органов и систем организма и в первую очередь клинико-иммунологическими изменениями растущего организма.

Проведены сравнительные исследования популяций фибробластов теноновой капсулы, слезной железы и роговицы человека до и после обработки ИЛ-1β *in vitro* с использованием методов проточной цитометрии, иммуноферментного анализа и иммунофлюоресценции [2]. Выявлено, что фибробласты отличались между собой морфологически, экспрессией виментина и коллагена (типов I и III) и отсутствием CD45, фактора VIII и цитокератина. После контакта фибробластов с ИЛ-1β — известным индуктором воспаления — продуцировались провоспалительные медиаторы: ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1 и такие факторы роста, как VEGF. Во всех трех типах клеток достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась продукция данных медиаторов, особенно продукция ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1 у роговичных фибробластов, а вот VEGF активнее выделяли фибробласты теноновой капсулы. Возможно, усиленная продукция эндотелиального

© С.А. Петров, О.В. Ворокутова

ФГБУН «Тюменский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Тюмень
ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень

фактора роста фибробластами теноновой капсулы вызывает образование новых сосудов для улучшения кровоснабжения тканей глаза [2].

Известно, что миопия — наиболее распространенный вид патологии рефракции. Исследования последних лет все больше убеждают в том, что близорукость из оптического дефекта может превратиться в серьезную болезнь глаза, если в организме имеются для этого потенциальные благоприятствующие условия [3]. При этом роль склеры в патогенезе и прогрессировании близорукости велика. Учитывая общность происхождения, анатомическую близость и схожесть морфологической структуры склеры и теноновой капсулы, было выдвинуто предположение, что фибробласты последней и синтезируемые ими внеклеточные коллагеновые структуры претерпевают при прогрессирующей миопии схожие со склерой патологические изменения [4–8]. Полученные данные дали основание использовать образцы теноновой капсулы в качестве ценного объекта для дальнейшего изучения патогенеза миопии [5, 6]. Так как в теноновой капсуле популяция фибробластов неоднородна и происходит постоянная смена клеточных форм, а особенно широк диапазон клеточных форм при патологических процессах, особый интерес вызывает изучение ее популяционного состава [9]. В последнее время для исследования популяции клеток активно используется метод проточной цитометрии [10]. Данный метод дает возможность изучать популяционный и субпопуляционный состав, а также функциональную активность клеток соединительных тканей глаза, в том числе теноновой капсулы.

ЦЕЛЬЮ настоящей работы является изучение субпопуляционного состава клеток теноновой капсулы у детей с миопией средней степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 18 пациентов с миопией средней степени в возрасте от 4 до 17 лет, из них у 9 детей миопия носила стационарный характер, а у остальных 9 детей течение миопии было прогрессирующим. Контрольную группу составили 6 пациентов с эмметропией. Офтальмологическое обследование включало визометрию, рефрактометрию, скиаскопию, офтальмоскопию, периметрию, визоконтрастометрию, биомикроскопию, гониоскопию, тонометрию, тонографию, эластотонометрию, эхобиометрию.

Забор образцов теноновой капсулы проводился во время оперативного вмешательства: у детей с миопией — при проведении склероукрепляющих операций, у детей с эмметропией — во время операций по поводу исправления косоглазия. Образцы теноновой капсулы помещали в криопробирки 2 мл (Costar) с раствором для замораживания. Замораживание производили в парах жидкого азота до -180 °С со скоростью заморозки 1 °С в минуту. Охлажденные криопробирки с материалом помещали в жидкий азот (t = -180 °С) в сосуды Дюара. Для проведения проточной цитометрии замороженный материал подвергали медленной разморозке в парах жидкого азота со скоростью +1 °С в минуту для сохранения высокой жизнеспособности клеток. Размороженный материал переносили в стерильную стеклянную центрифужную пробирку и трехкратно отмывали в растворе NaCl 0,9 %. Затем измельчали клеточные элементы в Medimashine (Becton Dickinson, Cod 79300) до получения гомогенной клеточной суспензии. Осаждали строму в центрифуге при 1500 об./мин в течение 10 минут. Надосадок, содержащий клетки теноновой капсулы, переносили в стерильную пробирку и вновь осаждали клетки. Супернатант удаляли, а к осадку, содержащему клетки теноновой капсулы, добавляли 1 мл раствора NaCl 0,9% и ресуспендировали. В полученной суспензии определяли фенотип клеток с использованием моноклональных антител: CD14, CD34, CD44, CD45, CD49f, CD54, CD63, CD80, CD146, CD207, CD249, HLA-DR — согласно международному протоколу. Полученные данные обрабатывались при помощи стандартных статистических пакетов SPSS 11,5 for Windows. Для сравнительного анализа использовали парный критерий Стьюдента. Основными показателями явились: среднее значение (M), стандартная ошибка средней (m), стандартное отклонение (σ) и уровень достоверности (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании идентифицировать субпопуляции клеток теноновой капсулы позволило использование многопараметрической панели моноклональных антител к различным кластерам дифференцировки. Для этого был использован высокоинформативный метод проточной цитометрии, который помог охарактеризовать не только количественный состав клеточных субпопуляций теноновой капсулы, но и качественный параметр — функциональное состояние клеток. Установлено (таблица), что основной пул клеток теноновой капсулы составляет $CD45^-CD14^-CD44^+$ клеточная субпопуляция (40,50 ± 0,87 %).

CD44 маркер фибробластных клеток представляет собой интегральный клеточный гликопротеин, который является рецептором для гиалуроновой кислоты, а также для некоторых других лигандов, таких как остеопонтин, коллаген и матриксные металлопротеиназы. При этом присоединение к CD44 хондроитинсульфата обеспечивает связывание данного рецептора с фибронектином, ламинином и коллагеном (типа I, IV, VI, XIV), а гепарансульфата — презентацию факторов роста. В тандеме с CD80 обеспечивает костимулирующий сигнал, необходимый для активации фибробластов [11].

При миопии средней степени количество $CD45^-CD14^-CD44^+$ позитивных клеток остается неизменным, однако их функциональная активность явно

Таблица. Субпопуляционный состав клеток теноновой капсулы при миопии средней степени в зависимости от ее течения (в % от общего пула клеток)

Популяции и субпопуляции клеток		Em, n = 6	Миопия, n = 18	
			стационарная, n = 9	прогрессирующая, n = 9
Фибробласты	$CD45^-CD14^-CD44^+$	40,50 ± 0,87	40,00 ± 0,58	35,17 ± 1,01*** / ##
	$CD45^-CD14^-CD44^+CD80^+$	2,00 ± 0,06	1,10 ± 0,21***	0,95 ± 0,08***
Клетки Лангерганса	$CD207^+$	12,00 ± 0,58	8,33 ± 0,33***	9,50 ± 0,22*** / #
	$CD207^+CD80^-HLA\text{-}DR^+$	0	0,1 ± 0,06	0,13 ± 0,02***
	$CD207^+CD80^+HLA\text{-}DR^-$	0,05 ± 0,03	0	0
	$CD\ 207^+CD80^+HLA\text{-}DR^+$	0,05 ± 0,03	0,13 ± 0,07	0,17 ± 0,03**
Эндотелиальные клетки	$CD146^+$	15,00 ± 0,58	13,00 ± 0,58*	13,17 ± 0,48*
	$CD146^+CD54^-HLA\text{-}DR^+$	0,95 ± 0,03	0,97 ± 0,12	1,12 ± 0,16
	$CD146^+CD54^+HLA\text{-}DR^-$	1,80 ± 0,06	1,57 ± 0,24	1,33 ± 0,13**
	$CD146^+CD54^+HLA\text{-}DR^+$	4,50 ± 2,02	4,00 ± 1,15	4,17 ± 0,40
	$CD146^+CD34^+$	27,00 ± 0,58	9,00 ± 3,61***	8,83 ± 0,65***
Тучные клетки	$CD249^+$	8,50 ± 0,29	10,0 ± 0,0***	11,83 ± 0,70*** / #
	$CD249^+CD63^+$	0	0,10 ± 0,06	0,15 ± 0,04**
Моноциты (макрофаги)	$CD45^+CD14^+$	21,00 ± 0,58	24,00 ± 1,53	22,83 ± 0,79
	$CD45^+CD14^+HLA\text{-}DR^+$	9,50 ± 0,29	14,33 ± 0,88***	12,83 ± 0,79***
Кератиноциты	$CD49f^+$	0,85 ± 0,03	1,13 ± 0,09**	1,08 ± 0,03***
	$CD49f^+HLA\text{-}DR^+$	0,15 ± 0,03	0,23 ± 0,07	0,30 ± 0,04**

Примечание. n — количество глаз, * — достоверность различий с Em (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$), # — достоверность различий со стационарной миопией (# — $p < 0,05$; ## — $p < 0,001$).

страдает. Об этом свидетельствует значительное снижение $CD45^-CD14^-CD44^+CD80^+$ субпопуляции фибробластов (1,10 ± 0,21 % по сравнению с 2,00 ± 0,06 %, $p < 0,001$), способных синтезировать внеклеточный матрикс, состоящий из гликопротеинов, основным из которых является коллаген, протеогликаны и гиалуроновая кислота, а также белки фибрин и эластин, фибронектины и ламинины.

Очевидно, это является патогенетическим звеном для нарушения плотности упаковки коллагеновых волокон и их архитектоники, нарушения состава и пространственной структуры протеогликановых комплексов, а также способа их взаимосвязи с волокнами. Наиболее вероятным исходом данного процесса является изменение биомеханических характеристик фиброзной оболочки глазного яблока, приводящее к прогрессированию миопии.

Данную точку зрения подтверждают результаты исследования клеточного состава теноновой капсулы у детей с прогрессирующим течением миопии. Так, у них установлено не только снижение функционального состояния фибробластных клеток ($CD45^-CD14^-CD44^+CD80^+$), но и достоверное ($p < 0,001$) снижение общего количества фибробластов ($CD45^-CD14^-CD44^+$) до 35,17 ± 1,01 %.

При этом известно, что синтезированный фибробластами ламинин, в промежутке между эпителиальными и соединительными тканями, является основным компонентом базальной мембраны и играет важную роль в контролировании клеточного поведения, в частности, способствует прикреплению эпителиальных клеток к базальной мембране. А ключевым мембранным белком-рецептором для ламинина является CD49f из семейства интегринов, который играет важную роль в связывании клеток эпителия путем формирования гемидесмосом [12].

В ходе проведенных нами исследований установлено, что в теноновой капсуле цитоплазматический белок CD49f также представлен на 0,85 ± 0,03 % клеток. При усилении рефракции (миопии средней степени) нами обнаружено нарушение клеточного поведения между эпителиальными и соединительнотканными структурами теноновой капсулы. Об этом свидетельствует значимое ($p < 0,01$) повышение экспрессии CD49f на клетках теноновой капсулы (1,13 ± 0,09 % по сравнению с 0,85 ± 0,03 % в контроле). Помимо этого, растет и функциональная активность CD49f позитивной субпопуляции клеток ($CD49f^+HLA\text{-}DR^+$), достоверно отличаясь у детей с прогрессирующей миопией средней степени (0,3 ± 0,04 %) от контроля (0,15 ± 0,03 %, $p < 0,01$).

Таким образом, при миопии средней степени обнаруживается не только структурная, но и трофическая дезорганизация соединительной ткани. Это важное обстоятельство следует учитывать как при изучении вопросов, касающихся патогенеза миопии, так и при ее лечении [3].

Считается установленным фактом, что трофика тканей в полной мере зависит от морфофункционального состояния эндотелия. Известно и то, что образованное между теноновой капсулой и склерой эписклеральное пространство выстлано эндотелием [13]. Поэтому нами в многопараметрическую панель моноклональных антител к различным кластерам дифференцировки был включен CD146-маркер. При этом CD146 позитивных клеток в теноновой капсуле в норме оказалось 15,00 ± 0,58 %. Функция молекулы CD146 еще плохо изучена, но литературные данные указывают на то, что данный гликопротеин широко представлен на эндотелиальных клетках и принимает активное участие в их связывании с цитоскелетом [14].

При анализе $CD146^+$ эндотелиальных клеток при миопии средней степени нами было установлено их значительное снижение (до 13,00 ± 0,58 % при $p < 0,05$), что может косвенно свидетельствовать о нарушении трофики соединительной ткани глазного яблока на клеточном уровне. Однако данный обнаруженный факт противоречит другим литературным данным, судя по которым $CD146^+$-клетки способны продуцировать IL-17 и тем самым стимулировать синтез ряда провоспалительных цитокинов макрофагами и усиливать аутоиммунную воспалительную реакцию. В частности, установлена его роль в деструкции соединительнотканных структур, ингибировании синтеза протеогликанов [14].

При этом CD146 в тандеме с CD34 (молекулой межклеточной адгезии, играющей роль на ранних этапах кроветворения) представлен на 27,00 ± 0,58% клеток теноновой капсулы. Известно, что CD34-молекула опосредует связывание эндотелиальных клеток со стромальными и служит белковым рецептором для присоединения к лектинам, вырабатываемым клетками стромы [15].

При миопии средней степени нами обнаружено снижение $CD146^+CD34^+$ эндотелиальных клеток более чем в 3 раза в сравнении с контрольной группой (9,00 ± 3,61 и 27,00 ± 0,58 % соответственно, $p < 0,001$). При прогрессирующем течении миопии на фоне вышеизложенных процессов происходит также достоверное ($p < 0,01$) снижение количества $CD146^+CD54^+HLA\text{-}DR^-$-клеток.

В литературе имеются сведения, что CD54 является молекулой клеточной адгезии (ICAM-1), присутствующей на мембранах эндотелиальных клеток и лейкоцитов. При стимуляции цитокинами (IL-1 и TNF-α) экспрессия ICAM-1 на цитоплазматической мембране резко увеличивается. ICAM-1 является лигандом рецептора LFA-1, обнаруживаемого на лейкоцитах, которые при активации связываются с эндотелием посредством комплекса ICAM-1/LFA-1 и проникают в ткань [16].

Таким образом, усиление рефракции естественным образом связано с морфофункциональным состоянием иммунной системы, которая призвана обеспечивать нормальную работу зрительного анализатора посредством сохранения антигенного постоянства микроструктур органа зрения и его функциональных компонентов, в том числе соединительнотканных. При этом ключевыми клетками иммунного ответа являются дендритные клетки, макрофаги (моноциты) и тучные клетки, которые также широко представлены в соединительной ткани глазного яблока [9].

Для анализа содержания дендритных клеток и их субпопуляций в теноновой капсуле нами использовался CD207-маркер — это мембранный белок лангерин, относящийся к лектинам типа С, который экспрессирован исключительно на клетках Лангерганса (незрелых дендритных клетках) [17].

Как видно из приведенных данных, количество дендритных клеток составляет в норме около 12,00 ± 0,58 %. При этом обращает на себя внимание тот факт, что их функциональная активность очень низкая. При миопии средней степени относительное содержание CD207 позитивных клеток явно снижается (до 8,33 ± 0,33 %, $p < 0,001$), однако при прогрессирующем течении миопии их относительное количество начинает значительно расти (9,50 ± 0,22 % по сравнению с 8,33 ± 0,33 % при стационарной миопии, $p < 0,05$). Увеличивается более чем в 3 раза и их функциональная активность — количество позитивных CD207-клеток, экспрессирующих на своей поверхности также CD80- и HLA-DR-маркеры, обеспечивая тем самым им костимулирующий сигнал.

Известно, что основной функцией дендритных клеток является презентация антигена и регуляция активации и супрессии иммунного ответа. Важной особенностью дендритных клеток является способность захватывать различные антигены при помощи фагоцитоза, пиноцитоза и рецептор-опосредованного эндоцитоза. Дендритные клетки поглощают антигены, процессируют и представляют на своей поверхности в комплексе с HLA-DR-молекулой. Только в таком виде Т-клетки способны распознать антиген и вслед за этим активироваться и развить иммунный ответ, в том числе инициировать аутоиммунный процесс [18].

В теноновой капсуле нами было обнаружено также весомое количество (21,00 ± 0,58 %) $CD45^+CD14^+$ позитивных клеток, идентифицированных как моноциты (макрофаги). CD14 является гликозилфосфатидилинозитол-связанным белком, экспрессированным на поверхности клеток миелоидного ряда, особенно макрофагах, и являющимся маркером зрелых моноцитов/макрофагов [19]. CD45 (тирозиновая протеинфосфатаза) — белок, являющийся компонентом сигнальных путей клетки, регулирующих рост, дифференцировку, митотический цикл и злокачественное перерождение клетки. CD45 является важнейшим регулятором передачи сигнала от Т- и В-клеточных рецепторов антигена [20].

Установлено, что при миопии средней степени вне зависимости от ее течения общее число тканевых макрофагов ($CD45^+CD14^+$) достоверно не отличается от такового контрольной группы. А вот количество активированной субпопуляции ($CD45^+CD14^+HLA\text{-}DR^+$) возрастает в 1,5 раза (14,33 ± 0,88 % при стационарной миопии по сравнению с 9,50 ± 0,29 % в контроле, $p < 0,001$).

Таким образом, при миопии средней степени (особенно при ее прогрессирующем течении), вследствие микрофибриллярного расщепления коллагеновых волокон и разрушения протеогликановых комплексов, в теноновой капсуле происходит нарушение белково-полисахаридных связей в молекулах тропоколлагена и гликозаминогликанов и образование большого количества низкомолекулярных коллагеновых пептидов (КП). КП, по мнению И.Г. Козлова и соавт. [21], являются биологически активными веществами по отношению ко многим типам клеток. В частности, КП активируют миграцию нейтрофилов в коллагеновый матрикс и ингибируют аналогичную функцию макрофагов. Обработка нейтрофилов КП приводила к усилению продукции активных форм кислорода, тогда как макрофаги отвечали на добавление КП ее ингибированием. При этом в отношении нейтрофилов КП выступает, с одной стороны, как хемотаксический фактор, а с другой — как праймирующий агент. Ингибирование КП миграции макрофагов, продукции ими свободных радикалов и поддержание их жизнеспособности за счет снижения апоптоза может свидетельствовать о том, что КП регулируют переход воспаления от альтернативных (повреждающих) процессов к репаративным.

В этом плане нами получены достаточно интересные результаты при исследовании экспрессии на клетках теноновой капсулы CD249 (глутамиламинопептидазы) — гликопротеина, являющегося маркером ранней стадии развития клеток и играющего роль в регуляции их роста и дифференцировки [22]. В клеточной суспензии теноновой капсулы детей с эмметропией CD249 позитивных клеток, идентифицированных как тучные клетки, содержалось порядка 8,50 ± 0,29 %.

При миопии средней степени их относительное количество значительно росло (10,0 ± 0,0 %, $p < 0,001$). При этом содержание функционально активных тучных клеток ($CD249^+CD63^+$) оставалось на прежнем уровне. Известно, что $CD249^+$-клетки, экспрессирующие на своей поверхности CD63 (гликопротеин из семейства тетраспанинов), идентифицированы как активированные клетки [23].

В то же время прогрессирование миопии ассоциируется не только с относительным ростом общего количества CD249 позитивных клеток (до 11,83 ± 0,7 %, $p < 0,05$), но и с увеличением их функционально активированной субпопуляции ($CD249^+CD63^+$) с достоверностью $p < 0,01$.

Есть предположение, что гистамин, депонирующийся в тучных клетках, играет роль в генерации коллагеназы, воздействующей на коллаген соединительной ткани [24]. Кроме того, есть данные, что гистамин стимулирует синтез коллагена I типа фибробластами и его реконструкцию [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При миопии средней степени наблюдается как количественное, так и качественное изменение субпопуляционного состава клеток теноновой капсулы. Уменьшение общего количества и функциональной активности основной составляющей соединительной ткани теноновой капсулы — клеток фибробластов подтверждает наличие дистрофического процесса соединительной ткани, ранее доказанного при исследовании склеры и теноновой капсулы глаза при помощи электронной микроскопии, биохимии, дифференциальной сканирующей калориметрии, иммуногистохимии и др. [5, 6].

Уменьшение количества эндотелиальных клеток и их активированной субпопуляции указывает на трофические нарушения, усугубляющие процесс дистрофии соединительной ткани при миопии. А снижение содержания клеток Лангерганса и увеличение количества тучных клеток подтверждают роль иммунных механизмов в патогенезе близорукости и ее прогрессирования.

Литература

1. *Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В.* Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь, 2005.
2. *Xi X., McMillan D.H., Lehmann G.M., et al.* Ocular fibroblast diversity: implications for inflammation and ocular wound healing. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52(7): 4859–65.
3. *Аветисов Э.С.* Близорукость. Москва: Медицина, 2002.
4. *Иомдина Е.Н., Игнатьева Т.Ю., Тарутта Е.П. и др.* Оценка поперечной связанности коллагена теноновой капсулы при прогрессирующей миопии с помощью термического анализа. В кн.: Рефракционные и глазодвигательные нарушения. Сб. научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти проф. Э.С. Аветисова. Москва; 2007: 117–20.
5. *Иомдина Е.Н. Тарутта Е.П., Игнатьева Н.Ю. и др.* Фундаментальные исследования биохимических и ультраструктурных механизмов патогенеза прогрессирующей миопии. Российский офтальмологический журнал. 2008; 3: 7–12.
6. *Минкевич Н.И., Ракитина Т.В., Богачук А.П. и др.* Устойчивость фактора пигментного эпителия к ограниченному протеолизу при прогрессирующей близорукости в процессе формирования амилоидоподобных фибриллярных структур и разрушения фибробластов теноновой капсулы. Биоорганическая химия. 2012; 38(6): 683–91.
7. *Iomdina E., Ignatieva N., Shekhter A., et al.* Study of Tenon's capsule pathology in progressive myopia. In: Proc. of 12th International Myopia Conference. Australia, 2008: 35.
8. *Shauly Y., Miller B., Lichtig C., et al.* Tenon's capsule: ultrastructure of collagen fibrils in normals and infantile esotropia. Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 1992; 33: 651–6.
9. *Серов В.В., Шехтер А.Б.* Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). Москва: Медицина; 1981.
10. *Shapiro H.M.* Practical Flow Cytometry. 4th Edition. Wiley; 2003.
11. *Sackstein R.* The biology of CD44 and HCELL in hematopoiesis: the 'step 2-bypass pathway' and other emerging perspectives. Curr. Opin. Hematol. 2011; 18(4): 239–48.

12. *Stipp C.S.* Laminin-binding integrins and their tetraspanin partners as potential antimetastatic targets. Expert. Rev. Mol. Med. 2010; 12(3): 1–24.
13. *Lockwood C.B.* The Anatomy of the muscles, ligaments, and fasclæ of the orbit, including an account of the capsule of Tenon, the check ligaments of the recti, and the suspensory ligaments of the eye. J. Anat. Physiol. 1885; 20(Pt.1): 1–25.
14. *Кетлинский С.А., Симбирцев А.С.* Цитокины. Санкт-Петербург: Фолиант. 2008.
15. *Fina L., Molgaard H.V., Robertson D., et al.* Expression of the CD34 gene in vascular endothelial cells. Blood. 1990; 75(2): 2417–26.
16. *Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E., et al.* ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. Blood. 2005; 106(2): 584–92.
17. *Valladeau J., Ravel O., Dezutter-Dambuyant C., et al.* Langerin, a novel C-type lectin specific to langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. Immunity. 2000; 12(1): 71–81.
18. *Ueno H., Klechevsky E., Morita R., et al.* Dendritic cell subsets in health and disease. Immunol. Rev. 2007; 219: 118–42.
19. *Freudenberg M.A., Tchaptchet S., Keck S., et al.* Lipopolysaccharide sensing an important factor in the innate immune response to Gram-negative bacterial infections: benefits and hazards of LPS hypersensitivity. Immunobiology. 2008; 213(3–4): 193–203.
20. *Kaplan R., Morse B., Huebner K., et al.* Cloning of three human tyrosine phosphatases reveals a multigene family of receptor-linked protein-tyrosine-phosphatases expressed in brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1990; 87(18): 7000–4.
21. *Козлов И.Г., Емельянов А.Ю., Давыдова Н.В. и др.* Низкомолекулярные пептиды коллагена оказывают различное действие на функции перитонеальных макрофагов и нейтрофилов. Russian Journal of Immunology. 1999; 4(2): 113–22.
22. *Wu Q., Li L., Cooper M.D., et al.* Aminopeptidase A activity of the murine B-lymphocyte differentiation antigen BP-1/6C3. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1991; 88(2): 676–80.
23. *Pols M.S., Klumperman J.* Trafficking and function of the tetraspanin CD63. Exp. Cell Res. 2009; 315(9): 1584–92.
24. *Wojtecka-Lukasik E., Maslinski S.* Histamine, 5-hydroxytryptamine and compound 48/80 activate PMN-leucocyte collagenase of the rat. Agents Actions. 1984; 14(3–4): 451–3.
25 *Takeda T., Goto H., Arisawa T., et al.* Effect of histamine on human fibroblast in vitro. Arzneimittelforschung. 1997; 47(10): 1152–5.

FUNCTIONAL ACTIVITY AND SUBPOPULATION OF CELLS OF THE TENON'S CAPSULE IN CHILDREN WITH MYOPIA

S.A. Petrov[1], O.V. Vorokutova[2]

[1]Tyumen scientific centre, Siberian branch of the Russian Academy of sciences, Tyumen, Russia;
[2]Tyumen State Medical Academy, Tyumen, Russia
tumiki@mail.ru

The paper presents a comparative study of subpopulations of cells of the Tenon's capsule in children with emmetropia and myopia. The study included 18 children with moderate myopia and 6 emmetropic children who served as a control group. All children underwent flow cytometry which was used to determine their functional activity and subpopulations of cells in samples of the Tenon's capsule. Immunophenotyping of cells was used to identify and measure the volume of fibroblasts, endothelial cells, Langerhans cells, monocytes, mast cells. Myopic subjects were found to show quantitative and qualitative change in the subpopulations of cells of the Tenon's capsule, including a drop in the total amount of fibroblasts and in the amount of functionally active fibroblasts and endothelial cells, which confirms the degenerative process of the connective tissue and trophic disorders. The content of Langerhans cells is reduced, while the number of mast cells is increased, confirming the role played by immune mechanisms in the pathogenesis of myopia.

Keywords: myopia, Tenon's capsule, flow cytometry, immunophenotyping of cells.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 71–7

References

1. *Yakovlev V.M., Glotov A.V., Yagoda A.V.* Immunopathological syndromes in genetic connective tissue dysplasia. Stavropol'; 2005 (In Russian).
2. *Xi X., McMillan D.H., Lehmann G.M., et al.* Ocular fibroblast diversity: implications for inflammation and ocular wound healing. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52(7): 4859–65.
3. *Avetisov E.S.* Myopia. Moscow: Medicine; 2002 (In Russian).
4. *Iomdina E.N., Ignat'eva T.Yu., Tarutta E.P., et al.* Evaluation of the Tenon's capsule collagen crosslinking in progressive myopia by thermal analysis. In: Proc. of the conference with international participation, dedicated to the memory of E.S. Avetisov "Refractive and oculomotor disorders". Moscow; 2007: 117–20 (In Russian).
5. *Iomdina E.N. Tarutta E.P. Ignat'eva N.Yu., et al.* Fundamental studies of biochemical and structural mechanisms of progressive myopia pathogenesis. Russian Ophthalmological Journal. 2008; 3: 7–12 (In Russian).
6. *Minkevich N.I., Rakitina T.V., Bogachuk A.P., et al.* Stability of the pigment epithelium derived factor to limited proteolysis in progressive myopia in the formation of amyloid-like fibrillar structures and Tenon's capsule fibroblasts destruction process. Bioorganic Chemistry. 2012; 38(6): 683–91 (In Russian).
7. *Iomdina E., Ignatieva N., Shekhter A., et al.* Study of Tenon's capsule pathology in progressive myopia. In: Proc. of 12th International Myopia Conference. Australia, 2008: 35.
8. *Shauly Y., Miller B., Lichtig C., et al.* Tenon's capsule: ultrastructure of collagen fibrils in normals and infantile esotropia. Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 1992; 33: 651–6.
9. *Serov V.V., Shekhter A.B.* Connective tissue (functional morphology and general pathology). Moscow: Medicine; 1981 (In Russian).
10. *Shapiro H.M.* Practical Flow Cytometry. 4th Edition. Wiley; 2003.
11. *Sackstein R.* The biology of CD44 and HCELL in hematopoiesis: the 'step 2-bypass pathway' and other emerging perspectives. Curr. Opin. Hematol. 2011; 18(4): 239–48.
12. *Stipp C.S.* Laminin-binding integrins and their tetraspanin partners as potential antimetastatic targets. Expert. Rev. Mol. Med. 2010; 12(3): 1–24.
13. *Lockwood C.B.* The Anatomy of the muscles, ligaments, and fasclæ of the orbit, including an account of the capsule of Tenon, the check ligaments of the recti, and the suspensory ligaments of the eye. J. Anat. Physiol. 1885; 20(Pt.1): 1–25.
14. *Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S.* Cytokines. Saint Petersburg: Foliant. 2008 (In Russian).
15. *Fina L., Molgaard H.V., Robertson D., et al.* Expression of the CD34 gene in vascular endothelial cells. Blood. 1990; 75(2): 2417–26.
16. *Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E., et al.* ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. Blood. 2005; 106(2): 584–92.
17. *Valladeau J., Ravel O., Dezutter-Dambuyant C., et al.* Langerin, a novel C-type lectin specific to langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. Immunity. 2000; 12(1): 71–81.
18. *Ueno H., Klechevsky E., Morita R., et al.* Dendritic cell subsets in health and disease. Immunol. Rev. 2007; 219: 118–42.
19. *Freudenberg M.A., Tchaptchet S., Keck S., et al.* Lipopolysaccharide sensing an important factor in the innate immune response to Gram-negative bacterial infections: benefits and hazards of LPS hypersensitivity. Immunobiology. 2008; 213(3–4): 193–203.
20. *Kaplan R., Morse B., Huebner K., et al.* Cloning of three human tyrosine phosphatases reveals a multigene family of receptor-linked protein-tyrosine-phosphatases expressed in brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1990; 87(18): 7000–4.
21. *Kozlov I.G., Emel'yanov A.Yu., Davydova N.V., et al.* Low molecular weight collagen peptides have different effects on the function of peritoneal macrophages and neutrophils. Russian Journal of Immunology. 1999; 4(2): 113–22 (In Russian).
22. *Wu Q., Li L., Cooper M.D., et al.* Aminopeptidase A activity of the murine B-lymphocyte differentiation antigen BP-1/6C3. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1991; 88(2): 676–80.
23. *Pols M.S., Klumperman J.* Trafficking and function of the tetraspanin CD63. Exp. Cell Res. 2009; 315(9): 1584–92.
24. *Wojtecka-Lukasik E., Maslinski S.* Histamine, 5-hydroxytryptamine and compound 48/80 activate PMN-leucocyte collagenase of the rat. Agents Actions. 1984; 14(3–4): 451–3.
25. *Takeda T., Goto H., Arisawa T., et al.* Effect of histamine on human fibroblast in vitro. Arzneimittelforschung. 1997; 47(10): 1152–5.

Адрес для корреспонденции: 625026 Тюмень, ФГБУН «Тюменский научный центр Сибирского отделения РАН»
tumiki@mail.ru

Смешанные вирусно-хламидийные инфекции в этиопатогенезе воспалительных заболеваний глазной поверхности (клинический случай)

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

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

Описана пациентка 19 лет с фолликулярным конъюнктивитом сочетанной хламидийно-аденовирусной этиологии. Подробно рассмотрены ведущие клинические дифференциально-диагностические признаки, характерные для каждой инфекции и для заболевания смешанного генеза, обоснована необходимость использования подтверждающих диагноз лабораторных тестов. Предложена схема эффективного лечения.

Ключевые слова: фолликулярный конъюнктивит, аденовирусы, хламидии трахоматис, смешанная инфекция, лечение.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 78–82

Вирусы и хламидии (Chlamydia trachomatis) – ведущие возбудители воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза, которые часто протекают в виде фолликулярных конъюнктивитов или кератоконъюнктивитов. По данным разных авторов, вирусы вызывают до 80 %, а хламидии до 30 % всех острых инфекционных конъюнктивитов [1, 2].

В структуре вирусных конъюнктивитов важную роль играют аденовирусы (65–90 %), затем (по мере убывания) вирусы Коксаки А24, энтеровирус 70, вирус простого герпеса. Вирусы Коксаки А24 и энтеровирус 70 вызывают вспышки высококонтагиозного острого геморрагического конъюнктивита, в межэпидемический период они выявляются редко. Конъюнктивиты, обусловленные вирусом простого герпеса (ВПГ), установлены у 1,3–4,8 % пациентов [1, 3, 4]. Постепенно накапливаются доказательства роли в этиопатогенезе конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов не только отдельных патогенов, но и их различных ассоциаций [4, 5]. В остром периоде, в начале заболевания фолликулярные конъюнктивиты разного генеза клинически весьма схожи. Коинфекция еще одним микроорганизмом затрудняет и без того не простую клиническую дифференциальную диагностику воспалительной патологии глазной поверхности, способствует хронизации воспалительного процесса, снижает эффективность терапии.

В данной статье описан случай конъюнктивита смешанной хламидийно-аденовирусной этиологии, приведены клинические дифференциально-диагностические признаки обеих инфекций, необходимые лабораторные тесты и схема лечения.

Клинический случай. Больная К., 19 лет, обратилась на консультацию в поликлинику Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца с жалобами на отек век, особенно верхнего, гнойное отделяемое, покраснение, боли и дискомфорт правого глаза.

Настоящие симптомы отмечает в течение последних 7–10 дней. Самостоятельно лечилась глазными каплями Тобрекс 3 раза в день без значительного эффекта. Сопутствующие проявления острой респираторно-вирусной инфекции и контакты с больными конъюнктивитом отрицает. Аллергию на лекарственные препараты отрицает.

Объективно: острота зрения OD = 1,0, OS = 1,0, уровень внутриглазного давления (ВГД) OU пальпаторно норма.

Справа определяется увеличенный, плотный, болезненный при пальпации предушный лимфоузел. Правый глаз: веки отечны, верхнее веко приспущено по типу птоза, глазная щель сужена. Конъюнктива

© Е.С. Вахова, Г.И. Кричевская, Е.В. Яни и др.
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

век и глазного яблока гиперемирована, отечна. На верхнем веке небольшая гипертрофия сосочков. Небольшое слизисто-гнойное отделяемое в конъюнктивальной полости. Конъюнктива нижнего века покрыта рыхловатой пленкой. После снятия пленки под ней конъюнктива отечная, рыхлая, инфильтрирована, без фолликулярной реакции. Верхний лимб умеренно отечен, расширен. Поверхность роговицы шероховатая, окрашивается флюоресцеином в виде нежной эпителиопатии. В остальном без патологических изменений.

Левый глаз спокоен. Глазная щель нормальной ширины. Конъюнктива век и глазного яблока бледно-розовая, гладкая, без фолликулярной и сосочковой реакции. Поверхность роговицы гладкая, блестящая, не окрашивается флюоресцеином, строма роговицы прозрачна. Передний отрезок без видимых патологических изменений.

Клиническая картина заболевания была атипична и требовала проведения дифференциальной диагностики между хламидийным и аденовирусным конъюнктивитом. Основные дифференциально-диагностические признаки хламидийного и аденовирусного конъюнктивита представлены в таблице 1; симптомы, имевшие место у нашей пациентки, выделены курсивом.

При постановке клинического диагноза в пользу *хламидийного конъюнктивита* говорили пол и возраст пациентки (как известно, хламидийным конъюнктивитом чаще болеют лица молодого возраста, женщины в 2–3 раза чаще мужчин), поражение только одного глаза, характерный птоз верхнего века. Против хламидийного, в пользу *аденовирусного конъюнктивита* свидетельствовали болезненность увеличенного предушного лимфоузла (при хламидийной инфекции он безболезненный), формирование пленки на конъюнктиве нижнего века и отсутствие фолликуляной реакции нижнего века и свода, хотя односторонний характер поражения был нетипичен для аденовирусной инфекции.

Соскобы с конъюнктивы век исследовали на наличие хламидийных включений (*Chlamydia trachomatis*) в цитоплазме эпителиальных клеток (цитологический метод, окраска по Романовскому – Гимзе), ДНК хламидий (метод полимеразной цепной реакции – ПЦР реального времени, Вектор-Бест, Новосибирск), группового антигена аденовирусов (прямой иммунофлюоресцентный метод с использованием иммуноглобулинов диагностических флюоресцирующих для быстрой диагностики аденовирусной инфекции (ООО «ППДП» С.-Петербург), мазок – иммунохроматографическим экспресс-методом с помощью RPS-аденодетектора (рис. 1) [3, 6].

В сыворотке крови определяли видоспецифические IgM-, IgG-, IgA-антитела к *C. trachomatis* для оценки гуморального иммунного ответа на инфекцию (иммуноферментный анализ, Вектор-Бест, Новосибирск).

По результатам исследования аденовирусная инфекция была подтверждена обоими использованными тестами: RPS-аденодетектором (рис. 1) и иммунофлюоресцентным методом.

Одновременно в эпителии конъюнктивы была выявлена ДНК *C. trachomatis* (ПЦР), а в сыворотке крови обнаружены видоспецифические IgG- (титр 1:80) и IgA- (титр 1:20) антитела к *C. trachomatis*, что свидетельствовало о хламидийной инфекции.

Таким образом, у нашей пациентки клинически выявлен и лабораторно подтвержден конъюнктивит, вызванный ассоциацией хламидийной и аденовирусной инфекций. До начала системного лечения больная была направлена на консультацию

Таблица 1. Основные клинические дифференциально-диагностические признаки острого хламидийного и аденовирусного конъюнктивитов

Клинический признак	Хламидийный конъюнктивит	Аденовирусный конъюнктивит
Возраст, пол	*Молодой, чаще женщины*	Любой возраст и пол
Один или оба глаза	*Один глаз*	Оба глаза
Предушный лимфоузел на стороне больного глаза	Увеличен, плотный, безболезненный при пальпации	*Увеличен, плотный, болезненный при пальпации*
Отек век	*Отек и птоз верхнего века*	Выраженный отек обоих век
Отделяемое	Обильное, гнойное	Обильное, слизисто-гнойное
Конъюнктива	Гиперемирована, отечна, инфильтрирована	Гиперемирована, отечна, инфильтрирована
Фолликулярная реакция	Крупные рыхлые фолликулы, расположенные рядами в нижнем своде	*Единичные, мелкие, слабовыраженные фолликулы, могут отсутствовать*
Пленки на конъюнктиве	Не характерны	*Могут формироваться на верхнем и нижнем веке*
Лимб	Верхний лимб инфильтрирован, отечен, сосуды врастают по типу микропанну са	Может отмечаться гиперемия лимба по всему периметру
Поражение роговицы	Мелкие субэпителиальные инфильтраты в верхней 1/3–1/2 роговицы, не остается помутнений	При ЭКК от точечных до монетовидных инфильтратов со стойкими помутнениями в исходе

Примечание. ЭКК – эпидемический кератоконъюнктивит.

Рис. 1. Результаты экспресс-диагностики RPS-аденодетектором на аденовирусную инфекцию. Правая полоса – положительный контроль, левая – исследуемый материал. Две красные полосы в окне аденодетектора свидетельствуют о наличии аденовируса в конъюнктиве пациентки.

гинеколога для исключения урогенитального хламидиоза. У пациентки был выявлен хламидийный цервицит, гинекологом назначена комплексная системная (Азитромицин 1 грамм однократно, далее Офлоксацин по 200 мг 2 раза в день – курс 5 дней) и местная терапия.

В соответствии с глазными проявлениями было назначено местное лечение. При первом и повторном визите (через 7 дней) под местной анастезией были удалены пленки с конъюнктивы, закапан антисептик Окомистин и заложена мазь Офлоксацина (Флоксал).

Исходя из смешанной этиологии заболевания, была назначена следующая местная терапия (табл. 2).

В начале лечения Окомистин, антисептик широкого спектра действия, использовали для промывания конъюнктивальной полости от гнойного отделяемого, а также в комплексной местной терапии.

Флоксал (Офлоксацин 0,3 %) – глазные капли и мазь – антибактериальный препарат хинолоновой группы с широким спектром действия и широкими показаниями к применению, активен в отношении возбудителей большинства глазных инфекций, в том числе, к *Chlamydia trachomatis* и может назначаться эмпирически при подозрении на хламидийную этиологию конъюнктивита и отсутствии возможности лабораторной диагностики [7, 8].

Офтальмоферон – комплексный препарат, в состав которого входит интерферон, димедрол, борная кислота и полимер, обладает противовирусным, противоаллергическим, противовоспалительным и иммунотропным действием.

Дексаметазон – глюкокортикоид, обладающий противовоспалительным, противоаллергическим и антипролиферативным действием, был добавлен в комплексное лечение с первых дней с учетом формирования пленок на конъюнктиве. Из-за возможного провоцирующего действия на хламидийную инфекцию для уменьшения его концентрации, назначался под прикрытием Слезы натуральной (или другого слезозаместительного препарата) и мази Флоксал.

Необходимость слезозаместительной терапии обоснована острым течением конъюнктивита, длительной интенсивной терапией и полученными нами ранее статистическими данными о недостаточной слезопродукции и нестабильности прекорнеальной слезной пленки у 52 % больных, перенесших хламидийный конъюнктивит [9]. Предпочтение отдается слезозаместительным препаратам без консерванта.

Динамика клинических проявлений на фоне лечения отражена на рисунках: до лечения (рис. 2, А, Б), через 7 дней лечения (рис. 3, А, Б), на 3-й неделе лечения (рис. 4, А, Б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аденовирусы вызывают высококонтагиозную инфекцию, источником которой является человек не только с клинически выраженным заболеванием, но и с инапарантной формой инфекции [9, 10]. При не соблюдении санитарно-эпидемиологических правил аденовирусы легко контаминируют руки медицинского персонала, контактные приборы, капли и могут длительно сохраняться на них, способствуя распространению внутрибольничной инфекции. Нарушение барьерной функции конъюнктивы, вызванное другой инфекцией (в описанном случае – хламидийной), облегчает возможность суперинфекции аденовирусами и их проникновению в эпителиальные клетки. Пациентов с нетипичным фолликулярным конъюнктивитом, затяжным течением, недостаточной эффективностью назначенной терапии необходимо обследовать лабораторными методами для верификации этиологии заболевания и коррекции терапии. Системная терапия назначается только после обсле-

Таблица 2. Алгоритм местной терапии конъюнктивита смешанной хламидийно-аденовирусной этиологии

Неделя лечения	Основная терапия	
1-я	8 – 12 – 16 – 20 часов 10 часов 14, 18 и 22 часа	Офтальмоферон и капли Флоксал 0,1% Дексаметазон и мазь Флоксал Окомистин и мазь Флоксал
2-я	8 – 12 – 18 часов 15 часов 10 и 22 часа	Офтальмоферон и капли Флоксал Окомистин и мазь Флоксал 0,1% Дексаметазон, Слеза натуральная и мазь Флоксал
3-я	10 и 18 часов 14 и 22 часа	Офтальмоферон и капли Флоксал 0,1% Дексаметазон, Слеза натуральная и мазь Флоксал
4-я	10 часов 22 часа	Офтальмоферон и капли Флоксал 0,1% Дексаметазон и мазь Флоксал
	Слеза натуральная, Хилокомод или другие слезозаместительные препараты не менее 3–4 раз в день в течение 3–4 недель	

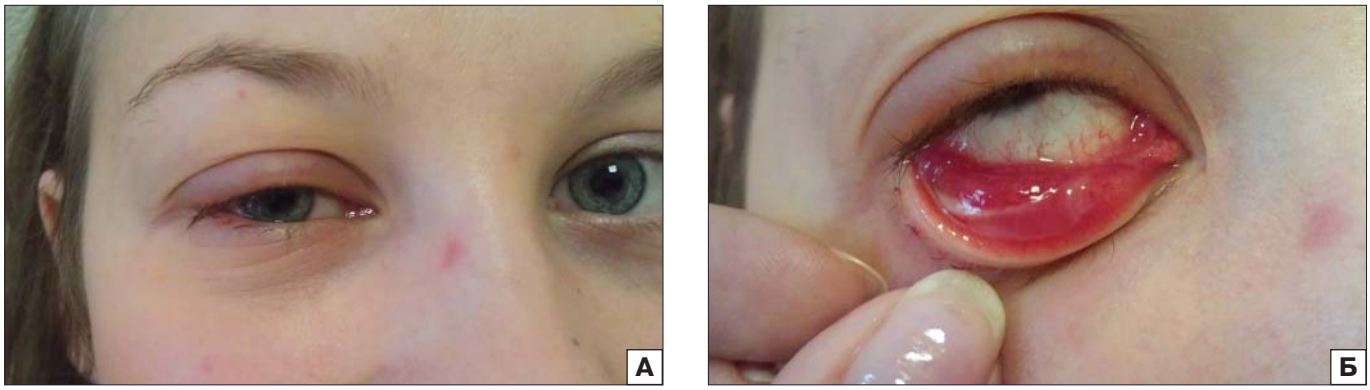


Рис. 2. До лечения. А – 1-й день – веки; Б – 1-й день пленки.

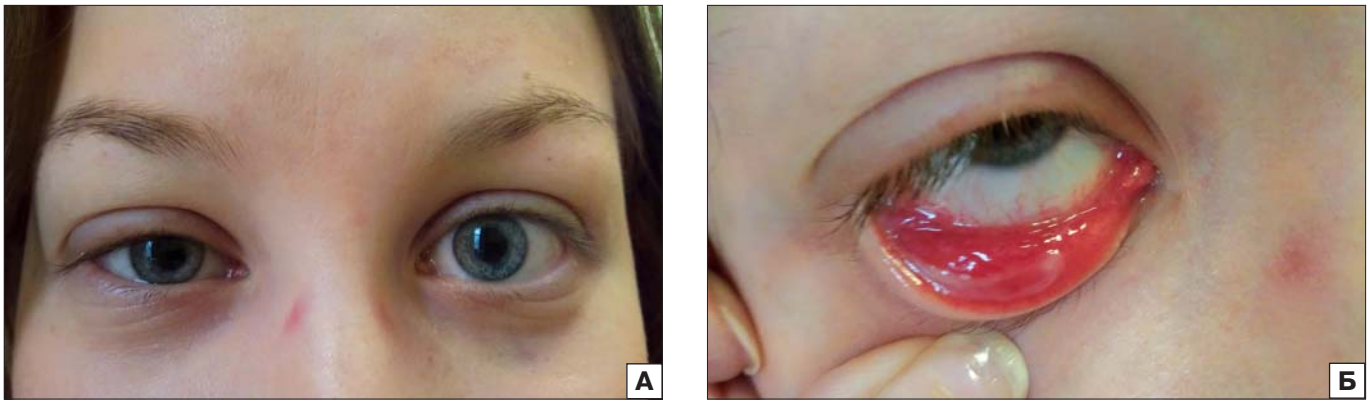


Рис. 3. Через 7 дней лечения. А – 7-й день – веки; Б – 7-й день пленки.

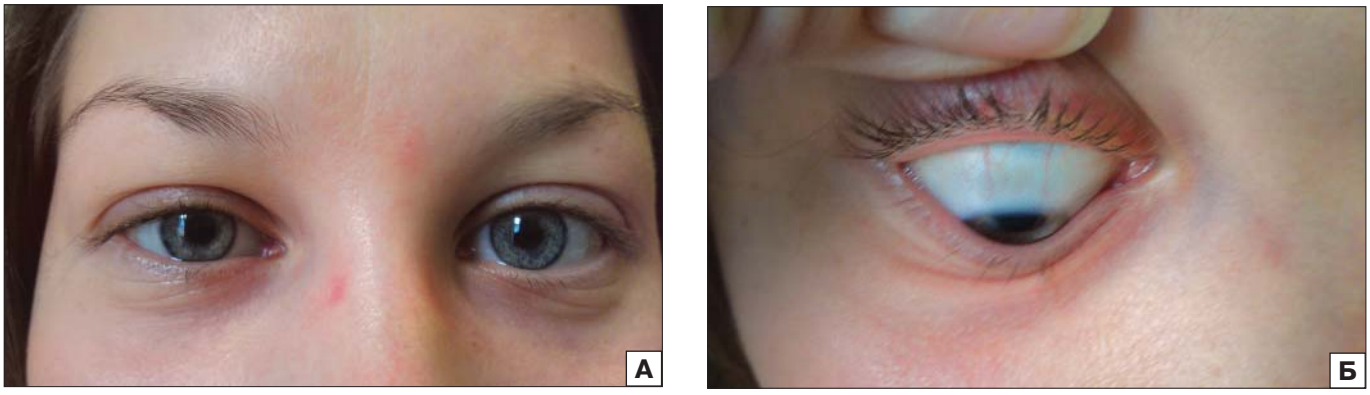


Рис. 4. На 3-й неделе лечения. А – 21-й день – веки; Б – 21-й день верхний лимб.

дования гинеколога/уролога на урогенитальную хламидийную инфекцию. Местное лечение должно быть комплексным и включать противовирусные, антисептические, антибактериальные, противовирусные, слезозаместительные препараты.

Литература

1. *Azari A.A., Barney N.P.* Conjunctivitis. A systematic review of diagnosis and treatment. JAMA. 2013; 310 (16): 1721–9.
2. *Михеева Е.Г., Коротких С.А., Бобыкина С.А.* Клиника и лечение офтальмохламидиоза. Пособие для врачей: Екатеринбург; 2014.
3. *Sambursky R., Tauber S., Schirra F., et al.* The RPA adeno detector for diagnosing adenoviral conjunctivitis. Ophthalmology. 2006; 113 (10): 1758–64.
4. *Uchio E., Takeuchi S., Itoh N., et al.* Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to caused by herpes simplex virus type 1. Br J Ophthalmol. 2000; 84: 968–72.
5. *Позднякова В.В., Кричевская Г.И., Майчук Ю.Ф.* Случай сочетанного герпетического кератита и хламидийного конъюнктивита у молодого пациента. Российский Офтальмологический Журнал. 2012; 3: 10–2.
6. *Майчук Ю.Ф., Яни Е.В.* Оценка инновационного метода экспресс-диагностики аденовируных заболеваний глаз с применением RPS-аденодетектора. Российский Офтальмологический Журнал. 2011; 4: 42–6.
7. *Kaufman H.E.* Adenovirus advances: new diagnostic and therapeutic options. Curr. Opin. Ophthalmol. 2011; 22(4): 290–3.

8. *Вахова Е.С., Кричевская Г.И., Яни Е.В., Светлова Е.В.* Современные аспекты хламидийной инфекции переднего отрезка глаза: патогенез, клинические формы, лабораторная диагностика, лечение. Российский Офтальмологический Журнал. 2014; 4: 81–6.
9. *Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С.* Современное лечение хламидийных конъюнктивитов. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2009; 2: 43–8.
10. *Kaneco H., Maruko I., Iida T., et al.* The possibility of human adenovirus detection from the conjunctiva in asympthomatic cases during nosocomial infection. Cornea. 2008; 25(5): 527–30.

Combined viral and chlamydial infection in the etiopathogenesis of inflammatory diseases of the ocular surface (a clinical case).

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

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

A 19 year old patient with follicular conjunctivitis of combined chlamydial and adenoviral etiology is described. The main clinical differential diagnostic features of each infection and of the mixed origin disease have been considered. Laboratory tests are shown to be necessary to confirm the diagnosis. An effective treatment plan is proposed.

Keywords: follicular conjunctivitis, adenovirus, Chlamydia trachomatis, mixed infection, treatment.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 78–82

References

1. *Azari A.A., Barney N.P.* Conjunctivitis. A systematic review of diagnosis and treatment. JAMA. 2013; 310 (16): 1721–9.
2. *Mikheeva E.G., Korotkikh S.A., Bobykina S.A.* Clinics and treatment of ophthalmoplegia. Manual for physicians: Ekaterinburg; 2014. (in Russian).
3. *Sambursky R., Tauber S., Schirra F., et al.* The RPA adeno detector for diagnosing adenoviral conjunctivitis. Ophthalmology. 2006; 113 (10):1758–64.
4. *Uchio E., Takeuchi S., Itoh N., et al.* Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to cause by herpes simplex virus type 1. Br J Ophthalmol. 2000; 84: 968–72.
5. *Pozdnyakova V.V., Krichevskaya G.I., Maychuk Yu.F.* A young patient's case of combined dendritic herpetic keratitis and chlamydial conjunctivitis. Russian Ophthalmological Journal. 2012; 3: 101–2. (in Russian).
6. *Maychuk Yu.F, Yani E.V.* Evaluation of an innovative method of rapid diagnosis of adenovirus eye diseases using the RPS-adeno detector. Russian Ophthalmological Journal. 2011; 4: 42–6. (in Russian).
7. *Kaufman H.E.* Adenovirus advances: new diagnostic and therapeutic options. Curr. Opin. Ophthalmol. 2011; 22(4): 290–3.
8. *Vakhova E.S., Krichevskaya G.I., Yani E.V., Svetlova E.V.* Modern aspects of chlamydial infection of the anterior eye segment: pathogenesis, clinical manifestations, laboratory diagnosis, treatment. Russian Ophthalmological Journal. 2014; 4:81–6. (in Russian).
9. *Maychuk Yu.F., Vakhova E.S.* Modern treatment of chlamydial conjunctivitis. Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2009; 2:43–8. (in Russian).
10. *Kaneco H., Maruko I., Iida T., et al.* The possibility of human adenovirus detection from the conjunctiva in asympthomatic cases during nosocomial infection. Cornea. 2008; 25(5): 527–30.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
druzilka@mail.ru

Опыт применения фиксированной комбинации Дуопрост (Rompharm Company) у пациентов с развитой стадией ПОУГ. Терапия старта. Терапия переключения

Дж.Н. Ловпаче

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, факультет последипломного образования
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Лечение пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) в большинстве случаев начинают с назначения местной гипотензивной терапии. Несмотря на то, что лечение пациентов с впервые диагностированной ПОУГ принято начинать с монотерапии, в ситуации выявления продвинутых стадий заболевания (развитой и далеко зашедшей) есть очевидное преимущество в старте сразу с комбинированной терапии для получения максимального эффекта и сокращения времени поиска нужной терапии. В данном исследовании у пациентов с развитой стадией ПОУГ, компенсированным или декомпенсированным внутриглазным давлением (ВГД) для получения среднего и низкого давления цели в качестве препарата первого выбора назначена фиксированная комбинация аналогов простагландинов (АП) и бета-блокаторов (ББ) — дуопрост (ROMPHARM COMPANY). Отмечено, что при назначении дуопроста чем выше исходное ВГД, тем более выражен гипотензивный эффект. Снижение офтальмотонуса от исходного уровня составило 30–31 % при компенсированном и 32–33 % при декомпенсированном ВГД. Выявлена дополнительная гипотензивная эффективность при переключении пациентов с ранее предложенных недостаточно эффективных вариантов лечения АП или фиксированными комбинациями ББ и ингибиторов карбоангидразы (ББ + ИКА) на инстилляции дуопроста, которая составила 7–8 и 11–12 % соответственно. Суточные колебания при стартовой терапии и при переключении на дуопрост не превышают физиологические (до 4 мм рт. ст.). Дуопрост несколько более уверенно контролирует офтальмотонус при утренней инстилляции. До лечения в исследуемых группах отмечены симптомы патологии глазной поверхности (согласно субъективной оценке пациентов). Эти симптомы более выражены при терапии фиксированными комбинациями ББ + ИКА, в меньшей степени — при лечении АП. При назначении дуопроста как препарата стартовой терапии дополнительного местного дискомфорта не отмечается. При переключении пациентов на дуопрост симптомы патологии глазной поверхности уменьшаются.

Ключевые слова: глаукома, гипотензивная эффективность, фиксированные комбинации, переносимость.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 83–87

Ведущая роль повышенного внутриглазного давления (ВГД) в прогрессировании первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), по мнению многих авторов, считается подтвержденной. Понятие «норма ВГД» в здоровой популяции имеет индивидуальные колебания и может значительно отличаться от принятых, согласно современной классификации, нормативных показателей [1, 2]. Понятие «норма ВГД» при ПОУГ целесообразно отождествлять со значением индивидуальной нормы (цели) для той

© Дж.Н. Ловпаче

или иной клинической ситуации. Показатели давления цели условно стандартизованы и представлены в Национальном руководстве по глаукоме для поликлинических врачей [2]. Величина эта непостоянная и меняется в зависимости от стадии заболевания. По мере прогрессирования глаукомы показатели безопасного офтальмотонуса должны уменьшаться. В развитой стадии глаукомы они соответствуют 19–21 мм рт. ст. (тонометрия по Маклакову) при как минимум трех последовательных измерениях [2]. Назначая лечение, необходимо руководствоваться основными положениями местной гипотензивной терапии [3]:

— медикаментозное лечение должно быть эффективным и достаточным для того, чтобы уверенно контролировать уровень ВГД;

— желательно стремиться к использованию пациентом минимального количества препаратов, необходимых для достижения желаемого результата;

— целесообразно начинать лечение с монотерапии, при его неэффективности или плохой переносимости пациентом данное лекарственное средство заменяют другим из другой фармакологической группы или переходят к комбинированной терапии;

— при назначении комбинированной терапии предпочтительно применение фиксированных комбинаций; эффект комбинированной гипотензивной терапии оценивается по степени дополнительного снижения уровня ВГД.

В настоящее время на российском рынке доступны к использованию практически все препараты местной гипотензивной терапии. Опыт их применения позволяет не только оценить потенциальную эффективность и возможные недостатки в терапии ПОУГ, но и в ряде ситуаций пересмотреть их место в терапии ПОУГ. С учетом того, что 60 % находящихся под наблюдением больных глаукомой обращаются к врачу с развитой и далеко зашедшей стадиями болезни, рассчитывать на успех монотерапии для длительного достижения необходимого безопасного уровня офтальмотонуса сложно [3, 4]. Предположительно через 2 года после начала лечения 75 % пациентов нуждаются в дополнительном препарате [3]. При этом назначение комбинированной терапии должно не просто усилить гипотензивный эффект, но и иметь минимальные побочные действия для обеспечения приемлемого качества жизни пациента и сохранения его зрительных функций [4]. Удобство применения, минимальное количество консервантов, менее выраженные побочные эффекты и потенциально высокий гипотензивный эффект позволяют отдать предпочтение фиксированным комбинациям не только как препаратам усиления лечения, но и в ряде случаев как варианту первого выбора, стартовой терапии ПОУГ. И хотя лечение пациентов с впервые выявленной ПОУГ принято начинать с монотерапии, в ситуации выявления продвинутых стадий заболевания (развитой и далеко зашедшей) есть очевидное преимущество в старте сразу с комбинированной терапии для получения максимального эффекта и сокращения времени поиска нужной терапии.

ЦЕЛЬ настоящей работы — оценка эффективности и безопасности применения фиксированного комбинированного препарата Дуопрост (латанопрост 0,005 % + тимолол 0,5 %) в терапии развитой стадии ПОУГ при начальной (стартовой) терапии и при переключении с ранее проводимой, но недостаточно эффективной терапии аналогами простагландинов (АП) и фиксированными комбинациями «неселективные бета-блокаторы + ингибиторы карбоангидразы» (ББ + ИКА).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 60 пациентов (45 женщин и 15 мужчин) в возрасте 65–76 лет, у которых была диагностирована развитая стадия ПОУГ с различной степенью компенсации ВГД. Пациенты были разделены на две равно представительные группы. Пациенты 1-й группы ранее не получали лечения (группа старта). На старте, до назначения лечения у части пациентов ВГД соответствовало уровню компенсации «а» (компенсированное ВГД), у остальных — уровню компенсации «с» (декомпенсированное ВГД), согласно принятой классификации [2, 4]. Целью разделения пациентов по уровню компенсации ВГД было выявление эффективности исследуемого препарата при разных уровнях ВГД и определение его места в алгоритме выбора терапии ПОУГ. Пациенты 2-й группы (группа переключения) находились на предшествующей терапии не более года (АП или ББ + ИКА), имели субкомпенсированное ВГД — «в» и нуждались в усилении режима. Для оптимизации соблюдения режима закапывания и возможности выбора времени закапывания препарата определялась гипотензивная эффективность однократной инстилляции дуопроста в утренние (10 ч) и вечерние (22 ч) часы, а также контролировался суточный профиль ВГД при разном времени инстилляций. Контроль офтальмотонуса (тонометрия по Маклакову) осуществлялся через 8–12 ч после инстилляции в фиксированное время в амбулаторных и стационарных условиях через 1–2–3 мес. Оценивались средние значения показателя. Контроль местных побочных явлений и переносимость лечения пациентами определялись при каждом осмотре по опроснику «Определение индекса патологии поверхности глаз» (OSDI — Ocular Surface Disease Index). Срок наблюдения составил 3 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отмечена высокая, статистически достоверная ($p < 0,05$) гипотензивная эффективность препарата Дуопрост в группе старта, которая составила 30–31 % при компенсированном и 32–33 % при декомпенсированном уровне офтальмотонуса (рис. 1).

Выявлена закономерность: чем выше ВГД, тем более выражен эффект от однократной инстилляции

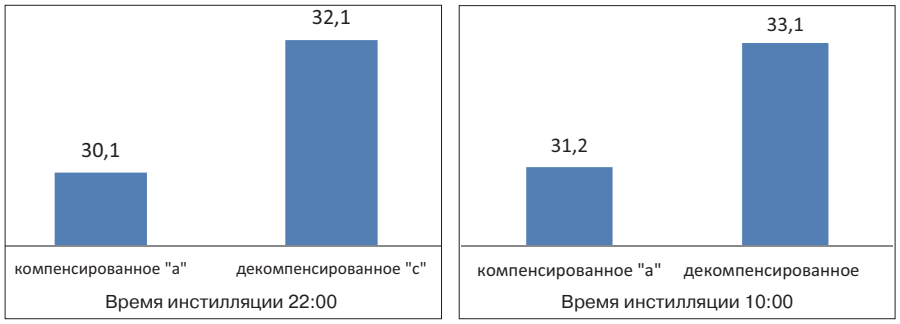


Рис. 1. Снижение ВГД (в %) у пациентов с различной степенью компенсации ВГД при утреннем и вечернем закапывании дуопроста. Терапия старта. Срок наблюдения 3 мес.

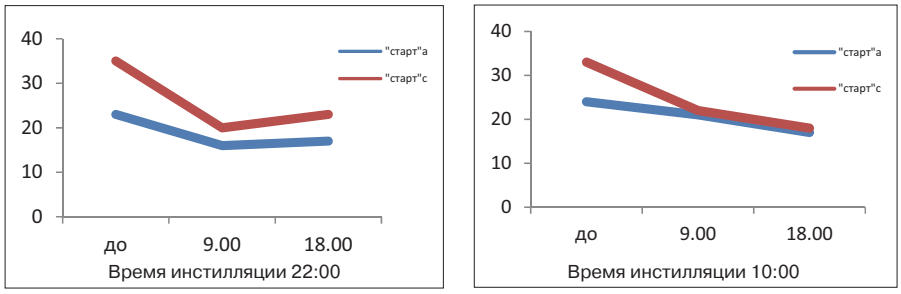


Рис. 2. Суточный профиль ВГД (мм рт. ст.) у пациентов с развитой стадией ПОУГ и различной степенью компенсации ВГД при утреннем и вечернем закапывании дуопроста. Терапия старта. Срок наблюдения 3 мес.

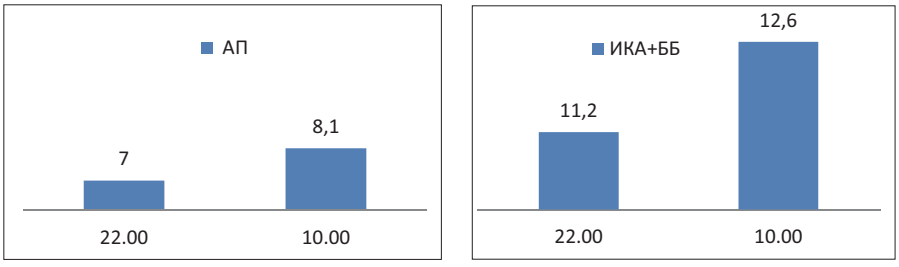


Рис. 3. Среднее дополнительное снижение ВГД (в %) в группе переключения с АП и ИКА + ББ в разные часы инстилляций дуопроста. Срок наблюдения 3 мес.

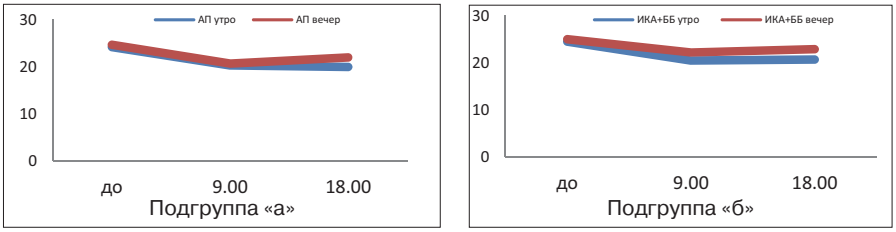


Рис. 4. Суточный профиль ВГД (мм рт. ст.) у пациентов группы переключения при утреннем и вечернем закапывании дуопроста. Срок наблюдения 3 мес.

дуопроста. Суточный профиль (рис. 2) не зависел от исходного ВГД и не превышал физиологические колебания (до 4 мм рт. ст.), однако при утренней инстилляции более уверенно удерживал полученный эффект в контролируемые часы. В группе переключения во время перехода с режима монотерапии АП или фиксированной комбинации ББ + ИКА на фиксированную комбинацию дуопрост без периода отмыва, т. е. периода, в течение которого полностью прекращается действие предыдущих препаратов (в клинике с учетом субкомпенсированных цифр ВГД нежелательно оставлять пациентов без терапии), отмечено более значительное дополнительное снижение ВГД, которое составило 8,1 и 12,6 % при утренней инстилляции дуопроста, и оказалось меньшим (7 и 11,2 %) при инстилляции в вечернее время (рис. 3, 4). Отмечено более значительное дополнительное снижение ВГД при переключении с ББ + ИКА.

Таким образом, при необходимости усиления гипотензивного режима пациентам, получающим АП или фиксированную комбинацию ББ + ИКА, возможен переход на дуопрост (ББ + АП), предпочтительнее в утренние часы. Суточные колебания при переходе на дуопрост, особенно при его инстилляции в утренние часы, не превышают физиологические колебания (до 4 мм рт. ст.).

Наличие симптомов патологии глазной поверхности при переключении на дуопрост оценивалось по опроснику «Определение индекса патологии поверхности глаз» (OSDI — Ocular Surface Disease Index), который основывался на субъективной переносимости лечения пациентами. До лечения и через 3 мес. на фоне лечения предлагалось оценить наличие и выраженность жжения, чувства сухости и инородного тела, зуда, слезотечения, гиперемии конъюнктивы и краев век по шкале от 0 до 4 (постоянно — 4, большая часть времени — 3, половина времени — 2, иногда — 1, никогда — 0).

Как показывают данные, представленные в таблице, симптомы патологии глазной поверхности (согласно субъективной оценке пациентов) присутствовали в исследуемых группах и до назначения дуопроста. Более выражены эти симптомы при терапии фиксированными комбинациями ББ + ИКА, в меньшей степени — при лечении АП. При назначении дуопроста как препарата стартовой терапии дополнительного местного дискомфорта

Таблица. Определение индекса патологии поверхности глаз. Срок наблюдения 3 мес.

Группы	Симптомы повреждения глазной поверхности (в баллах)											
	жжение		сухость		«инородное тело»		слезотечение		эпителиопатия		гиперемия конъюнктивы	
	до	3 мес.	до	3 мес.	до	3 мес.	до	3 мес.	до	3 мес.	до	3 мес.
Группа 1 — терапия старта	2,1 ± 0,8	1,9 ± 0,3	2,0 ± 1,2	2,1 ± 0,5	0	0,5 ± 0,3	1,8 ± 0,8	1,6 ± 0,5	0	0	0	0
Группа 2 «а» — терапия переключения с АП	3,2 ± 1,0	2,8 ± 0,7	2,7 ± 0,6	2,5 ± 0,5	1,7 ± 0,7	1,6 ± 0,6	2,0 ± 0,3	2,1 ± 0,4	1,5 ± 0,6	1,4 ± 0,6	2,0 ± 0,3	1,8 ± 0,4
Группа 2 «б» — терапия переключения с ИКА + ББ	3,4 ± 1,0	2,2 ± 0,6	2,4 ± 0,4	2,1 ± 0,6	3,5 ± 0,5	2,5 ± 0,3	2,8 ± 0,4	2,0 ± 0,2	2,5 ± 0,8	1,5 ± 0,2	2,4 ± 0,3	2,1 ± 0,6

Примечание. По шкале от 0 до 4: постоянно — 4, большая часть времени — 3, половина времени — 2, иногда — 1, никогда — 0.

не отмечается. При переключении пациентов на дуопрост симптомы патологии глазной поверхности уменьшаются. Динамика при переключении — значительная и более убедительная при переключении с фиксированной комбинации ББ + ИКА.

ВЫВОДЫ

1. Отмечена высокая, статистически достоверная гипотензивная эффективность препарата Дуопрост в группе старта, которая составила 30–31 % при компенсированном и 32–33 % при декомпенсированном уровне офтальмотонуса.

2. Чем выше исходное ВГД, тем более выраженный гипотензивный эффект достигался при назначении фиксированной комбинации АП + ББ — дуопроста при стартовой терапии. Суточный профиль колебаний ВГД не отличался от физиологического и не зависел от исходного ВГД, однако при утренней инстилляции препарата суточная стабилизация была более убедительной.

3. При отсутствии компенсации ВГД у пациентов на режимах АП или фиксированных комбинациях ББ + ИКА обоснованно переключение на самую сильную фиксированную комбинацию АП + ББ — дуопрост. Дополнительная гипотензивная эффективность при этом составляет 7–8 и 11–12 % соответственно и более выражена при переключении с ББ + ИКА на инстилляции дуопроста в утренние часы. Суточные колебания при переходе на дуопрост, особенно при его инстилляции в утренние часы, не превышают физиологические колебания (до 4 мм рт. ст.).

4. Симптомы патологии глазной поверхности (согласно субъективной оценке пациентов) присутствуют в исследуемых возрастных группах даже без лечения. Более выражены эти симптомы при терапии фиксированными комбинациями ББ + ИКА, в меньшей степени — при лечении АП. При назначении дуопроста как препарата стартовой терапии дополнительного местного дискомфорта не отмечается. При переключении пациентов на дуопрост симптомы патологии глазной поверхности уменьшаются. Динамика при переключении — значительная и более убедительная — отмечается при переключении с фиксированной комбинации ББ + ИКА.

Литература

1. *Нестеров А.П.* Первичная глаукома. Москва: МИА; 2008.
2. *Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Щуко А.Г., ред.* Национальное руководство по глаукоме для поликлинических врачей. Москва: Гэотар-Медиа; 2011.
3. *Еричев В.П.* Современные принципы гипотензивной терапии глаукомы. В кн.: Глаукома: реальность и перспективы: сб. научн. статей. Москва; 2008: 220–3.
4. Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd edition. European Glaucoma Society. 2008.

An experience of using the fixed combinatio n Duoprost (Rompharm) in patients with advanced primary open angle glaucoma. The start and the switch therapy

D.N. Lovpache

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia; Chair of Eye Diseases Postgraduate Education Faculty, A.I.Evdokimov Medical Stomatological University, Moscow, Russia
dlovpache@mail.ru

In most cases, the treatment of patients with primary open-angle glaucoma (POAG) starts with local hypotensive therapy. Despite the fact that the treatment of patients with newly diagnosed POAG normally starts with monotherapy, if an advanced stage of the disease (developed or far-gone) has been diagnosed, an obvious advantage would be to begin with combination therapy, in order to obtain the maximally effective result and to save time required for finding an appropriate treatment. This paper reports a study in which patients with an advanced stage of POAG and compensated or decompensated IOP received, as a first choice drug, a fixed combination of prostaglandin and beta-blocker (BB + AP) analogues - Duoprost (Rompharm), with the purpose to achieve moderate and low pressure target. It could be noted that the higher the initial IOP, the more pronounced hypotensive effect could be obtained by Duoprost treatment. The decrease in IOP as compared to the baseline was 30–31% in compensated IOP and 32–33% in uncompensated IOP. An additional antihypertensive efficacy was noted when the patients were switched from previously proposed (and insufficiently effective) treatment options involving prostaglandin analogues (AP) or a fixed combinations of beta-blockers and carbonic anhydrase inhibitors (BB + CAI) to Duoprost instillations. In this case, the effectiveness rose from 7–8% to 11–12%. Daily fluctuations, either in traditional therapy or after switching to Duoprost, do not exceed physiological values (up to 4 mm Hg). Duoprost controls IOP somewhat more effectively if instilled in the morning. The symptoms of ocular surface pathologies were observed (according to the subjective evaluation of patients) before treatment in the age groups studied. These symptoms are more pronounced if fixed combinations of BB + ICA are used for treatment and less pronounced if prostaglandin analogues are used. Duoprost applied as the first choice therapy does not produce any additional local discomfort. When patients are switched to Duoprost, the symptoms of ocular surface pathology become less pronounced.

Keywords: glaucoma, hypotensive effectiveness, fixed combination, tolerability.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 83–7

References

1. *Nesterov A.P.* Primary glaucoma. Moscow: MIA; 2008. (in Russian).
2. *Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Schuko A.G., eds.* National guidelines for glaucoma for practitioners. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian).
3. *Erichev V.P.* Modern principles for hypotensive glaucoma. In: Glaucoma: reality and perspectives: collection of scientific papers. Moscow: 2008: 220–3 (in Russian).
4. Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd edition. European Glaucoma Society. 2008.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
dlovpache@mail.ru

Принципы современной медикаментозной терапии глаукомы согласно IV изданию Европейского глаукомного руководства

С.Ю. Петров[1], Дж.Н. Ловпаче[2]

[1] *ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН, Москва*
[2] *ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России*

IV версия Европейского глаукомного руководства «The Terminology and Guidelines for Glaucoma» включает современные принципы диагностики и лечения, основанные на анализе большого количества международных научно-исследовательских работ. Алгоритмы лечения предусматривают выбор индивидуальной тактики, четкий ориентир на стадию заболевания при определении безопасного давления цели с позиций стабилизации глаукомного процесса, отношение пациента к своему лечению для сохранения качественного зрения на протяжении его жизни.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, гипотензивная терапия, целевое внутриглазное давление.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 88–98

Отечественная медицина переживает период реформ, направленных в том числе на интеграцию с международными системами здравоохранения. Зарубежные принципы медицины базируются на основах доказательности, алгоритмах лечения и руководствах по тем или иными нозологиям. С одной стороны, следование алгоритмам, изложенным в руководствах, не подразумевает творческого подхода, характерного для российских медицинских школ, но с другой стороны, следует учесть, что эти алгоритмы создаются на основе результатов многочисленных международных исследований и отличаются высокой степенью доказательности.

Глаукома относится к группе полиэтиологических нозологий с высоким разнообразием методов медикаментозного и хирургического лечения, заключающегося в нормализации базового физиологического параметра — внутриглазного давления (ВГД). Сложность в определении критериев нормального ВГД и большой выбор препаратов определяют разнообразие алгоритмов терапии глаукомы, а также востребованность этой информации среди практических офтальмологов.

Ведущее европейское издание, посвященное глаукоме, «The Terminology and Guidelines for Glaucoma» выпускается под эгидой Европейского глаукомного общества (ЕГО) с 1998 г. практически каждые 5 лет: в 2003, 2008 и 2014 г. Каждый выпуск руководства является собранием принципов диагностики и алгоритмов лечения, основанным на анализе нескольких сотен международных научно-исследовательских работ. III издание, увидевшее свет в период активной интеграции России в западное экономическое сообщество, было переведено на русский язык и официально представлено российским офтальмологам. Руководство имело большой успех и легло в основу ряда аналогичных российских изданий для офтальмологов широкого профиля и узких специалистов.

IV версия Европейского глаукомного руководства (ЕГР) вышла в свет ограниченным тиражом летом 2014 г. и была представлена на Европейском глаукомном конгрессе в Ницце. В основу издания легло 646 публикаций, что позволило авторам охватить все современные аспекты данной нозологии. К сожалению, доступ к руководству ограничен как для зарубежных пользователей (издание лишь недавно появилось в продаже в системе Amazon.com), так и для российских специалистов, поскольку

© С.Ю. Петров, Дж.Н. Ловпаче
ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН, Москва
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

информация о переводе на другие языки, в том числе на русский пока отсутствует.

Таким образом, с учетом актуальности и востребованности информации в данном обзоре представляется анализ основных подходов и принципов медикаментозной терапии глаукомы, изложенных в IV Европейском руководстве. Несмотря на специфику названия — guidelines, что может трактоваться как руководство к действию, авторы подчеркнуто далеки от категоричности. В самом начале они отмечают, что «данное руководство следует воспринимать в качестве рекомендаций, а не протоколов для неукоснительного исполнения».

Основные принципы лечения глаукомы. Этот же стиль выдерживается в данной главе, начинающейся словами: «Глава призвана сформировать общее представление о проблеме. Приведенная информация не является исчерпывающей».

В Европе глаукома до сих пор является ведущей причиной слепоты. У большого числа глаукомных пациентов потеря или выраженное сужение полей зрения наступает на обоих глазах [1]. В большинстве стран Запада глаукому нередко обнаруживают поздно [2], а около половины пациентов с проявлениями заболевания и вовсе остаются не диагностированными [3]. Основные факторы риска развития слепоты от глаукомы — тяжесть заболевания на момент выявления и ожидаемая продолжительность жизни [4]. В связи с этим лечение следует адаптировать к потребностям конкретного пациента и скорости прогрессирования его заболевания. Целевое давление, интенсивность лечения и частота осмотров должны определяться риском грядущего снижения качества жизни вследствие глаукомы.

Таким образом, пациенты с далеко зашедшим поражением и молодые пациенты с манифестацией заболевания требуют более агрессивного лечения и более пристального наблюдения, чем пациенты с небольшим или нулевым риском потери зрения (например, преклонного возраста с начальным сужением полей или односторонней глаукомой). Еще меньший риск имеют пациенты с подозрением на глаукому, т. е. те, у кого ВГД повышено, но другие показатели в норме.

У большинства пациентов с развитой стадией глаукомы и достаточно большой ожидаемой продолжительностью жизни может быть целесообразным агрессивный подход к снижению ВГД [5, 6]. Очень пожилые пациенты с серьезными проблемами со здоровьем, но небольшим снижением зрительных функций и относительно низким ВГД могут выбрать для себя наблюдение без лечения. При обсуждении с пациентом вариантов действий следует не только учитывать его соматический статус, но и уважать индивидуальные предпочтения. Кроме того, необходимо убедиться, что пациент способен выполнять указания врача и придерживаться режима.

Одна из ведущих составляющих ведения пациента с глаукомой — оценка вероятной скорости прогрессирования (Rate of Progression, RoP) как фактор, определяющий целевое ВГД и интенсивность лечения. Как показали многочисленные исследования, прогрессирование глаукомы обычно носит линейный характер [7–10], а цель активного лечения заключается в его замедлении. Скорость прогрессирования наиболее распространенной формы глаукомы — первичной открытоугольной (ПОУГ) — колеблется от высокой до крайне низкой [11, 12]. Это объясняет необходимость определять RoP у пациентов с манифестацией заболевания. Для определения скорости сужения полей зрения рекомендуется проводить 3 периметрии в год в течение первых 2 лет после постановки диагноза, чтобы выявить пациентов с быстрым прогрессированием заболевания. Через 2 года наблюдения при отсутствии отрицательной динамики частоту исследований можно уменьшить.

В настоящее время ЕГО признает эффективным в плане сохранения зрительных функций только один подход — снижение ВГД [13, 14]. Другие исследования включают глазной кровоток и нейропротекцию. Экспериментальные и популяционные данные свидетельствуют о наличии связи между глаукомой и перфузионным давлением [15, 16], измерить которое крайне трудно. Описан специфический глаукомный фенотип, характеризующийся нарушением регуляции сосудистой системы [16, 17]. Выявлено, что повышение ВГД приводит к снижению перфузионного давления. Системное артериальное давление также, возможно, играет немаловажную роль в развитии глаукомы [18, 19]. Однако убедительных доказательств возможности повышения перфузионного давления путем воздействия на системное давление или глазной кровоток нет.

На сегодняшний день в экспериментах на животных моделях глаукомы продемонстрирован нейропротекторный потенциал нескольких препаратов [20], но нет достаточной доказательной базы, чтобы дать оценку их эффективности у людей. Несколько лет назад с отрицательным результатом закончилось крупное рандомизированное исследование эффективности мемантина. Появившиеся недавно данные о возможном нейропротекторном эффекте инстилляций бримонидина у пациентов с глаукомой также были подвергнуты сомнению в систематическом обзоре [21].

Целевое ВГД и качество жизни. ЕГР определяет целевое ВГД ($Ц_{вгд}$) как максимально допустимое давление, при котором заболевание прогрессирует настолько медленно, что в течение всей жизни ее качество, связанное со зрением, остается на достаточно высоком уровне. Пересмотр $Ц_{вгд}$ следует проводить регулярно. Внеплановый пересмотр выполняют при выявлении отрицательной динамики

Рис. 1. Факторы, влияющие на определение целевого ВГД. Целью лечения является достижение компромисса между снижением риска потери зрения и предотвращением нежелательных последствий терапии с учетом предпочтений пациента.

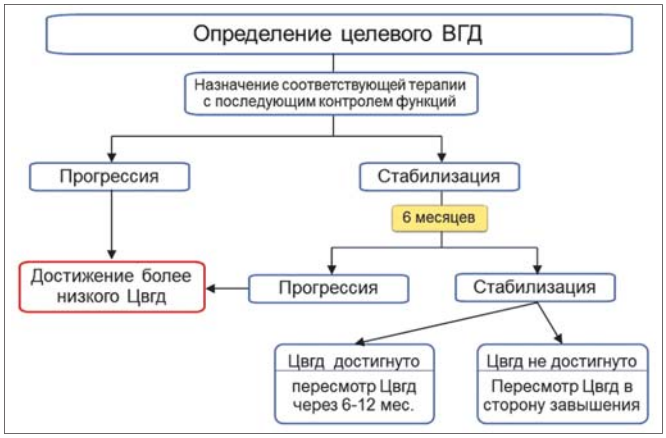


Рис. 2. Коррекция целевого ВГД.

и развитии сопутствующих глазных или системных заболеваний. При расчете показателя ВГД следует учитывать толщину и свойства роговицы, чему посвящено немало зарубежных и отечественных работ [22—28]. Средняя толщина центральной зоны роговицы варьирует в пределах 540±30 μm.

Не существует универсального $Ц_{вгд}$ для всех пациентов, более того, его следует определять отдельно для каждого глаза (рис. 1). При этом необходимо учитывать следующие факторы.

- Стадия глаукомы. Чем больше исходное глаукомное повреждение, тем ниже должно быть $Ц_{вгд}$.
- Уровень ВГД до начала лечения. Чем ниже исходное давление, тем ниже должно быть $Ц_{вгд}$.
- Возраст и ожидаемая продолжительность жизни пациента. В то время как молодой возраст подразумевает большую продолжительность жизни, а значит, и более низкое $Ц_{вгд}$, старший возраст, в свою очередь, является фактором риска быстрого прогрессирования.
- Скорость прогрессирования в период наблюдения. Чем выше скорость прогрессирования, тем ниже должно быть $Ц_{вгд}$.
- Наличие других факторов риска, например эксфолиативного синдрома.
- Побочные эффекты и риски лечения.
- Предпочтения пациента.

На сегодняшний день нет единого научно обоснованного алгоритма определения $Ц_{вгд}$, но на практике можно руководствоваться результатами клинических исследований, в частности таким наблюдением, что глаукома может прогрессировать, даже если ВГД соответствует среднестатистической норме (<21 мм рт. ст.), а значит, просто придерживаться данного диапазона в процессе лечения недостаточно. При выявлении глаукомы $Ц_{вгд}$ рассчитывают по стадии заболевания и давлению на момент постановки диагноза, а затем выражают его в виде конкретных цифр или как процент снижения от исходного ВГД (в зависимости от того, что ниже). Например, если у пациента с начальной глаукомой ВГД <21 мм рт. ст., снижение его на 20 % может оказаться достаточным. При более выраженных изменениях и ВГД <18 мм рт. ст. снижение, вероятно, должно быть как минимум на 30 %. Целевое давление, изначально определенное по стадии заболевания и исходному давлению, требует дальнейшего уточнения с учетом факторов риска, неудобств, связанных с лечением, ожидаемой продолжительности жизни и пожеланий пациента.

Стартовая терапия может быть представлена местными препаратами или лазерной трабекулопластикой. Принципы приведения схемы лечения в соответствие с его целями авторы руководства традиционно иллюстрируют блок-схемами. Для минимизации побочных эффектов следует назначать наименьшее количество препаратов, обеспечивающее требуемый результат. Если в течение периода наблюдения целевое давление не достигнуто, его следует пересмотреть, а также оценить возможность назначения дополнительной терапии.

В случае быстрого сужения полей зрения, в перспективе угрожающего качеству жизни, несмотря на то, что $Ц_{вгд}$ было достигнуто, необходимо его снизить. В исследованиях положительный эффект оказывало дополнительное снижение ВГД на 20 %. Если целевой уровень давления не был достигнут, следует взвесить все риски и обсудить с пациентом возможность проведения дополнительных лечебных мероприятий (рис. 2). Если поля зрения достаточно велики и оценить скорость прогрессирования глаукомы невозможно и эта скорость достаточно низкая, чтобы не оказывать существенного влияния на качество жизни, а $Ц_{вгд}$ достичь не удается, то его можно пересмотреть в сторону повышения, особенно если пациент применяет много препаратов или у него развились побочные эффекты.

Гипотензивные препараты. Несколько проспективных рандомизированных многоцентровых контролируемых клинических исследований подтвердили, что гипотензивная терапия оказывает положительный эффект на течение ПОУГ разных стадий (причем как ПОУГ «высокого давления», так и «низкого»), а также снижает вероятность перехода офтальмогипертензии в ПОУГ [5].

Большинство форм ПОУГ и многие виды закрытоугольной глаукомы в первую очередь лечат местными и иногда пероральными препаратами, которые либо снижают продукцию водянистой влаги, либо усиливают ее отток, либо вызывают и то и другое. Исключение составляют глаза с очень высоким исходным ВГД, угрожающим немедленной потерей зрения. В этом случае применяют не консервативное, а хирургическое лечение. Кроме того, сразу хирургически лечат многие виды глаукомы детского возраста. Выбор в пользу лазерного вмешательства может быть сделан у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом, непереносимостью местных препаратов или с подозрением на низкую приверженность терапии.

При определении стартовой терапии важно учесть особенности, как пациента, так и препаратов (рис. 3, 4).

Лечение глаукомы рекомендуется начинать с монотерапии. Действие препарата считают эффективным, если достигнутое снижение ВГД соответствует указанному в инструкции среднему снижению. По данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, наибольшее снижение ВГД достигается при применении простагландинов (ПГ), за ними следуют β-блокаторы, агонисты α-адренергических рецепторов, селективные β-блокаторы и в самом конце — местные ингибиторы карбоангидразы (КА) (табл. 1).

Однако следует заметить, что гипотензивный эффект зависит от исходного ВГД: он наибольший у пациентов с более высоким исходным давлением. При относительно низком давлении действенность лекарственных препаратов и/или лазера снижается, поэтому при оценке эффективности терапии необходимо учитывать ВГД до начала лечения.

Если стартовая терапия оказалась неэффективной и $Ц_{ВГД}$ не достигнуто или препарат плохо переносится, ЕГР рекомендует заменить препарат и продолжить монотерапию. Это правило относится и к аналогам простагландинов, если они были использованы первыми. Возможно также выполнение лазерного вмешательства.

Если монотерапия хорошо переносится и эф-

Таблица 1. Эффективность гипотензивных препаратов

Группа	МНН, %	Эффект, %
Аналоги PGF2α	Латанопрост 0,005 Травопрост 0,003 и 0,004 Тафлюпрост 0,0015	25–35
Простамиды	Биматопрост 0,01 и 0,03	25–35
β-блокаторы неселект. β-блокаторы β1-селект.	Тимолол 0,25 и 0,5 Бетаксолол 0,5	20–25 ≈20
Ингибиторы КА – местные – системные	 Бринзоламид 1 Дорзоламид 2 Азетазоламид	 20 30–40
α2-селективные агонисты	Бримонидин 0,2	18–25
Осмотические препараты – оральные – внутривенные	 Глицерол Маннитол	 15–25 15–30

Примечание. МНН — международное непатентованное наименование.

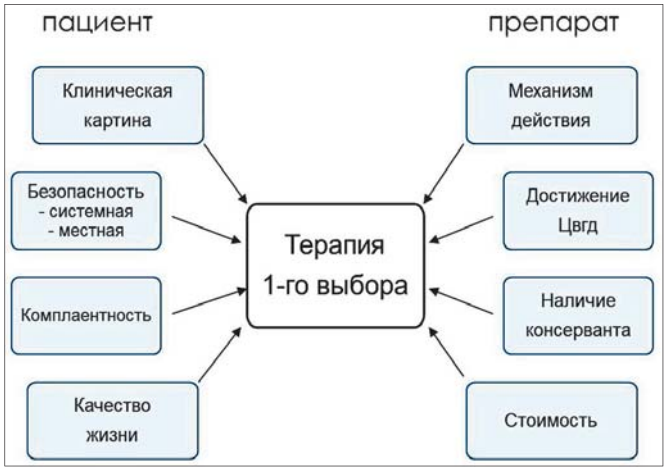


Рис. 3. Выбор стартовой терапии. Под препаратом первого выбора подразумевается препарат, который лечащий врач назначает в качестве стартовой гипотензивной терапии, исходя из собственных предпочтений, в отличие от терапии первой линии, утвержденной официальными органами.

Рис. 4. Терапевтический алгоритм местной гипотензивной терапии глаукомы.

фективно снижает ВГД, но не обеспечивает достижения $Ц_{вгд}$, следует рассмотреть возможность усиления режима за счет второго препарата. Чтобы выбор был индивидуализирован, следует принять во внимание эффективность добавляемого препарата, его безопасность, частоту применения, дозировку и стоимость. Рекомендуется комбинировать препараты с различными механизмами действия. Однако усложнение режима связано с уменьшением приверженности пациента лечению при закапывании нескольких видов капель, снижением эффективности самого лечения за счет вымывания одного препарата другим, а также с усилением воздействия консервантов. В связи с этим фиксированные лекарственные комбинации (при их наличии) в целом предпочтительнее двух отдельных препаратов.

В настоящее время все доступные в Европе фиксированные противоглаукомные комбинации содержат бета-блокаторы. Однако последние могут оказывать системное побочное действие и должны использоваться с крайней осторожностью у пациентов с серьезными сопутствующими сердечно-легочными заболеваниями. Фиксированные лекарственные комбинации обычно клинически эквивалентны нефиксированным, однако возможны небольшие различия в силе гипотензивного действия [29, 30].

Фиксированные и нефиксированные лекарственные комбинации не рекомендуется использовать в качестве стартового лечения. Однако при развитой глаукоме и/или очень высоком ВГД требуемый гипотензивный эффект может оказаться за гранью возможностей монотерапии. В этих случаях предлагается, не меняя стандартного алгоритма, сократить временной интервал между этапами лечения, чтобы раньше, чем обычно (или даже немедленно), приступить к комбинированной терапии (см. рис. 4).

Авторы EGP акцентируют внимание на следующих принципах.

• При подборе режима оценивайте состояние каждого глаза в отдельности.

• Вовлекайте пациента в качестве информированного партнера в процесс принятия решений по вопросам лечения.

• Следует всегда стремиться к минимизации количества препаратов (и, как следствие, связанных с их приемом неудобств, материальных затрат и побочного действия) при сохранении лечебного эффекта.

• Пробное назначение, сделанное для одного глаза, позволяет оценить эффективность режима у данного пациента, хотя такой прием не всегда материально и технически возможен или же целесообразен (например, при очень высоком ВГД или развитом заболевании).

• Обычно нет острой необходимости начинать лечение до того, как собраны все диагностические данные (кроме случаев высокого ВГД и далеко зашедших изменений).

• После постановки диагноза рекомендуется несколько раз измерить ВГД до начала гипотензивной терапии.

Токсичность местных гипотензивных препаратов и консерванты. Длительное применение местных антиглаукомных препаратов может вызывать и/или усугублять заболевание поверхности глаза (ЗПГ), сопровождающееся развитием синдрома сухого глаза, дисфункции мейбомиевых желез и хронических аллергических реакций, которые значительно чаще встречаются у пациентов с глаукомой, чем в популяции в целом [31]. Указанные изменения могут быть следствием постоянного применения антиглаукомных средств и/или хлорида бензалкония (ХБ) — четвертичного аммониевого соединения, чаще других консервантов применяемого в производстве глазных капель. Нежелательным эффектом применения ХБ является уменьшение доли успешных фильтрующих операций. Возможной тактикой лечения является отказ от препаратов, содержащих консерванты, вообще или ХБ в частности, снижение количества препаратов (посредством перехода на фиксированные комбинации), применение слезозаменителей без консервантов, а также более раннее выполнение лазерного или хирургического вмешательства. При подозрении на ЗПГ следует принять во внимание следующие факторы: действующее вещество, специфический консервант, способность пациента пользоваться флаконами, содержащими одну дозу препарата, и состояние глазной поверхности.

Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMEA) рекомендует избегать применения консервантов при их непереносимости, а также большой продолжительности лечения или же использовать индивидуально приготовленный препарат с минимально достаточной концентрацией консерванта для обеспечения противомикробного действия, а также особо избегать ртутьсодержащих препаратов. Однако не все пациенты чувствительны к консервантам и не все местные побочные эффекты топических антиглаукомных препаратов вызваны консервантами.

Дженерики. По определению, воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) идентичен оригинальному (брендовому) по дозировке, активности, пути введения, особенностям воздействия и предполагаемому назначению. Чтобы дженерик был одобрен к использованию, он должен отвечать критерию «абсолютного подобия» соответствующему оригинальному средству, т. е. препараты должны быть признаны взаимозаменяемыми. Выполнить это требование в офтальмологии затруднительно, поскольку для установления биологической эквивалентности препаратов системного действия производят забор образцов крови и изучают степень

соответствия плазменной концентрации воспроизведенного препарата концентрации оригинального средства. Очевидно, что в случае глазных капель подобное исследование невозможно.

Процедура одобрения дженерика для применения в офтальмологии обычно не требует проведения клинических исследований. Между дженериком и оригинальным препаратом допускается расхождение в содержании действующего вещества до 10 %, в то время как перечень вспомогательных веществ может сильно отличаться. Поэтому вспомогательные вещества могут менять вязкость, осмолярность и кислотность препарата, влияя на его переносимость и способность проникать через роговицу.

Тем не менее противоглаукомные дженерики используются очень широко, поскольку в настоящее время у многих брендовых препаратов заканчиваются патенты. На рынке большинства европейских стран препараты латанопроста более чем на 65 % представлены дженериками, но не вполне понятно, насколько они схожи между собой по эффективности и переносимости. Ряд исследований показали, что брендовые препараты и их дженерики различаются даже по размеру капли, количеству капель во флаконе, структуре самого флакона и его кончика. Вследствие того, что дженерики содержат дополнительные стабилизирующие вещества, имеются сомнения в безопасности их применения при заболеваниях эпителия роговицы. При переводе пациента с оригинального препарата на дженерик необходимо проводить мониторинг ВГД.

Биологически активные добавки. Недавнее исследование показало, что в среднем один из 9 пациентов с глаукомой использует средства нетрадиционной медицины, несмотря на отсутствие клинических доказательств положительного эффекта их употребления. В основном применяются растительные лекарственные средства (34,5 %), модифицированная диета (22,7 %) или биологически активные добавки (18,8 %) [32]. Тот факт, что глаукома нередко прогрессирует даже на фоне низкого ВГД, открывает широкий простор для новых гипотез, доклинических экспериментов, клинических испытаний, а также спекуляций. Имеются экспериментальные свидетельства уменьшения окислительного стресса при употреблении пищевых добавок [33] и снижения ВГД у крыс на фоне приема омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [34]. До сих пор не было проведено надежных интервенционных клинических исследований, в которых был бы продемонстрирован положительный эффект применения биологически активных добавок у пациентов с глаукомой. Наблюдательные исследования в некоторых популяциях показали, что риск развития глаукомы, возможно, уменьшается при повышенном потреблении фруктов и овощей [35] и омега-3-ПНЖК [36].

Беременность и период грудного вскармливания. Физиологические изменения во время беременности могут отразиться на уровне ВГД, а также на достоверности тонометрии. Считается, что гормональная перестройка сопровождается гипотензивным эффектом, усиливающимся в течение беременности (особенно с 24-й по 30-ю неделю) и сохраняющимся несколько месяцев после родов [37].

Особенную настороженность следует проявлять в I триместр беременности, т. к. при применении большинства препаратов, снижающих ВГД, в эксперименте у животных были выявлены нежелательные эффекты, либо данные относительно их безопасного или возможного тератогенного действия у людей и животных отсутствуют. В связи с этим, если пациентка — женщина детородного возраста, которая в перспективе, возможно, захочет иметь ребенка, рекомендуется заранее обсудить с ней лечебную тактику. Она должна быть информирована о необходимости сообщить офтальмологу про начало беременности. Следует также произвести сравнительную оценку риска тератогенного действия на плод (и новорожденного) при продолжающемся приеме противоглаукомных препаратов и риска потери зрения матерью в случае отказа от них. Так как ВГД во время беременности в целом снижается, то у некоторых пациенток допустимо временное прекращение закапывания при условии пристального динамического наблюдения. В то же время, если отменить режим нельзя, следует придерживаться наименьшей эффективной дозы препарата. Кроме того, при закапывании необходимо ограничивать системное всасывание путем зажатия слезной точки, закрывания век и промокания избытка препарата [38]. Применение окклюдеров слезных точек в ЕГР не обсуждается.

По степени предполагаемого риска для плода все лекарственные средства разделяют на пять классов в соответствии с классификацией, составленной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов правительства США (табл. 2) [39].

Бримонидин считается препаратом класса B, однако есть сведения, что он может вызывать побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС) у маленьких детей [40]. Кроме того, он способен проникать через плаценту, а так как контролируемых исследований у беременных проведено недостаточно, то нельзя исключить возможность его тератогенного действия. Бетаксолол тоже относится к препаратам класса B, но для него характерно большее по объему распределение в кровотоке и высокая способность связываться с белками, поэтому его влияние на ЦНС плода невелико. Что касается тимолола, то хотя он и относится к классу C, но есть препарат с низкой дозировкой (0,1 %) в форме с замедленным действием, которую можно применять 1 раз в день. Эти меры призваны снизить системное всасывание, хотя убедительных доказательств их эффективности пока нет. Тем не менее при необходимости применения β-блокатора допустимо назначение упомянутого тимолола в виде 0,1 % геля 1 раз в день. К аналогам

Таблица 2. Классификация лекарственных средств по безопасности их применения во время беременности

Класс A	По данным контролируемых исследований, риск тератогенности отсутствует. В ходе контролируемых клинических исследований, выполненных в соответствии со стандартами качества, риск для плода не обнаружен.
Класс B	Нет убедительных данных о риске тератогенности у людей. Отрицательный результат исследований у людей, хотя доклинические данные, полученные у животных, свидетельствуют о наличии риска тератогенности, либо адекватных клинических исследований у людей не проводилось, у животных риск отсутствует.
Класс C	Вероятность риска нельзя исключить. Не было проведено достаточного количества исследований у людей, при этом у животных были получены свидетельства тератогенности, либо объема данных для определенного вывода недостаточно. Тем не менее потенциальная польза для матери оправдывает риск.
Класс D	Имеется риск тератогенности. Данные клинических и послепродажных исследований свидетельствуют о наличии риска для плода, однако потенциальная польза для матери может его превысить.
Класс X	Препарат противопоказан при беременности. Данные доклинических испытаний у животных или результаты исследований у людей либо наблюдения, сделанные после выведения препарата на рынок, показали наличие высокого риска тератогенности, который превышает любую возможную пользу для матери.

ПГ следует относиться с осторожностью, так как они теоретически могут повышать сократимость матки у беременных. При появлении признаков преждевременной активации сократительной деятельности матки, их инстилляции необходимо немедленно прекратить. Не зафиксировано развития каких-либо осложнений у плода при использовании местных ингибиторов карбоангидразы, однако системное применение высоких доз у животных в эксперименте было связано с дефицитом веса потомства. Не отмечено какого-либо нежелательного действия на плод со стороны ХБ в используемых в клинике концентрациях [41].

Несмотря на то, что результаты исследований, проведенных у животных, могут вызывать настороженность, в целом уровень доказательности данных о риске тератогенности при применении противоглаукомных препаратов у беременных невысок. Безопасной альтернативой консервативному лечению в большинстве случаев считается лазерная трабекулопластика [42]. Однако эффективность операции у молодых пациентов, т. е. как раз у тех, кто находится в детородном возрасте, обычно ниже [43]. Допустимым считается выполнение лазерной циклодеструкции, хотя этот метод связан с риском развития опасных для зрения осложнений и поэтому должен применяться с осторожностью [44].

При планировании операции необходимо продумать ряд вопросов. Во-первых, следует избегать положения пациентки лежа на спине [45]. Во-вторых, если операция проводится под местной анестезией, причем неважно, топической, субконъюнктивальной или ретробульбарной, следует использовать лидокаин, так как только его применение считается безопасным [46]. Использование антиметаболитов строго противопоказано из-за высокого риска мутагенности. В зависимости от наличия в анамнезе офтальмологических вмешательств и возраста пациентки, возможно выполнение фильтрующей операции, в том числе с имплантацией шунта.

Показано, что преднизолон и эритромицин в форме для топического применения обладают меньшей способностью проникать через плаценту, чем другие препараты тех же классов, а значит, могут использоваться в послеоперационном периоде.

Особое внимание антиглаукомному режиму следует уделять в период грудного вскармливания. По мнению Американской академии педиатров (American Academy of Pediatricians), кормящие матери могут применять ингибиторы карбоангидразы и бета-блокаторы. Эти же препараты рекомендованы в качестве стартовой терапии детям с врожденной глаукомой в случае проведения консервативного лечения.

Все фиксированные комбинации относятся к классу C. Лечащие врачи должны оценивать целесообразность назначения каждого из компонентов в отдельности.

Нейропротекция и лечение глаукомы. Термином «нейропротекция» описывают терапевтические меры, направленные на непосредственное предотвращение или замедление процесса повреждения нервных клеток. Учитывая, что глаукома может прогрессировать на фоне, казалось бы, хорошо контролируемого ВГД, широко признается потребность в альтернативном лечении, которое не было бы связано со снижением давления. На доклиническом этапе нейропротекторные свойства продемонстрировало несколько веществ [47], но только два из них дошли до полномасштабных клинических исследований. Это в первую очередь антагонист NMDA-рецепторов мемантин. Результаты посвященного ему крупного и продолжительного рандомизированного контролируемого исследования были проанализированы в 2008 г. и оказались отрицательными. Недавно появились сообщения, что результаты другого многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, проведенного среди взрослых пациентов с глаукомой низкого давления, свидетельствуют о наличии нейропротекторных свойств у бримонидина [21]. Однако сами авторы исследования и составители систематического обзора считают, что нужны более существенные доказательства [48].

Факты о местной гипотензивной терапии. Общий объем слезной пленки составляет в среднем 7 мкл. Каждую минуту она обновляется примерно на 15 %, но после инстилляции капли объемом 30–50 мкл скорость обмена может удвоиться (эффект вымывания). Сразу после закапывания конъюнктивальный

мешок временно расширяется, но все равно не может вместить весь объем введенного средства. В результате менее 5 % препарата проникает в глаз, а остальное стекает по щеке или дренируется через носослезный проток и затем всасывается в системный кровоток через обильно васкуляризированную слизистую носовой полости. Спонтанный поток слезы способен полностью вымыть только что закапанное средство в течение 5 минут.

Скорость вымывания возрастает и при инстилляции второй капли, поэтому, если режим включает в себя несколько препаратов, между их применением следует соблюдать некоторый интервал. Установлено, что если этот интервал менее 30 с, то вымыванию подвергается почти 50 % первого препарата. Рекомендуемый же промежуток между закапываниями составляет 5 минут, так как в этом случае вымывание не превышает 15 % [49]. Моргание также способно повлиять на скорость вымывания и привести к тому, что через 5 минут после закапывания только 15 % препарата останется в глазу.

При всасывании через обильно васкуляризированную слизистую носовой полости препарат не подвергается метаболизму в печени и поэтому может вызывать развитие системных побочных эффектов. Например, после закапывания одной капли тимолола 0,5 % его концентрация в сыворотке крови может быть аналогична пероральному приему 10 мг неселективного β-блокатора [50].

Нет оснований утверждать, что обструкция носослезного протока способствует усилению эффекта топических средств, однако известно, что при минимизации попадания препарата на слизистую носовой полости снижается риск развития системных побочных эффектов, особенно при применении бета-блокаторов.

Ниже приводится квинтэссенция рекомендаций ЕГР по гипотензивной терапии.

• Лечение должно начинаться с монотерапии.

• При оценке эффективности необходимо учитывать исходный уровень ВГД.

• Возможность применения фиксированных комбинаций следует рассматривать в случае недостижения индивидуального $Ц_{вгд}$ на фоне монотерапии.

• Следует избегать одновременного назначения более двух гипотензивных препаратов в разных флаконах, так как при этом может снижаться приверженность лечению.

• Фиксированные лекарственные комбинации в целом предпочтительнее, чем два отдельных препарата.

• Фиксированные комбинации не являются терапией первой линии и показаны только пациентам, нуждающимся в дополнительном усилении режима в связи с недостаточным гипотензивным эффектом монотерапии.

• Ведение пациента с глаукомой должно включать в себя оценку состояния глазной поверхности. При наличии изменений следует рассмотреть возможность перехода на препараты без консервантов.

• Действие дженериков может отличаться от действия оригинальных средств, поэтому при переходе на дженерик пациенту может потребоваться более тщательное динамическое наблюдение.

• У беременных следует проводить оценку потенциального риска для плода (и новорожденного) в случае продолжения антиглаукомной терапии и риска потери зрения матерью в случае его отмены.

Приверженность лечению. Термин compliance («соблюдение, выполнение») в последнее время все больше замещается понятием adherence («приверженность, строгое соблюдение»). Оба слова применяются для обозначения степени соответствия действий пациента рекомендациям врача, но имеют разный смысловой оттенок. Compliance подразумевает более пассивное поведение пациента («я принимаю препарат»), а adherence — активное участие в процессе своего лечения («я принимаю препарат в точном соответствии с вашими назначениями»).

Способность пациента длительно соблюдать назначенный режим описывают термином persistence («постоянство»).

Руководство также приводит еще три понятия, менее популярные, но достаточно значимые.

• White coat compliance, или «приверженность белому халату», означает, что примерно за неделю до посещения врача соблюдение назначений становится более тщательным, но вскоре снова падает.

• Dyscompliance, или «ограничение приверженности в силу физических причин», подразумевает наличие у пациента некого физического недостатка или заболевания, объективно затрудняющего соблюдение назначений.

• Alliance, или «союз с целью лечения», описывает особую ситуацию, когда кто-то из близкого окружения пациента берет на себя обязательства по контролю за применением препаратов.

За последние 25 лет, несмотря на упрощение схем лечения и увеличение количества информации, предоставляемой пациенту, доля случаев несоблюдения режима практически не изменилась и составляет 30–70 %. Сами пациенты склонны переоценивать свою исполнительность.

В ЕГР выделены 4 основные группы факторов, препятствующих соблюдению пациентом рекомендаций по лечению глаукомы:

• ситуационные/внешние факторы (например, некое важное событие или образ жизни, предполагающий частые путешествия);

• факторы, связанные с назначенным препаратом (например, высокая стоимость, побочные эффекты, сложный режим закапывания);

• факторы, связанные с общим состоянием пациента (например, сопутствующие патологии, несерьезное отношение к болезни);

• факторы, связанные с врачом (недостаточное информирование пациента);

• прочие факторы:

– пол пациента (мужчины более склонны к несоблюдению рекомендаций);

– стадия заболевания (пациенты с менее развитым заболеванием обычно проявляют меньшую приверженность лечению).

Так как все пациенты разные, было определено несколько форм нарушения приверженности: несоблюдение предписанного режима, неиспользование назначенного препарата, неправильное применение препарата, неспособность непрерывно следовать рекомендациям.

Указан ряд методов повышения приверженности пациентов лечению. Ключевая роль отводится информированию пациента о его заболевании и подбору режима, вписывающегося в его образ жизни. Кроме того, положительный эффект может оказать упрощение режима, инструктирование больного и выявление побочных эффектов.

Раздел заканчивается классическим выводом о том, что соблюдение пациентом рекомендаций по лечению глаукомы, описываемое как приверженность, является ключевым условием эффективного снижения ВГД и предотвращения прогрессирования заболевания. Ни одно лекарство не подействует, если оно не принято.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опубликованное руководство, несмотря на его ознакомительный и рекомендательный характер, представляет безусловный практический интерес для офтальмологов РФ. Обусловлено это тем, что присутствие на рынке практически всех препаратов местной гипотензивной терапии (оригинальных и дженериков), с одной стороны, позволяет офтальмологам получать личный опыт от их применения на практике, но с другой стороны — создает путаницу относительно места того или иного препарата в системе терапии ПОУГ. Данные, представленные в IV версии Европейского глаукомного руководства, позволяют офтальмологам при отсутствии строгих алгоритмов лечения отметить для себя четкие ориентиры для определения и пересмотра безопасного давления цели с позиций стабилизации глаукомного процесса и отношения пациентов к своему лечению для достижения с ними единой цели — сохранения качественного зрения на протяжении жизни.

Литература

1. *Cedrone C., Nucci C., Scuderi G., et al.* Prevalence of blindness and low vision in an Italian population: a comparison with other European studies. Eye (Lond) 2006; 20(6): 661–7.
2. *Martus P., Stroux A., Budde W.M., et al.* Predictive factors for progressive optic nerve damage in various types of chronic open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2005; 139(6): 999–1009.
3. *Tielsch J.M., Sommer A., Katz J., et al.* Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. JAMA 1991; 266(3): 369–74.
4. *Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М.* Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 3: 4–8.
5. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130(4): 429–40.
6. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2002; 134(4): 499–512.
7. *Katz J., Gilbert D., Quigley H.A., Sommer A.* Estimating progression of visual field loss in glaucoma. Ophthalmology 1997; 104(6): 1017–25.
8. *Rasker M.T., Enden A., Bakker D., Hoyng P.F.* Rate of visual field loss in progressive glaucoma. Archives of ophthalmology 2000; 118(4): 481–8.
9. *Pereira M.L., Kim C.S., Zimmerman M.B., et al.* Rate and pattern of visual field decline in primary open-angle glaucoma. Ophthalmology 2002; 109(12): 2232–40.
10. *Bengtsson B., Patella V.M., Heijl A.* Prediction of glaucomatous visual field loss by extrapolation of linear trends. Archives of ophthalmology 2009; 127(12): 1610–5.
11. *Heijl A., Buchholz P., Norrgren G., Bengtsson B.* Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. Acta Ophthalmologica 2013; 91(5): 406–12.
12. *Ahrlich K.G., De Moraes C.G., Teng C.C., et al.* Visual field progression differences between normal-tension and exfoliative high-tension glaucoma. Investigative ophthalmology & visual science. 2010; 51(3): 1458–63.
13. *Lichter P.R, Musch D.C., Gillespie B.W., et al.* Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology 2001; 108(11): 1943–53.
14. The Glaucoma Laser Trial (GLT): 6. Treatment group differences in visual field changes. Glaucoma Laser Trial Research Group. Am. J. Ophthalmol. 1995; 120(1): 10–22.
15. *Gherghel D., Orgul S., Gugleta K., et al.* Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130(5): 597–605.
16. *Flammer J., Orgul S., Costa V.P., et al.* The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog. Retin. Eye Res. 2002; 21(4): 359–93.
17. *Grieshaber M.C., Mozaffarieh M., Flammer J.* What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? Surv. Ophthalmol. 2007; 52(2): 144–54.
18. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Am. J. Ophthalmol. 1998; 126(4): 487–97.
19. *Leske M.C., Wu S.Y., Nemesure B., Hennis A.* Incident open-angle glaucoma and blood pressure. Arch. Ophthalmol. 2002; 120(7): 954–9.
20. *Osborne N.N., Chidlow G., Layton C.J., et al.* Optic nerve and neuroprotection strategies. Eye (Lond) 2004; 18(11): 1075–84.
21. *Krupin T., Liebmam J.M., Greenfield D.S., et al.* A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. Am. J. Ophthalmol. 2011; 151(4): 671–81.
22. *Rahman M.L., Bunce C., Healey P.R., et al.* Commingling analyses of central corneal thickness and adjusted intraocular pressure in an older Australian population. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51(5): 2512–8.
23. *Нероев В.В., Ханджян А.Т., Зайцева О.В.* Новые возможности в оценке биомеханических свойств роговицы и измерении внутриглазного давления. Глаукома. 2006; 1: 51–7.
24. *Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А.* Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2009; 29(4): 30–3.
25. *Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А.* Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению. Вестник офтальмологии. 2010; 126(6): 3–7.
26. *Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А.* Исследование биомеханических свойств роговицы у пациентов с нормотензивной и первичной открытоугольной глаукомой. Вестник офтальмологии. 2008; 124(5): 14–6.
27. *Avetisov S.E., Novikov I.A., Bubnova I.A., et al.* Determination of corneal elasticity coefficient using the ORA database. Journal of Refractive Surgery. 2010; 26(7): 520–4.
28. *Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Бубнова И.А., Антонов А.А., Аветисов К.С.* Влияние центральной толщины роговицы на результаты тонометрии (обзор литературы) Вестник офтальмологии. 2008; 124(5): 1–7.

29. *Cox J.A., Mollan S.P., Bankart J., Robinson R.* Efficacy of antiglaucoma fixed combination therapy versus unfixed components in reducing intraocular pressure: a systematic review. Br. J. Ophthalmol. 2008; 92(6): 729–34.
30. *Shoji T., Sato H., Mizukawa A., et al.* Hypotensive effect of latanoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in NTG patients: a randomized, multicenter, crossover clinical trial. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54(9): 6242–7.
31. *Erb C., Gast U., Schremmer D.* German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008; 246(11): 1593–601.
32. *Wan M.J, Daniel S., Kassam F., et al.* Survey of complementary and alternative medicine use in glaucoma patients. J. Glaucoma 2012; 21(2): 79–82.
33. *Pasquale L.R., Kang J.H.* Lifestyle, nutrition, and glaucoma. J. Glaucoma 2009; 18(6): 423–8.
34. *Nguyen C.T., Bui B.V., Sinclair A.J., Vingrys A.J.* Dietary omega 3 fatty acids decrease intraocular pressure with age by increasing aqueous outflow. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48(2): 756–62.
35. *Giaconi J.A., Yu F., Stone K.L., et al.* The association of consumption of fruits/vegetables with decreased risk of glaucoma among older African-American women in the study of osteoporotic fractures. Am. J. Ophthalmol. 2012; 154(4): 635–44.
36. *Renard J.P., Rouland J.F., Bron A., et al.* Nutritional, lifestyle and environmental factors in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: an exploratory case-control study. Acta Ophthalmol. 2013; 91(6): 505–13.
37. *Phillips C.I., Gore S.M.* Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure. Br. J. Ophthalmol. 1985; 69(2): 117–9.
38. *Urtti A., Salminen L.* Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. Surv. Ophthalmol. 1993; 37(6): 435–56.
39. FDA classification of drugs for teratogenic risk. Teratology Society Public Affairs Committee. Teratology 1994; 49(6): 446–7.
40. *Al-Shahwan S., Al-Torbak A.A., Turkmani S., et al.* Side-effect profile of brimonidine tartrate in children. Ophthalmology 2005; 112(12): 2143.
41. *Razeghinejad M.R., Tania Tai T.Y., Fudemberg S.J., Katz L.J.* Pregnancy and glaucoma. Surv. Ophthalmol. 2011; 56(4): 324–35.
42. *Park M.H., Moon J-l.* Selective Laser Trabeculoplasty in Fertile Women with Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. J. Korean Ophthalmol. Soc. 2007; 48(11): 1494–9.
43. *Safran M.J., Robin A.L., Pollack I.P.* Argon laser trabeculoplasty in younger patients with primary open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1984; 97(3): 292–5.
44. *Wertheim M., Broadway D.C.* Cyclodiode laser therapy to control intraocular pressure during pregnancy. Br. J. Ophthalmol. 2002; 86(11): 1318–9.
45. *Rosen M.A.* Management of anesthesia for the pregnant surgical patient. Anesthesiology 1999; 91(4): 1159–63.
46. *Johnson S.M., Martinez M., Freedman S.* Management of glaucoma in pregnancy and lactation. Surv. Ophthalmol. 2001; 45(5): 449–54.
47. *Baltmr A., Duggan J., Nizari S., et al.* Neuroprotection in glaucoma – Is there a future role? Exp. Eye Res. 2010; 91(5): 554–66.
48. *Cordeiro M.F., Levin L.A.* Clinical evidence for neuroprotection in glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2011; 152(5): 715–6.
49. *Chrai S.S., Makoid M.C., Eriksen S.P., Robinson J.R.* Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. J. Pharm. Sci. 1974; 63(3): 333–8.
50. *Korte J.M., Kaila T., Saari K.M.* Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2002; 240(6): 430–5.

The principles of modern medical treatment of glaucoma according to the 4th edition of the terminology and guidelines for glaucoma of the European Glaucoma Society

S.Yu. Petrov[1], D.N. Lovpache[2]

[1]Research Institute of Eye Diseases of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
[2]Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
dlovpache@mail.ru

The 4th version of the Terminology and Guidelines for Glaucoma includes modern diagnostic and treatment principles, based on the analysis of a large number of international research papers. Treatment options suggest a choice of an individual plan, clearly oriented to the stage of the disease when the safe target pressure is determined with regard to the stabilization of the glaucomatous process and to the attitude of the patient toward the treatment: these factors contribute to the preservation of good vision throughout the patient's life span.

Keywords: primary open angle glaucoma, hypotensive therapy, target intraocular pressure.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2: 88–98

References

1. *Cedrone C., Nucci C., Scuderi G., et al.* Prevalence of blindness and low vision in an Italian population: a comparison with other European studies. Eye (Lond) 2006; 20(6): 661–7.
2. *Martus P., Stroux A., Budde W.M., et al.* Predictive factors for progressive optic nerve damage in various types of chronic open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2005; 139(6): 999–1009.
3. *Tielsch J.M., Sommer A., Katz J., et al.* Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. JAMA 1991; 266(3): 369–74.
4. *Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M.* The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian Ophthalmological Journal. 2013; 3: 4–8 (in Russian).

5. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration.The AGIS Investigators. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130(4): 429–40.
6. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 12. Baseline risk factors for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2002; 134(4): 499–512.
7. *Katz J., Gilbert D., Quigley H.A., Sommer A.* Estimating progression of visual field loss in glaucoma. Ophthalmology 1997; 104(6): 1017–25.
8. *Rasker M.T., Enden A., Bakker D., Hoyng P.F.* Rate of visual field loss in progressive glaucoma. Archives of ophthalmology 2000; 118(4): 481–8.
9. *Pereira M.L., Kim C.S., Zimmerman M.B., et al.* Rate and pattern of visual field decline in primary open-angle glaucoma. Ophthalmology 2002; 109(12): 2232–40.
10. *Bengtsson B., Patella V.M., Heijl A.* Prediction of glaucomatous visual field loss by extrapolation of linear trends. Archives of ophthalmology 2009; 127(12): 1610–5.
11. *Heijl A., Buchholz P., Norrgren G., Bengtsson B.* Rates of visual field progression in clinical glaucoma care. Acta Ophthalmologica. 2013; 91(5): 406–12.
12. *Ahrlich K.G., De Moraes C.G., Teng C.C., et al.* Visual field progression differences between normal-tension and exfoliative high-tension glaucoma. Investigative ophthalmology & visual science. 2010; 51(3): 1458–63.
13. *Lichter P.R, Musch D.C., Gillespie B.W., et al.* Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology 2001; 108(11): 1943–53.
14. The Glaucoma Laser Trial (GLT): 6. Treatment group differences in visual field changes. Glaucoma Laser Trial Research Group. Am. J. Ophthalmol. 1995; 120(1): 10–22.
15. *Gherghel D., Orgul S., Gugleta K., et al.* Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130(5): 597–605.
16. *Flammer J., Orgul S., Costa V.P., et al.* The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog. Retin. Eye Res. 2002; 21(4): 359–93.
17. *Grieshaber M.C., Mozaffarieh M., Flammer J.* What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? Surv. Ophthalmol. 2007; 52(2): 144–54.
18. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Am. J. Ophthalmol. 1998; 126(4): 487–97.
19. *Leske M.C., Wu S.Y., Nemesure B., Hennis A.* Incident open-angle glaucoma and blood pressure. Arch. Ophthalmol. 2002; 120(7): 954–9.
20. *Osborne N.N., Chidlow G., Layton C.J., et al.* Optic nerve and neuroprotection strategies. Eye (Lond) 2004; 18(11): 1075–84.
21. *Krupin T., Liebmam J.M., Greenfield D.S., et al.* A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. Am. J. Ophthalmol. 2011; 151(4): 671–81.
22. *Rahman M.L., Bunce C., Healey P.R., et al.* Commingling analyses of central corneal thickness and adjusted intraocular pressure in an older Australian population. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51(5): 2512–8.
23. *Neroev V.V., Khanjian A.T., Zaitseva O.V.* New potentialities in measurement of corneal biomechanical properties and IOP. Glaucoma. 2006; 1: 51–7 (in Russian).
24. *Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A.* The study of the effect of the corneal biomechanical properties on the intraocular pressure measurement. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2009; 29(4): 30–3 (in Russian).
25. *Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A.* Corneal biomechanics: clinical importance, evaluation, possibilities of sistemization of examination approaches. Vestnik Oftalmologii. 2010; 126(6): 3–7 (in Russian).
26. *Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A.* Investigation of the biomechanical properties of the cornea by bidirectional applanation: new approaches to interpreting the results. Vestnik Oftalmologii. 2008; 124(5): 14–6 (in Russian).
27. *Avetisov S.E., Novikov I.A., Bubnova I.A., et al.* Determination of corneal elasticity coefficient using the ORA database. Journal of Refractive Surgery. 2010; 26(7): 520–4.
28. *Avetisov S.E., Petrov S.Yu., Bubnova I.A., Antonov A.A., Avetisov K.S.* Impact of the central thickness of the cornea on the results of tonometry (a review of literature). Vestnik Oftalmologii. 2008; 124(5): 1–7 (in Russian).
29. *Cox J.A., Mollan S.P., Bankart J., Robinson R.* Efficacy of antiglaucoma fixed combination therapy versus unfixed components in reducing intraocular pressure: a systematic review. Br. J. Ophthalmol. 2008; 92(6): 729–34.
30. *Shoji T., Sato H., Mizukawa A., et al.* Hypotensive effect of latanoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in NTG patients: a randomized, multicenter, crossover clinical trial. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54(9): 6242–7.
31. *Erb C., Gast U., Schremmer D.* German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008; 246(11): 1593–601.
32. *Wan M.J, Daniel S., Kassam F., et al.* Survey of complementary and alternative medicine use in glaucoma patients. J. Glaucoma 2012; 21(2): 79–82.
33. *Pasquale L.R., Kang J.H.* Lifestyle, nutrition, and glaucoma. J. Glaucoma 2009; 18(6): 423–8.
34. *Nguyen C.T., Bui B.V., Sinclair A.J., Vingrys A.J.* Dietary omega 3 fatty acids decrease intraocular pressure with age by increasing aqueous outflow. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48(2): 756–62.
35. *Giaconi J.A., Yu F., Stone K.L., et al.* The association of consumption of fruits/vegetables with decreased risk of glaucoma among older African-American women in the study of osteoporotic fractures. Am. J. Ophthalmol. 2012; 154(4): 635–44.
36. *Renard J.P., Rouland J.F., Bron A., et al.* Nutritional, lifestyle and environmental factors in ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: an exploratory case-control study. Acta Ophthalmol. 2013; 91(6): 505–13.
37. *Phillips C.I., Gore S.M.* Ocular hypotensive effect of late pregnancy with and without high blood pressure. Br. J. Ophthalmol. 1985; 69(2): 117–9.
38. *Urtti A., Salminen L.* Minimizing systemic absorption of topically administered ophthalmic drugs. Surv. Ophthalmol. 1993; 37(6): 435–56.
39. FDA classification of drugs for teratogenic risk. Teratology Society Public Affairs Committee. Teratology 1994; 49(6): 446–7.
40. *Al-Shahwan S., Al-Torbak A.A., Turkmani S., et al.* Side-effect profile of brimonidine tartrate in children. Ophthalmology 2005; 112(12): 2143.
41. *Razeghinejad M.R., Tania Tai T.Y., Fudemberg S.J., Katz L.J.* Pregnancy and glaucoma. Surv. Ophthalmol. 2011; 56(4): 324–35.
42. *Park M.H., Moon J-l.* Selective Laser Trabeculoplasty in Fertile Women with Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. J. Korean Ophthalmol. Soc. 2007; 48(11): 1494–9.
43. *Safran M.J., Robin A.L., Pollack I.P.* Argon laser trabeculoplasty in younger patients with primary open-angle glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1984; 97(3): 292–5.
44. *Wertheim M., Broadway D.C.* Cyclodiode laser therapy to control intraocular pressure during pregnancy. Br. J. Ophthalmol. 2002; 86(11): 1318–9.
45. *Rosen M.A.* Management of anesthesia for the pregnant surgical patient. Anesthesiology 1999; 91(4): 1159–63.
46. *Johnson S.M., Martinez M., Freedman S.* Management of glaucoma in pregnancy and lactation. Surv. Ophthalmol. 2001; 45(5): 449–54.
47. *Baltmr A., Duggan J., Nizari S., et al.* Neuroprotection in glaucoma – Is there a future role? Exp. Eye Res. 2010; 91(5): 554–66.
48. *Cordeiro M.F., Levin L.A.* Clinical evidence for neuroprotection in glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2011; 152(5): 715–6.
49. *Chrai S.S., Makoid M.C., Eriksen S.P., Robinson J.R.* Drop size and initial dosing frequency problems of topically applied ophthalmic drugs. J. Pharm. Sci. 1974; 63(3): 333–8.
50. *Korte J.M., Kaila T., Saari K.M.* Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2002; 240(6): 430–5.

Адрес для корреспонденции: 119021 Москва, Россолимо ул., 11а, б, ФГБУ «НИИ глазных болезней» РАМН
post@glaucomajournal.ru

Роль свободнорадикального окисления в патогенезе увеитов

Г.А. Бейшенова, Н.Б. Чеснокова

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

Описаны особенности глаза, обуславливающие повышенную уязвимость его тканевых структур к свободнорадикальному повреждению, усиление этих процессов при глазной патологии. Детально описана роль окислительного стресса в патогенезе увеита, его значение в развитии неконтролируемого усиления воспалительного процесса. Представлены основные подходы к лечению увеитов и данные литературы о применении антиоксидантов в терапии эндогенных увеитов.

Ключевые слова: увеит, свободнорадикальное окисление, свободные радикалы, активные формы кислорода, окислительный стресс, антиокислительная активность, антиоксиданты, супероксиддисмутаза.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 99–105

История открытия свободных радикалов (СР) и изучения их роли в биологических системах берет начало с 30-х годов прошлого века. Характерным признаком веществ, относящихся к классу СР, является наличие на внешней электронной оболочке атома или молекулы свободного неспаренного электрона, который обусловливает выраженную тенденцию вступать в химическую реакцию с целью достижения стабильности. Проведенные в 50–60-е годы исследования влияния радиации на живые организмы показали, что действие ионизирующих излучений реализуется через образование радикалов, возникающих при расщеплении молекул воды. Таким образом, стало ясно, что главным патогенетическим фактором лучевой болезни являются СР. В это же время группой химиков во главе с лауреатом Нобелевской премии Н.Н. Семёновым была разработана теория цепного радикального окисления органических молекул, которая оказалась применимой для окисления липидов в составе клеточных мембран [1]. Тогда же, объединив данные положения, Б.Н. Тарусов выдвинул концепцию о свободнорадикальной патологии, вызываемой усилением процессов свободнорадикального окисления (СРО), к которой в частности, относится лучевая болезнь [2]. Создатель Института биохимической физики РАН академик Н.М. Эмануэль впервые высказал предположение, что вызванные СР повреждения могут играть важную роль в возникновении и развитии злокачественных новообразований [3]. Если патогенетическая роль СР в живых организмах была выявлена и экспериментально доказана, то их положительные свойства открылись только в 1972–1973 годах [4], когда было установлено, что кислородные радикалы широко вовлечены в процессы неспецифической резистентности организма и иммунорегуляции.

В настоящее время известно более 8500 СР, которые образуются в организме в результате естественного метаболизма кислорода или как промежуточные продукты различных окислительно-восстановительных реакций. СР регулируют ключевые моменты трансдукции и важнейшие внутриклеточные процессы, включая фосфорилирование белков, передачу генетической информации, активацию факторов транскрипции ДНК и клеточной пролиферации. Установлена роль СР в регуляции тонуса сосудов, в микробицидном действии фагоцитов [5, 6]. Процессы образования различных факторов роста, синтез металлопротеинов и простагландинов также стимулируются повышенной продукцией СР [7, 8].

В условиях воспаления клетки продуцируют супероксид-анион, H_2O_2 и гипохлорит. Супероксид – это молекулярный кислород с неспаренным электроном на внешнем уровне. Супероксид может реагировать с молекулами воды с образованием более высоко активных веществ, таких как H_2O_2 и гидроксильный радикал. Перекись водорода образуется из супероксида в ходе реакции дисмутации с помощью супероксиддисмутазы (СОД). Затем она утилизируется в ходе других ферментативных реакций, ката-

© Г.А. Бейшенова, Н.Б. Чеснокова

лизируемых каталазой и глутатион-пероксидазой. В присутствии супероксидного радикала NO превращается в пероксинитрит ($ONOO^-$), обладающий довольно значительной окислительной способностью. Гипохлорит образуется в основном с помощью миелопероксидазы, которая катализирует окисление хлоридов в присутствии перекиси водорода. Главные источники гипохлорита – фагоцитирующие клетки. Гипохлорит может быстро реагировать с аминами, аминокислотами, сульфгидрильными группами, тиоловыми эфирами, ароматическими соединениями и другими молекулами, имеющими ненасыщенные связи. Гипохлорит может реагировать с другими метаболитами кислорода, образующимися под действием перекиси водорода, с образованием гидроксильного радикала. Гидроксильный радикал (OH^-) является очень сильным окислителем. Первоначально он образуется в результате взаимодействия супероксида и H_2O_2 в присутствии ионов железа в качестве катализатора. Гидроксильные радикалы легко реагируют с органическими и неорганическими молекулами и поэтому чрезвычайно опасны для тканей глаза. Гидроксильный радикал может взаимодействовать с липидами мембран и образовывать потенциально опасные органические свободные радикалы, такие как липидный альдегид.

В норме процессы образования СР и СРО строго регулируются системой антиоксидантной защиты. Антиоксиданты (АО) – это полифункциональные соединения, которые в зависимости от механизма действия подразделяются на антирадикальные ингибиторы, взаимодействующие с органическими радикалами; антиокислители, разрушающие перекиси; хелаторы, связывающие катализаторы окисления (ионы металлов); тушители, инактивирующие возбужденное состояние молекул [9].

Система антиоксидантной защиты организма включает ферментные и неферментные АО. К числу ферментных АО относятся СОД, каталаза, глутатионзависимые пероксидазы и трансферазы. СОД, каталаза и глутатион-пероксидаза играют важную роль в защите мембран от СРО [10, 11]. К числу неферментных антиокислительных систем организма относятся витамины (E, C, A, K, PP, B_6), флавоноиды, каротиноиды, убихинон, SH-содержащие соединения, хелаторы ионов переменной валентности [12]. В зависимости от источника образования и путей поступления в организм АО подразделяются на экзогенные (поступающие с пищей) и эндогенные (синтезирующиеся в организме). АО делятся на жирорастворимые (α-токоферол, витамины A и K, стерины, убихинон) и на водорастворимые (витамины C, B_6, PP, серотонин, SH-содержащие соединения). Жирорастворимые АО располагаются в основном субстрате воздействия СР – биологических мембранах и липопротеинах крови, где их главной мишенью являются полиненасыщенные жирные кислоты. В последние годы установлено, что большое значение имеет не только содержание АО в организме, но и соотношение водорастворимых и жирорастворимых АО [13]. Ряд авторов полагают, что некоторые продукты естественного метаболизма, в частности оксид азота (NO), обладают свойствами как про-, так и антиоксидантов [14]. К хелаторам ионов металлов, препятствующим развитию СРО, относятся ферритин, трансферрин, гемосидерин, которые связывают ионы железа, а также церулоплазмин и металлотионеины, соединяющиеся с ионами тяжелых металлов.

Для описания дисбаланса в системе СР и антиоксидантной защиты в последние годы стали применять термин «окислительный стресс», отражающий преобладание процессов СРО в организме [15]. В настоящее время роль СРО доказана в патогенезе более чем 100 заболеваний и патологических состояний, многие из которых связаны с неблагоприятным воздействием окружающей среды или строго ассоциируются с возрастом.

Анатомо-физиологические особенности глаза обусловливают повышенную по сравнению с другими органами уязвимость его тканевых структур к повреждению. Высокая вероятность свободнорадикального повреждения тканей глаза обусловливается несколькими причинами. Во-первых, ткани глаза постоянно подвергаются действию света, что приводит к фотоинициированию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и последующей агрегации внутриклеточных компонентов, которая нарушает прозрачность глазных структур. Во-вторых, липиды, входящие в состав внутриглазных тканей, по своему составу являются чрезвычайно легко окисляемым субстратом ПОЛ. Так, в мембранных структурах сетчатки более половины фосфолипидов содержат полиеновые остатки жирных кислот, восприимчивые к атаке активированными кислородными метаболитами. Более того, фоторецепторы насыщены митохондриями, в которых проходит постоянное потребление кислорода, сопровождающееся образованием активных форм кислорода (АФК), что делает их еще более уязвимыми в отношении окислительного стресса.

Практически нет такой офтальмологической патологии, при которой не было бы установлено усиления свободнорадикальных процессов. Известно, что развитие многих глазных заболеваний – возрастной макулярной дегенерации [16], глаукомы [17], катаракты [18], псевдоэксфолиативного синдрома [19], внутриглазных кровоизлияний при травме глаза [20] – также связано с процессами СРО. Интенсификация ПОЛ считается важным фактором повреждения тканевых структур глаза и нарушения их функций при окклюзии центральной вены сетчатки [21], ожоговой болезни [22] и диабетической ретинопатии [23, 24]. По мнению ряда авторов, для многих глазных болезней характерна активация ПОЛ на уровне всего организма [25].

Термином увеит объединены полиэтиологические воспалительные заболевания сосудистого тракта глаза с различной локализацией процесса и характером течения. Пациенты с увеитами и их осложнениями составляют от 5 до 18 % больных глазных стационаров. При тяжелых формах заболевания слепота на оба глаза развивается в 10–15 %, а инвалидность по зрению составляет около 30 % [26].

Этиологические и патогенетические факторы увеитов многообразны и до конца не изучены. Выделяют инфекционные увеиты, которые могут быть вызваны различными вирусами (например, группы герпеса), микробами (например, микобактериями туберкулеза, паразитами (например, токсоплазмой, токсокарой). Нередко увеиты ассоциированы с системными заболеваниями (например, с ювенильным идиопатическим артритом, саркаидозом, болезнью Бехчета), а также могут иметь характер аутоиммунного процесса с изолированныи поражением глаза (например, симпатическая офтальмия) [27, 28].

Кроме того, в клинике описано много случаев, когда не было установлено причин воспаления (идиопатические увеиты).

Увеальный тракт снабжает кровью практически все внутриглазные структуры, и выступает как проводник воспалительных клеток (гранулоцитов, макрофагов, лимфоцитов) внутрь глаза. Поэтому увеальный тракт вовлекается во многие внутриглазные воспалительные процессы, независимо от того какие ткани и клетки являются истинной мишенью патологического процесса. Клинически выраженной воспалительной реакции предшествует инфильтрация воспалительными клетками радужки, цилиарного тела или хориоидеи [29]. Среди инфильтрирующих клеток, одними из первых в ткани глаза проникают полиморфоядерные лейкоциты (ПЯЛ). Эти клетки, предназначенные для уничтожения микроорганизмов, вырабатывают АФК за счет деятельности NADPH-оксидазы, использующей NADPH в качестве донора электрона. Повышенное содержание АФК запускает экспрессию адгезивных молекул, которые способствуют адгезии и инфильтрации тканей лейкоцитами. Выявлено, что уровень функциональной активности ПЯЛ у больных увеитом достоверно отражает остроту воспаления в тканях глаза. Вместе с исчезновением или уменьшением клинических показателей воспаления нормализуется функциональная активность ПЯЛ. Повышенный уровень функциональной активности ПЯЛ указывает на неполное излечение, что подтверждается последующим рецидивом увеита [30]. Базофилы и тучные клетки также продуцируют вазоактивные и хемотаксические медиаторы и играют важную роль в развитии ряда экспериментальных увеитов [31]. В условиях воспаления, независимо от этиологии заболевания основными источниками окислителей, помимо ПЯЛ, являются и макрофаги, проникающие в глаз вследствии нарушения целостности гемоофтальмического барьера [32]. Они способны секретировать множество цитокинов и медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и др.).

Изучение аутоиммунного увеита на экспериментальных моделях показало наличие гидроперекисей жирных кислот, которые образуются главным образом в результате ПОЛ мембран, в сетчатке и хориоидее. Образовавшиеся гидроперекиси лавинообразно усиливают процесс ПОЛ, продукты которого, особенно низкомолекулярные альдегиды, такие как 4-Hydroxynonenal (HNE), являются токсичными. Кроме того, известно, что гидроперекиси жирных кислот являются хемоаттрактантами для ПЯЛ [33].

Говоря о роли свободнорадикальных реакций в патогенезе увеитов, нельзя не упомянуть о нарушениях, возникающих в иммунной системе. В многочисленных работах показано, что при развитии воспалительного процесса, независимо от этиологии и формы заболевания, происходит нарушение иммунологических процессов, опосредованных цитокинами и хемокинами. Так, в водянистой влаге и увеальном тракте происходит нарушение баланса активности цитокинов, таких как TNF-α и IL-6, и хемокинов, таких как MCP-1 и MIP-1 [29]. Цитокины и хемокины стимулируют внутриклеточную продукцию АФК в реакциях дыхательной цепи митохондрий, реакциях превращения арахидоновой кислоты с участием циклооксигеназы-2, а также работы мембраносвязанной NADP-оксидазы. Повышенная продукция АФК в клетках вызывает окислительно-восстановительный дисбаланс, что изменяет активность редокс-чувствительных транскрипционных факторов, таких как NF-kB и AP-1 [34]. Их активация играет ключевую роль в воспалении, так как активируется транскрипция генов, кодирующих маркеры воспаления [35]. Этот механизм связан с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов и ферментов индуцибельной NO синтазы (iNOS) и циклооксигеназы-2, и следовательно увеличении продукции NO и простагландина E2. Эти локальные молекулы-посредники в свою очередь вызывают увеличение продукции АФК [28]. Повышенная продукция АФК еще больше усиливает иммунологические нарушения. Таким образом, запускается порочный круг, приводящий к неконтролируемому усилению воспалительного процесса.

При увеите обнаружена высокая степень корреляции между выраженностью воспаления и окислительным стрессом. За счет активной генерации АФК и выраженной активации ПОЛ происходит повреждение разнообразных молекул-мишеней, в том числе, липидов мембран, нарушается нормальный тканевой гомеостаз [36]. В слезной жидкости более значительное повышение концентрации продуктов ПОЛ наблюдается в остром периоде воспаления, хотя и при вятотекущем увеите, а особенно при его обострении, отмечается активация ПОЛ [37]. Во многих исследованиях при экспериментальном увеите подтверждалось

наличие продуктов ПОЛ в тканях глаза, в том числе сетчатке и водянистой влаге [38, 39]. Окислительный стресс является важнейшим фактором, запускающим повреждение сетчатки и развитие воспаления при экспериментальном аутоиммунном увеите, результате таких процессов, как повреждение митохондриальной ДНК, усиление экспрессии индуцибельной NO-синтазы в митохондриях фоторецепторов, нитрование пероксинитритом митохондриальных белков фоторецепторов на ранних стадиях заболевания [40]. В условиях нарастающего окислительного стресса также активируется множество протеолитических ферментов, в том числе металлопротеаз, которые вызывают изменения структуры внутриклеточных и внеклеточных белков, как структурных, так и функциональных (ферментов, гормонов и др.), структуры ДНК [41]. При развитии увеита усиление СРО происходит не только во влаге передней камеры и тканях глаза, но и в слезной жидкости, и в сыворотке крови [42].

Экспериментально доказано, что основная роль в развитии осложнений увеита (катаракта, глаукома, дегенерация сетчатки) принадлежит активации СРО и накоплению СР [43]. В эксперименте также установлено, что применение веществ, связывающих ионы металлов, значительно уменьшает тяжесть воспалительного процесса [44].

В патогенезе эндогенных увеитов доказана важная роль антиоксидантной системы. При увеите возникают значительные сдвиги показателей антиоксидантной системы, происходит истощение эндогенных запасов АО. Выявлена корреляция между стадией увеита и состоянием локальных и системных антиоксидантных резервов [45, 46]. Выявлено, что для прогноза течения увеита имеет значение соотношение антиоксидантной активности (АОА) слезной жидкости и сыворотки крови. Низкое значение этого соотношения в фазе начальной ремиссии указывает на истощение локальной антиокислительной системы, что повышает риск обострения увеита. Изменения АОА в слезной жидкости отражают функционирование локальной антиокислительной системы, в то время как изменения АОА сыворотки крови указывают на системные нарушения и требуют системной антиоксидантной терапии [47].

Одними из наиболее применяемых и доступных методов исследования системы СР и антиоксидантной защиты при увеитах являются исследование антиокислительной активности слезной жидкости в отношении гидроксильных радикалов (АОА-ОН-) и супероксид-анион радикала (АОА-О2-) по параметрам кинетики хемилюминесценции в модельной системе гемоглобин-H_2O_2-люминол [48], а также определение эндогенного уровня ТБК-активных продуктов (малонового диальдегида) липидной пероксидации в сыворотке крови [49].

В настоящее время сформировалось несколько подходов к лечению увеитов: консервативная терапия с использованием этиотропных препаратов, кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, иммунодепрессантов и иммуномодуляторов, хирургическая коррекция осложнений и экстракорпоральная терапия (гемосорбция, плазмаферез, квантовая аутогемотерапия), относящаяся к дополнительным методам лечения. К сожалению, кортикостероиды и другие лекарственные вещества, используемые для подавления активности иммунной системы с целью контроля воспалительного процесса, могут привести к тяжелым осложнениям, снижая качество жизни пациентов. Поэтому поиск новых неспецифических противовоспалительных средств лечения увеитов относится к числу актуальных проблем офтальмологии во всем мире.

В литературе имеются сведения о применении антиоксидантов в терапии эндогенных увеитов. М.Р. Гусева в 1996 г. изучала активацию процессов ПОЛ при эндогенных увеитах у детей и впервые исследовала антиоксидантную активность 52 фармацевтических препаратов, применяемых для лечения заболеваний глаз. Выявлена высокая антиокислительная активность 18 из них (дицинон, пипольфен и др.) [30].

M. Yamada и соавт. в 1986 г. изучили возможность применения СОД при S-антигенассоциированном аутоиммунном увеаретините у морских свинок. Если в начале заболевания животные получали лечение СОД, количество воспалительных клеток во влаге передней камеры было достоверно ниже, чем у нелеченных. Подобный протективный эффект СОД также наблюдали при увеите, индуцированном бычим сывороточным альбумином у кроликов [50]. Y. Kozak и соавт. в 1989 г. также выявили противоспалительный эффект антиоксидантных ферментов СОД и глутатион-пероксидазы при тяжелом аллергическом экспериментальном увеите, вызванном S-антигеном у крыс [51]. S. Hu и соавт. в 1993 г. изучали эффект применения СОД при экспериментальном аллергическом увеите, вызванном инъекцией бычего сывороточного альбумина в стекловидное тело морских свинок. По данным патогистологического исследования, у животных, леченых СОД, инфильтрация воспалительными клетками и экссудация в переднюю камеру глазу была значительно меньше, по сравнению с нелеченными животными. Это позволяет предположить, что СОД, которая способна утилизировать супероксид-анион-радикал, может снижать воспалительную реакцию при увеите [52].

Таким образом, окислительный стресс является важнейшим фактором, запускающим повреждение тканей глаза и развитие воспаления при увеите. Имеется высокая степень корреляции между окислительным стрессом и выраженностью клинических показателей воспаления внутриглазных структур. При увеите происходит истощение эндогенных запасов антиоксидантов, поэтому включение антиоксидантных препаратов в комплексную терапию увеитов может позволить в значительной степени повысить эффективность лечения.

Литература

1. *Семёнов Н.Н.* Сталинский вклад в успехи советской химии. Вестник Академии Медицинских Наук СССР. 1950; 1: 81–3.
2. *Тарусов Б.Н.* Физико-химические механизмы биологического действия ионизирующих излучений. Успехи современной биологии. 1957; 44(2): 171–85.
3. *Эмануэль Н.М., Липчина Л.П.* Лейкоз у мышей и особенности его развития при воздействии ингибиторов цепных окислительных процессов. Доклады АН СССР. 1958; 121(1): 141–4.
4. *Babior B.M., Kipnes R.S., Carnutte J.T.* Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent. J. Clin. Invest. 1973; 52: 741–4.
5. *Маянский А.Н., Маянский Д.Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск; 1989.
6. *Lock R., Dahlgren C.* Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. Immunol. 1998; 96(3): 299–306.
7. *Barcellos-Hoff M.H., Dix T.A.* Effects of nitric oxide on the production of transforming growth factor beta-1 by tumor cells. Molec. Endocrinol. 1996; 10(9): 1077–83.
8. *Cejkova J., Lojda Z.* The damaging effect of UV rays below 320 nm on the rabbit anterior eye segment. II. Enzyme histochemical changes and plasmin activity after prolonged irradiation. Acta Histochem. 1995; 97(2): 183–8.
9. *Журавлев А.И.* Биоантиокислители в регуляции метаболизма. Москва; 1982.
10. *Логунов Н.А.* Патогенетическое обоснование применения антиоксидантов в терапии центральной хориоретинальной дегенерации. Афтореф. дис. ...канд. мед. наук. Чита; 2002.
11. *McElroy M.C., Postle A.D., Kelly F.J.* Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities of lung and liver during human development. Biochim. Biophys. Acta. 1992; 111(2): 153–8.
12. *Torel J., Gillard J., Gillard P.* Phytochemistry. 1986; 25(4): 383–5.
13. *Congdon N.G.* Prevention strategies for age related cataract: present limitations and future possibilities. Br. J. Ophthalmol. 2001; 85(5): 516–20.
14. *Fujita T.* Formation and removal of reactive oxygen species, lipid peroxides and free radicals, and their biological effects. Yakugaku Zasshi. 2002; 122(3): 203–18.
15. *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б.* Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. Москва: МАИК «Наука/ Интерпериодика»; 2001.
16. *Cai J., Nelson K.C., Sternberg P.Jr., et al.* Prog. Retin. Eye Res. 2000; 19(2): 205–21.
17. *Зиангирова Г.Г., Антонова О.В.* Перекисное окисление липидов в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмол. 2003; 4: 54–5.
18. *Garner B., Davies V.J., Truscott R.J.W.* Formation of Hydroxyl Radicals in the Human Lens is Related to the Severity of Nuclear Cataract. Exp. Eye Res. 2000; 70: 81–8.
19. *Koliakos G.G., Konstas A., Schlotzer-Schrehardt U., et al.* 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87(3): 353–6.
20. *Ромащенко А.Д., Гундорова Р.А., Касавина Б.С. и др.* Роль перекисного окисления липидов в патогенезе развития травматического гемофтальма. Вестник офтальмологии. 1981; 2: 51–3.
21. *Махмутова Т.И.* Оценка иммунных и биохимических факторов в патогенезе тромбозов ретинальных вен и эффективность эндоваскулярной лазерной терапии. Афтореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 1995.
22. *Гулидова О.В, Любицкий О.Б., Клебанов Г.И., Чеснокова Н.Б.* Изменение антиокислительной активности слезной жидкости при экспериментальной ожоговой болезни глаз. Бюлл. экспер. биол. и медицины. 1999; 128(11): 571–4.
23. *Гаджиев оглы Р.В.* Влияние некоторых интраокулярных факторов и перекисного окисления липидов на течение диабетической ретинопатии. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. Москва; 1992.
24. *Булатова О.С., Кондратьев Я.Ю., Миленькая Т.М. и др.* Окислительный стресс: клинико-метаболические показатели и полиморфный маркер гена каталазы при развитии ретинопатии у больных сахарным диабетом II типа. Клин. эндокринол. 1999; 45(4): 3–7.
25. *Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Макашова Н.В., Гусева М.Р.* Антиоксидантная активность гистохрома и некоторых лекарственных препаратов, применяемых в офтальмологии. Вестник офтальмологии. 1999; 4: 22–4.
26. *Катаргина Л.А., Хватова А.В.* Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина; 2000.
27. *Зайцева Н.С.* Итоги и перспективы развития иммунологических исследований в офтальмологии. Актуальные вопросы офтальмологии. 1995; 189–217.
28. *Yadav U.C., Kalariya N.M., Ramana K.V.* Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications. Curr Med. Chem. 2011; 18(6): 931–42.
29. *Rosenbaum J.T., McDevitt H.O., Guss R.B., Egbert P.R.* Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. Nature. 1980; 286: 611–3.
30. *Гусева М.Р.* Диагностика и патогенетическая терапия увеитов у детей. Афтореф. дис. ...докт. мед. наук Москва; 1996.
31. *Forrester J.* Uveitis. Pathogenesis. Lancet. 1991; 338: 1498–501.
32 *Rao N.A., Wu G.S., Pararajasegaram G.* Mechanism of tissue injury in uveitis. Reg. Immunol. 1994; 6: 95–100.
33. *Wu G.S., Lee T.D., Moore R.E., Rao N.A.* Photoreceptor mitochondrial tyrosine nitration in experimental uveitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46: 2271–81.
34. *Srivastava S.K., Ramana K.V.* Focus on molecules: nuclear factor-kappaB. Exp. Eye Res. 2009; 88: 2–3.
35. *Guha M., Mackman N.* LPS induction of gene expression in human monocytes. Cell Signal. 2001; 13: 85–94.
36. *Nagata M.* Inflammatory cells and oxygen radicals. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. 2005; 4: 503–4.
37. *Камилов Ф.Х., Виньков Г.А., Орлова Н.С.* Активность перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов в слезной жидкости при посттравматическом увеите. Клинико-лабораторная диагностика. 1999; 7: 7–9.
38. *Satici A., Guzey M., Gurler B., Vural H., Gurkan T.* Malondialdehyde and antioxidant enzyme levels in the aqueous humor of rabbits in endotoxin-induced uveitis. Eur. J. Ophthalmol. 2003; 9(10): 779–83.
39. *Бабенкова И.В.* Роль функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов крови и перекисного окисления липидов в патогенезе увеита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1991.
40. *Saraswathy S., Rao N.A.* Photoreceptor mitochondrial oxidative stress in experimental autoimmune uveitis. Ophthalmic. Rec. 2008; 40: 160–4
41. *Rao N.A., Wu G.S.* Free radical mediated photoreceptor damage in uveitis. Prog. Retin. Eye Res. 2000; 19: 41–68.
42. *Кравчук Е.А.* Роль свободнорадикального окисления в патогенезе заболеваний глаз. Вестн. офтальмол. 2004; 5: 48–51.
43. *Югай М.Т.* Роль свободнорадикального окисления в патогенезе увеальной катаракты (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара; 1996.
44. *Rao N.A., Romero J.L., Fernandez M.A, Sevanian A., Marak J.E.* Effect of iron chelation on on severity of ocular inflammation in an animal mode. Arch. Ophthalmol. 1988; 104(11): 1369–71.
45. *Бабенкова И.В., Комаров О.С., Теселкин Ю.О., Макашова Н.В.* Принципы оценки состояния свободнорадикальных процессов в офтальмопатологии и эффективность антиоксидантной терапии. Вестник РГМУ. 2005; 2(41): 46–9.
46. *Комаров О.С., Бабенкова И.В., Терентьев А.А.* Эффективность применения антиоксидантов при экспериментальном увеите. Вестн. РГМУ. 2006; 3 (50): 66–71.
47. *Катаргина Л.А., Сидорова Т.В., Чеснокова Н.Б., Кузнецова Т.П.* Клиническое значение антиокислительной активности сыворотки крови и слезной жидкости при эндогенных увеитах у детей. Вестник офтальмологии. 2003; 2: 20–1.
48. *Гулидова О.В, Любицкий О.Б., Клебанов Г.И. и др.* Изменение антиокислительной активности слезной жидкости при экспериментальной ожоговой болезни глаз. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999; 128(11): 571–4.
49. *Андреева Л.И., Кожемякин, Кишкун А.А.* Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лабораторное дело. 1988; 11: 41–3.
50. *Yamada M., Shich H., Yuasa T., Tanouchi Y., Mimura Y.* Superoxide in ocular inflammation: human and experimental uveitis. J. Free Radic. Biol. Med. 1986; 2(2): 111–7.
51. *Kozak Y., Nordman J.P., Faure J.P., Rao N.A., Marak G.E.* Effect of antioxidant enzymes on experimental uveitis in rats. Ophthalmic. Res. 1989; 21(3): 230–4.
52. *Hu S., Li S., Pan S., Xie C., Huang X., Mao W.* Effect os superoxide dismutase on experimental allergic uveitis. Yan Ke Xue Bao. 1993; 9(2): 103–5.

The role of free radical oxidation in the pathogenesis of uveities

G.A. Beyshenova, N.B. Chesnokova

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
tagaeva08@yandex.ru

The review represents the data from Russian and foreign literature on free-radical oxidation under normal and pathological conditions. Specific properties of the eye are described that determine high vulnerability of eye tissues to free-radical oxidation and its increase in eye pathology. The role of oxidative stress in the pathogenesis of uveitis and its impact for uncontrolled increase of inflammatory processes is emphasized. The basic principles of uveitis therapy and literary data on antioxidant therapy of endogenous uveites are presented.

Keywords: uveitis, free-radical oxidation, free radicals, active oxygen species, oxidative stress, antioxidant activity, antioxidants, superoxide dismutase.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2:99–105

References

1. *Semenov N.N.* Stalin's contribution to the progress of Soviet chemistry. Vestnik Akademii Meditsinskikh. Nauk SSSR. 1950; 1: 81–3 (in Russian).
2. *Tarusov B.N.* Physiochemical mechanisms of biological effect of radioactive radiations. Success of modern biology. 1957; 44(2): 171–85 (in Russian).
3. *Emanuel N.M., Lipchina L.P.* Leukosis in mice and characteristics of its development by the effect of chain oxidative processes inhibitors. Reports of SU Academy of Sciences. 1958; 121(1): 141–4 (in Russian).
4. *Babior B.M., Kipnes R.S., Carnutte J.T.* Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent. J. Clin. Invest. 1973; 52: 741–4.
5. *Mayansky A.N., Mayansky D.N.* Sketches on neutrophil and macrophage. Novosibirsk; 1989 (in Russian).
6. *Lock R., Dahlgren C.* Acta Pathol. Microbiol. Scand. Sect. Immunol. 1998; 96(3): 299–306.
7. *Barcellos-Hoff M.H., Dix T.A.* Effects of nitric oxide on the production of transforming growth factor beta-1 by tumor cells. Molec. Endocrinol. 1996; 10(9): 1077–83.
8. *Cejkova J., Lojda Z.* The damaging effect of UV rays below 320 nm on the rabbit anterior eye segment. II. Enzyme histochemical changes and plasmin activity after prolonged irradiation. Acta Histochem. 1995; 97(2): 183-8.
9. *Zhuravlev A.I.* Bioantioxidants in regulation of metabolism in normal and pathologic conditions. Moscow; 1982 (in Russian).
10. *Logunov N.A.* Patogenetic basis for the use of antioxidants in the central choroid degeneration therapy: Candidate of medical sciences. Chita; 2002 (in Russian).
11. *McElroy M.C., Postle A.D., Kelly F.J.* Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities of lung and liver during human development. Biochim. Biophys. Acta. 1992; 111(2): 153–8.
12. *Torel J., Gillard J., Gillard P.* Phytochemistry. 1986; 25(4): 383–5.
13. *Congdon N.G.* Prevention strategies for age related cataract: present limitations and future possibilities. Br. J. Ophthalmol. 2001; 85(5): 516–20.
14. *Fujita T.* Formation and removal of reactive oxygen species, lipid peroxides and free radicals, and their biological effects. Yakugaku Zasshi. 2002; 122(3): 203–18.
15. *Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshchikova E.B.* Oxidative stress: biochemical and pathophysiological aspects. Moscow: MAIK Science/ Interperiodica; 2001 (in Russian).
16. *Cai J., Nelson K.C., Sternberg P.Jr., et al.* Prog. Retin. Eye Res. 2000; 19(2): 205–21.
17. *Ziangirova G.G., Antonova O.V.* Lipid peroxidation in the pathogenesis of prima-ry open-angle glaucoma. Vestnik oftalmologii. 2003; 4: 54–5 (in Russian).
18. *Garner B., Davies V.J., Truscott R.J.W.* Formation of Hydroxyl Radicals in the Human Lens is Related to the Severity of Nuclear Cataract. Exp. Eye Res. 2000; 70: 81–8.
19. *Koliakos G.G., Konstas A., Schlotzer-Schrehardt U., Hollo G., Katsimbris I. E., Georgiadis N., Ritch R.* 8-Isoprostaglandin F2a and ascorbic acid concentration in the aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87(3): 353–6.
20. *Romashchenko A.D., Gundorova R.A., Kasavina B.S., et al.* Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of traumatic haemophthalm. Vestnik oftalmologii. 1981; 2: 51–3 (in Russian).
21. *Makhmutova T.I.* Estimation of immune and biochemical factors in the pathogenesis of retinal vein trombosis and effectiveness of endovascular laser therapy: candidate of medical sciences. Moscow; 1995 (in Russian).
22. *Gulidova O.V., Lubitsky O.B., Klebanov G.I., Chesnokova N.B.* Changes of antioxidant activiry in tears in experimental eye burns. Bulleten' experimental'noy biologii i mediciny. 1999; 128(11): 571–4. (in Russian).
23. *Gadzhiev ogly R.B.* Influence of some intraocular factors and lipid peroxidation upon the clinical course of diabetic retonopathy: candidate of medical sciences. Moscow; 1992 (in Russian).
24. *Bulatova O.S., Kondratjev Y.U., Milenkaya T.M., et al.* Oxidative stress: clinical-methabolic parameters and polymorph marker of catalase gene in the development of retonopathy in patients with II type diabetes. Clin. Endocrinol. 1999; 45(4): 3–7 (in Russian).
25. *Babenkova I.V., Teselkin Yu.O., Makashova N.V., Guseva M.R.* Antioxidative activity of histochrome and some other drugs used in ophthalmology. Vestnik oftalmologii. 1999; 4: 22–4 (in Russian).
26. *Katargina L.A., Khvatova A.V.* Endogenous uveitis in children and adolescents. Moscow: Meditsina; 2000 (in Russian).
27. *Zaitseva N.S.* Results and prospectives of the development of immunological testing in ophthalmology. Actual methods of ophthalmology. 1995; 189–217 (in Russian).
28. *Yadav U.C., Kalariya N.M., Ramana K.V.* Emerging role of antioxidants in the protection of uveitis complications. Curr Med. Chem. 2011; 18(6): 931–42.
29. *Rosenbaum J.T., McDevitt H.O., Guss R.B., Egbert P.R.* Endotoxin-induced uveitis in rats as a model for human disease. Nature. 1980; 286: 611–3.
30. *Guseva M.R.* Diagnostic and patogenetic therapy of uveitis in children: doctor of medical sciences. Moscow, 1996 (in Russian).
31. *Forrester J.* Uveitis. Pathogenesis. Lancet. 1991; 338: 1498–501.
32. *Rao N.A., Wu G.S., Pararajasegaram G.* Mechanism of tissue injury in uveitis. Reg. Immunol. 1994; 6: 95–100.
33. *Wu G.S., Lee T.D., Moore R.E., Rao N.A.* Photoreceptor mitochondrial tyrosine nitration in experimental uveitis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46: 2271–81.
34. *Srivastava S.K., Ramana K.V.* Focus on molecules: nuclear factor-kappaB. Exp. Eye Res. 2009; 88: 2–3.
35. *Guha M., Mackman N.* LPS induction of gene expression in human monocytes. Cell Signal. 2001; 13: 85–94.
36. *Nagata M.* Inflammatory cells and oxygen radicals. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. 2005; 4: 503–4.
37. *Kamilov F.H., Vin'kova G.A., Orlova N.S.* Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in tear fluid in posttraumatic uveitis. Kliniko-laboratornaya diagnostika. 1999; 7: 7–9 (in Russian).
38. *Satici A., Guzey M., Gurler B., Vural H., Gurkan T.* Malondialdehyde

and antioxidant enzyme levels in the aqueous humor of rabbits in endotoxin-induced uveitis. Eur. J. Ophthalmol. 2003; 9(10): 779–83.
39. *Babenkova I.V.* Role of functional activity of blood polymorph-nuclear leucocytes and lipid peroxidation in pathogenesis of uveitis: candidate of medical sciences. Moscow; 1991 (in Russian).
40. *Saraswathy S., Rao N.A.* Photoreceptor mitochondrial oxidative stress in experimental autoimmune uveitis. Ophthalmic. Rec. 2008; 40: 160–4.
41. *Rao N.A., Wu G.S.* Free radical mediated photoreceptor damage in uveitis. Prog. Retin. Eye Res. 2000; 19: 41–68.
42. *Kravchuk E.A.* Role of free-radical oxidation in the pathogenesis of eye diseases. Vestnik oftalmologii. 2004; 5: 48–51 (in Russian).
43. *Yugay M.T.* Role of free-radical oxidation in the pathogenesis of uveal cataract (experimental and clinical study): candidate of medical sciences. Samara; 1996 (in Russian).
44. *Rao N.A., Romero J.L., Fernandez M.A, Sevanian A., Marak J.E.* Effect of iron chelation on on severity of ocular inflammation in an animal mode. Arch. Ophthalmol. 1988; 104(11): 1369–71.
45. *Babenkova I.V., Komarov. O.S., Teselkin Yu.O., Makashova N.V.* Principles of estimation of the free-radical processes rate in ophthalmic pathology and antioxidant therapy effectiveness. Vestnik RGMU. 2005; 2(41): 46–9 (in Russian).
46. *Komarov O.S., Babenkova I.V., Terent'ev A.A.* Effectiveness of the antioxidants using in experimental uveitis. Vestnik RGMU. 2006; 3 (50): 66–71 (in Russian).
47. *Katargina L.A., Sidorova T.V., Chesnokova N.B., Kuznetsova T.P.* The clinical value of the antioxidative activity of blood serum and lacrimal fluid in endogenous uveitis in children. Vestnik oftalmologii. 2003; 2: 20–1 (in Russian).
48. *Gulidova O.V, Lubitsky O.B., Klebanov G.I., Chesnokova N.B.* Changes of antioxidant activity in tears in experimental eye burns. Bulleten' experimental'noy biologii i mediciny. 1999; 128(11): 571–4 (in Russian).
49. *Andreeva L.I., Kozhemyakin, Kishkun A.A.* Modification of the method of determination of lipid peroxides in thiobarbituric acid test. Laboratornoye delo. 1988; 11: 41–3 (in Russian).
50. *Yamada M., Shich H., Yuasa T., Tanouchi Y., Mimura Y.* Superoxide in ocular inflammation: human and experimental uveitis. J. Free Radic. Biol. Med. 1986; 2(2): 111–7.
51. *Kozak Y., Nordman J.P., Faure J.P., Rao N.A., Marak G.E.* Effect of antioxidant enzymes on experimental uveitis in rats. Ophthalmic. Res. 1989; 21(3): 230–4.
52. Hu S., Li S., Pan S., Xie C., Huang X., Mao W. Effect os superoxide dismutase on experimental allergic uveitis. Yan Ke Xue Bao. 1993; 9(2): 103–5.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
tagaeva08@yandex.ru

ЧТО ТАКОЕ ОЗУРДЕКС?
(дексаметазон 0,7 мг) имплантат для интравитреального введения

Длительное улучшение зрения после одной инъекции
[Haller 2010, Haller 2011, Lowder 2011]

Первая линия терапии для лечения макулярного отека вследствие окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей
[Coscas et al. 2011]

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4.
по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), по факсу: 8-800-250-98-26, по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

Озурдекс (дексаметазон 0,7 мг) имплантат для интравитреального введения – ЛП-001913, «Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд», Ирландия

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

RU/0596/2014

Озурдекс
(дексаметазон 0,7 мг) имплантат
для интравитреального введения

ALLERGAN
ophthalmology

Современные подходы к лечению прогрессирующей ретинопатии недоношенных

М.М. Бикбов, Г.Х. Зайнутдинова, А.С. Файзуллина

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» Академии наук Республики Башкортостан

Обзор посвящен анализу современных подходов к терапевтической помощи недоношенным детям с прогрессирующей ретинопатией. Представлены показания и противопоказания к лечению с применением различных методов, направленных на предотвращение прогрессирования этого заболевания.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, криотерапия, лазерная коагуляция сетчатки, антиангиогенные препараты.

Российский офтальмологический журнал 2015; 2: 106–112

На современном этапе в связи с улучшением выхаживания глубоко недоношенных младенцев и ростом их числа проблема ранней диагностики и лечения ретинопатии недоношенных (РН) становится все более актуальной [1]. Многочисленные исследования по изучению этиопатогенеза РН установили мультифакториальность происхождения этой офтальмопатологии [2].

Несмотря на множество причин, роль которых важна в развитии данной патологии глаза, основной считается недоношенность младенца. Проведенные исследования показали, что малый гестационный возраст и низкая масса тела при рождении считаются наиболее значимыми пусковыми механизмами возникновения РН [3].

Не исключается роль длительной искусственной вентиляции легких и оксигенотерапии, а также колебаний концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, правильное дозирование которого позволяет избежать развития гипо- и гипероксии в организме ребенка [2, 4]. Немаловажную роль играет сопутствующая патология, несомненно, отягощающая клиническое течение и лечение РН [5].

Распространенность данной офтальмопатологии в группе риска, к которой принято относить недоношенных детей с массой тела при рождении менее 2000 г и возрастом гестации менее 35 недель, по данным разных авторов, варьирует от 6,9 до 47,4 % [6, 7]. Установлено, что РН возникает чаще и протекает тяжелее у менее зрелых детей на момент рождения [3, 8].

В последние годы РН является наиболее частой причиной ранней инвалидизации детей по зрению. Инвалидность вследствие слепоты в результате перенесенной РН (по данным ВОЗ, 2007) наблюдается примерно у 60 человек на 10 млн детей в развитых, у 450 на 10 млн детей в развивающихся странах. Их число незначительно в странах с низким уровнем жизни, а соответственно, и показателем выживаемости недоношенных новорожденных [1].

Начальные стадии РН (I, II) в 70–80 % случаев могут самопроизвольно регрессировать с незначительными остаточными изменениями на глазном дне [9]. Однако в среднем в 20 % случаев наблюдается прогрессирование РН с развитием пороговой стадии, требующей незамедлительного проведения лечения для сохранения зрительных функций [10].

Коагуляция аваскулярной сетчатки является единственным доказанным и признанным методом профилактики прогрессирования РН и развития ее терминальных стадий [10]. Суть метода заключается в выключении из жизнедеятельности участков сетчатки, где вследствие гипоксии вырабатываются ангиогенные факторы, в частности VEGF, IGF и др., вызывающие пролиферативные процессы. Однако коагуляты на сетчатке, представляя собой зоны

 © М.М. Бикбов, Г.Х. Зайнутдинова, А.С. Файзуллина
ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» Академии наук Республики Башкортостан

локального ожога, а в дальнейшем — хориоретинального рубцевания, в отдаленном периоде могут привести к дистрофическим изменениям, сопровождающимся ограничением поля зрения, снижением остроты зрения, и стать причиной различных тяжелых осложнений, например вторичной отслойки сетчатки [11].

Одно из первых научных сообщений о результатах применения транссклеральной криокоагуляции аваскулярной части сетчатки у детей с РН в многоцентровом исследовании Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity (Cryo-ROP) было опубликовано в 1988 г. американскими офтальмологами [12]. Авторы исследования предложили ввести понятие «порог заболевания» в качестве показания для проведения данной процедуры. Криоаппликация считалась необходимой, когда РН достигала III стадии, т. е. ее клинические симптомы обнаруживались в пяти смежных или восьми суммарных часовых меридианах I или II зоны глазного дна с признаками «+» болезни.

Термином «плюс болезнь» по международной классификации предлагалось обозначать активность и прогрессирование процесса в сетчатке на I–III стадии РН, сопровождающиеся расширением и извитостью сосудов сетчатки в 2 и более квадрантах глазного дна, появлением артериовенозных аркад и кровоизлияний на ее периферии [13, 14].

По данным этого исследования, неблагоприятный исход РН в глазах, не подвергшихся криотерапии, отмечали почти в 2 раза чаще по сравнению с пролеченными глазами (43 и 21,8 % соответственно). Кроме того, было установлено, что после проведения криокоагуляции периферических отделов сетчатки у половины пациентов снижался риск развития ее отслойки [14, 15]. Однако анализ отдаленных исходов Cryo-ROP выявил снижение остроты зрения почти у половины детей. Причем структурно-функциональные результаты криотерапии в I зоне, соответствующей кольцу, радиус которого равен удвоенному расстоянию от диска зрительного нерва до макулы, были менее значительными, чем во II зоне, соответствующей кольцу, расположенному кнаружи от I зоны до назальной части зубчатой линии и проходящей через височную часть в экваториальной области [16].

На сегодняшний день одним из важных неонатальных факторов риска развития РН является кислородная терапия, проводимая у новорожденных младенцев с первых дней жизни. По мнению многих исследователей, наибольшее пагубное влияние оказывают колебания уровня кислородной сатурации (парциального давления кислорода от гипо- до гипероксии в сетчатке) [9]. Так, многочисленные экспериментальные исследования на новорожденных животных, имеющих такую особенность, как незавершенность васкуляризации сетчатки на момент рождения, показали развитие кислород-индуцированной ретинопатии на фоне чередования гипероксии и гипоксии в окружающей среде. При такой перемене условий жизни отмечалось торможение васкуляризации сетчатки и развитие патологической ретинальной неоваскуляризации и пролиферации, что обусловило поиск оптимальных режимов проведения кислородотерапии у недоношенных младенцев [17, 18].

Так, целью рандомизированного контролируемого STOP-ROP-исследования (Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity, 2000) было определение у недоношенных младенцев с предпороговой РН эффективности и безопасности дополнительной кислородной терапии для снижения риска прогрессирования заболевания и достижения пороговой стадии, требующей проведения коагуляции сетчатки. Было установлено, что прогрессирование РН до пороговых стадий происходило реже у младенцев с более высокой сатурацией кислорода в крови и без признаков «+» болезни в заднем полюсе глазного дна. Однако при этом повышался риск развития побочных явлений со стороны сердечно-легочной системы ребенка [19].

В настоящее время золотым стандартом лечения прогрессирующих форм РН остается лазерная коагуляция аваскулярных зон сетчатки, эффективность которой достаточно высока и, по данным разных авторов, составляет от 80 до 98 % [10, 20–22]. Показаниями к проведению лазерной коагуляции сетчатки у детей с РН являются пороговые стадии заболевания, задняя агрессивная форма, а также любое проявление болезни в I зоне глазного дна [23].

Лазерная коагуляция аваскулярной зоны сетчатки может проводиться транспупиллярно с использованием налобного бинокулярного офтальмоскопа или стационарной лазерной щелевой лампы с использованием контактной роговичной линзы и транссклерально — с помощью зонда [10].

Лазеры в офтальмологии классифицируют по типу активной среды, являющейся источником излучения, а также по длине волны и мощности излучения. Активной средой может быть газ, жидкость, твердое тело, разновидностью последнего являются полупроводники. Основой среды в газовых лазерах являются различные газы, их смеси и пары металлов. В научной литературе имеются данные о применении у детей с РН аргонового сине-зеленого лазера с длиной волны излучения 488–514 нм. Однако излучение аргонового лазера, хорошо абсорбируясь tunica vasculosa lentis, может приводить к такому осложнению, как помутнение хрусталика [24].

В последние годы для лечения детей с прогрессирующей РН успешно применяются диодные, или полупроводниковые лазеры, обладающие различной проникающей способностью [25, 26]. В частности, у детей с РН используют излучения с длиной волны 532 нм (зеленый) и 810 нм (инфракрасный), хорошо проходящие через оптические жидкостные среды глаза за счет низкого поглощения в воде [27].

Преимуществом зеленого лазера является меньшая мощность необходимого излучения по сравнению с инфракрасным (ИК), а также возможность контролирования процесса нанесения коагулятов вследствие их немедленного проявления, в отличие от коагулятов, нанесенных ИК-лазером, которые становятся видны только через 40–60 мин. [28]. С другой стороны, хорошее пропускание склерой ИК-излучения, сравнительно с зеленым, делает применение последнего более перспективным для транссклеральной (трансконъюнктивальной) коагуляции, что было показано в ряде научных исследований [10, 29].

Современные диодные лазеры могут работать в режиме одиночного импульсного и непрерывного нанесения коагулятов, в последнем случае затрачивается меньшее время на лечение [30]. Появление нового направления в лазерной практике — паттерной сканирующей лазеркоагуляции сетчатки, основанной на нанесении одновременно нескольких коагулятов в виде матричных паттернов, или шаблонов, позволило еще больше сократить длительность лазерного воздействия, а также подобрать оптимальные параметры лазерной энергии, снизить число осложнений и повысить эффективность и безопасность лечения [20].

Мультицентровое исследование Early Treatment of Retinopathy of Prematurity — ETROP, проведенное в 2000–2002 гг. учеными Национального института глаза (США), определило показания к раннему лазерному лечению детей с РН [31]. Авторами был разработан алгоритм диагностики РН, основанный на мониторировании клинической картины глазного дна, позволяющий выявлять детей с высоким риском развития данной патологии сетчатки, нуждающихся в проведении раннего лазерного лечения (группа детей с РН 1-го типа), и детей, подлежащих лишь тщательному динамическому мониторингу и проведению консервативной терапии (группа детей со 2-м типом РН).

Выделяют следующие типы РН (ETROP, 2000–2002 г.).

1-й тип РН

Зона I, любая стадия РН с «+» болезнью

Зона I, стадия 3 с и без «+» болезни

Зона II, стадия 2 или 3 с «+» болезнью

2-й тип РН

Зона I, стадия 1 или 2 без «+» болезни

Зона II, стадия 3 без «+» болезни.

Благодаря предложенной методике диагностики, скрининга и раннего лазерного лечения детей с высоким риском прогрессирования заболевания, неблагоприятные структурные результаты наблюдали только в 9,0 % случаев по сравнению с младенцами, которым проводили мониторинг и лечение обычным методом, — в 15,6 % [32].

Наиболее серьезные осложнения раннего лазерного лечения РН, по данным ETROP, проявлялись одышкой и брадикардией. Кроме того, у детей, подвергшихся лазеркоагуляции сетчатки в предпороговой стадии РН в более раннем постконцептуальном возрасте (в среднем 35,7 недели), также чаще возникали такие осложнения, как гифема, повышение внутриглазного давления, катаракта, кератопатия, чем у детей более зрелого возрастного периода, пролеченных в пороговой стадии заболевания [33].

Ряд ученых отмечают, что у детей, длительно находящихся на кислородной терапии, искусственной вентиляции легких, подвергавшихся гемотрансфузии, а также имеющих тяжелые сопутствующие соматические заболевания, такие как сепсис, респираторный дистресс-синдром, открытый артериальный проток, прогрессирование РН не удается остановить, несмотря на своевременное проведение лазерной коагуляции [34].

Офтальмологи, предпочитающие трансскле-ральный метод лазерной коагуляции сетчатки при прогрессирующей РН, считают его проще выполнимым технически и наиболее применимым у детей с ригидным зрачком и непрозрачными оптическими средами глаза. Кроме того, преимуществом данной методики лечения является проведение процедуры под местной анестезией, что актуально при тяжелом соматическом состоянии ребенка [10, 35].

При сравнении эффективности применения трансскле-ральной крио- и лазерной коагуляции сетчатки последней из них отдается предпочтение, так как после нанесения криокоагулятов наблюдается больше анатомических и функциональных осложнений со стороны глаза. Это показали проведенные сравнительные исследования рефракционных показателей в 2 группах детей с РН после крио- и лазеркоагуляции сетчатки со сроком наблюдения до 10 лет. В обеих группах выявлена миопия разных степеней, но более близорукими оказались младенцы, которым проводилась криокоагуляция сетчатки [36]. Кроме того, гистопатологическое исследование глаз, подвергшихся трансскле-ральной криокоагуляции сетчатки, выявило участки атрофии и глиоза в сетчатой и сосудистой оболочках, в том числе и в хориокапиллярном слое [37].

Отдельными исследователями позиционируется высокая эффективность комбинированного метода лечения с применением крио- и лазерных коагуляций сетчатки при пороговых стадиях и особенно при задней агрессивной форме РН [38].

Существуют различные подходы к нанесению лазеркоагулятов на сетчатку. Так, по мнению M. Banach и соавт., высокая эффективность лечения наблюдается при более плотном наложении коагулятов в виде сливных аппликаций [39]. Однако другие исследователи при накладывании как крио-, так и лазеркоагулятов в виде обширной сплошной аппликационной зоны отмечали повышение частоты таких осложнений, как зрачковый блок, синехии, гифема, кератопатия, закрытоугольная глаукома, атрофия

радужной оболочки, катаракта, гипотония глаза, уменьшение глубины передней камеры, повышение внутриглазного давления, что предположительно может быть связано с ишемией переднего сегмента глаза, возникающей в результате абляции длинных цилиарных артерий [40–43].

Имеются сообщения о положительном результате лечения младенцев с III стадией РН нанесением лазерных коагулятов не только на аваскулярную зону сетчатки, но и перед неоваскулярным хребтом, между кровеносными сосудами [44, 45].

R. Steinmetz и M. Uparkar предложили при пороговой стадии РН проводить лазеркоагуляцию по валу в дополнение к аваскулярной зоне сетчатки, что способствует более быстрому регрессу заболевания с незначительным числом послеоперационных осложнений [46, 47].

На протяжении многих лет учеными проводятся исследования по разработке консервативных методов лечения активных форм РН с помощью различных медикаментозных препаратов. Так, имеются данные о благоприятном влиянии д-пеницилинамина, дексаметазона, а также антиоксидантов (эрисод, гистохром и др.) на течение РН. Однако достоверных результатов оценки эффективности консервативного лечения прогрессирующей и задней агрессивной РН не получено [48, 49].

Исследования последних лет показали, что в патогенезе РН весьма важная роль отводится активизации факторов ангиогенеза, в частности Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [50]. Как известно, в норме VEGF вырабатывается для стимулирования васкуло- и ангиогенеза, однако его повышенное содержание в крови младенцев с РН способствует излишней васкуляризации и развитию пролиферативных процессов в сетчатке. Применение препаратов — ингибиторов VEGF представляется перспективным в плане оптимизации консервативной терапии этого заболевания. По мнению ряда исследователей, проведение антиVEGF-терапии в определенный момент может стать наилучшим решением проблемы, что касается прежде всего задней агрессивной формы и РН I зоны. Причем следует отметить, что антиVEGF-препараты по сравнению с лазерным излучением способствуют торможению прогрессирования процесса без губительного влияния на аваскулярные зоны сетчатки [51].

Современные алгоритмы терапии РН, применяющиеся зарубежными офтальмологами, включают использование этих препаратов как в качестве монотерапии, так и в сочетании с лазерной коагуляцией сетчатки [52–55]. Многочисленные исследования рефракции у младенцев с РН доказали повышение частоты случаев миопизации в группе детей после лазерного лечения по сравнению с группой пролеченных ингибиторами факторов роста [26, 52–54, 56]. Однако на сегодняшний день нет рекомендованных норм дозировки, частоты и количества процедур антиVEGF-терапии у детей с РН, остаются нерешенными также вопросы системного влияния данных препаратов на организм детей [51]. Кроме того, ряд ученых отмечают у детей, получавших антиангиогенные препараты, появление в отдаленном периоде различных осложнений, одним из которых является экссудативная отслойка сетчатки [57].

Научные исследования по поиску медикаментозных препаратов для лечения РН продолжаются, в частности изучается введение в витреальную полость глаз животных с РН гена, кодирующего действие VEGF-терапии [26].

Оптимизация диагностики РН с использованием современного оборудования, такого как ретинальная педиатрическая камера, компьютерных программ для количественного измерения калибра сосудов сетчатки [58, 59], проведение флюоресцентной ангиографии — все это позволяет офтальмологам получить более подробную информацию об активности и локализации патологического процесса в сетчатке, что весьма ценно знать перед проведением лазерной коагуляции и для контроля эффективности лечения [60]. Проведенные исследования показали, что ранняя диагностика и своевременное лечение детей с прогрессирующей РН могут предотвратить развитие слабовидения и слепоты.

Литература

1. *Катаргина Л.А., Коголева Л.В.* Ретинопатия недоношенных. В кн.: Нероев В.В., ред. Избранные лекции по детской офтальмологии. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2009; ч. 2: 27–61.
2. *Cole C.* Making Sense of Clinical Determinants of Retinopathy of Prematurity. J. Pediatr 2010; 157(1): 5–7.
3. *Isaza G., Arora S.* Incidence and severity of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. Can. Journal of Ophthalmology. 2012; 47 (3): 296–300.
4. *Ellsbury D.L., Ursprung R.* Comprehensive oxygen management for the prevention of retinopathy of prematurity: the pediatric experience. Clin. Perinatol. 2010; 37(1): 203–15.
5. *Николаева Г.В.* Анализ факторов риска развития ретинопатии у недоношенных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Российская педиатрическая офтальмология. 2010; 3: 21–2.
6. *Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Валямов Р.Л., Файзуллина А.С.* Эффективность паттерной лазерной коагуляции сетчатки при ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2013; 3: 26–30.
7. *Парамей О.В., Захарченко А.В., Валявская М.Е.* Восьмилетний опыт криолечения активной ретинопатии недоношенных: тактика ведения больных и результаты. Вестник офтальмологии. 2005; 2: 34–8.
8. *Wheeler D., Dobson V., Chiang M., et al.* Retinopathy of prematurity in infants weighing less than 500 grams at birth enrolled in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Ophthalmology. 2011; 118 (6): 1145–51.
9. *Громакина Е.В., Фролова О.В., Басова Г.Г., Кошелева А.А.* Мониторинг ретинопатии недоношенных: учебное пособие. Кемерово: Кузбассвузиздат; 2009.
10. *Асташева И.Б., Шеверная О.А.* Анализ эффективности применения различных видов офтальмокоагуляторов в лечении ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2014; 1: 25–9.
11. *Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Белова М.В., Мамакаева И.Д.* Клинические исходы и факторы, ведущие к нарушению зрения у детей с рубцовой и регрессивной ретинопатией недоношенных. Клиническая офтальмология. 2009; 3: 3–6.

12. Multicenter trial of cryotherapy for ROP. Preliminary results cryotherapy for ROP. Cooperative group. Arch Ophthalmol. 1988; 106: 471–9.
13. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch. Ophthalmol. 1984; 102(8): 1130–4.
14. The classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch. Ophthalmol. 2005; 123(7): 991–9.
15. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicentre trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three month outcome. Arch. Ophthalmol. 1990; 108: 195–204.
16. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Cooperative Group Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Arch. Ophthalmol. 2001; 119 (8): 1110–8.
17. *Катаргина Л.А., Осипова Н.А.* Основные принципы экспериментального моделирования ретинопатии недоношенных на животных. Российская педиатрическая офтальмология. 2014; 1: 56–61.
18. *Darlow B.* Oxygen targeting and ROP: what do current trials tell us? В кн.: Материалы конференции «Ретинопатия недоношенных». Москва; 2013: 50–1.
19. The STOP-ROP Multicenter Study Group Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. Pediatrics. 2000; 105: 295–310.
20. *Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С.* Паттерная лазерная коагуляция сетчатки в лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных. Вестник офтальмологии. 2010; 6: 38–43.
21. *Kieselbach G., Ramharter A., Baldissera I.* Laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. Acta Ophthalmol. Scand. 2006; 84 (1): 21–6.
22. *Liu L., Tian T., Zheng C.* Risk factors and laser therapy for retinopathy of prematurity in neonatal intensive care unit. World J. Pediatr. 2009; 5(4): 304–7.
23. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, мониторингу и лечению активной фазы ретинопатии недоношенных. Avaible at: http://www.avo-portal.ru/doc/fkr (Accessed 28 August 2014).
24. *Ospina L., Lyons C., Matsuba C., Jan J., McCormick A.* Argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: long-term outcome. Eye (Lond). 2005; 19(11): 1213–8.
25. *Axer-Siegel R., Maharshak I., Snir M., et al.* Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes. Retina. 2008; 28(6): 839–46.
26. *Clark D., Mandal K.* Treatment of retinopathy of prematurity. Early Hum. Dev. 2008; 84(2): 95–9.
27. *Фомина Н.В., Горавская Е.Г.* Применение диодного лазера с длиной волны 532 нм у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении. В кн.: Материалы конференции «Ретинопатия недоношенных». Москва; 2013: 135–9.
28. *Бойко Э.В., Шишкин М.М., Березин Ю.Д.* Диодный лазер в офтальмологической операционной: учебное пособие. СПб.: Военно-медицинская академия; 2000.
29. *Ревта А.М., Ревта Н.В., Абросимова И.В.* Транссклеральная лазеротерапия: итоги уходящей методики. В кн.: Материалы конференции «Ретинопатия недоношенных». Москва; 2013: 114–7.
30. *Paysse E., Hussein M., Miller A.* Pulsed mode versus near-continuous mode delivery of diode laser photocoagulation for high-risk retinopathy of prematurity. J.AAPOS. 2007; 11(4): 388–92.
31. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity: study design. Contr. Clin. Trials. 2004; 25: 311–25.
32. *Good W.H.* Early treatment of retinopathy of prematurity cooperative group. Trans Am. Ophthalmol. Soc. 2004; 102: 233–48.
33. *Salgado C., Celik Y., Vanderveen D.* Anterior segment complications after diode laser photocoagulation for prethreshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 2010; 150(1): 6–9.
34. *Bourla D., Gonzales C., Valijan S.* Association of systemic risk factors with the progression of laser-treated retinopathy of prematurity to retinal detachment. Retina. 2008; 28(3): 58–64.
35. *Parvaresh M., Modarres M., Falavarjani K.* Transscleral diode laser retinal photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 2009; 13 (6): 535–8.
36. *Connolly B., McNamara A., Regillo C.* A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 2. Refractive outcome. Ophthalmology. 2002; 109: 936–41.
37. *Park P., Eagle R., Tasman W.* Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a histopathologic study. Ophthalmic Surg. Lasers. 2001; 32(1): 63–6.
38. *Autrata R., Senková K., Holousová M.* Combined treatment with laser photocoagulation and cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity. J. Ophthalmol. 2003; 18(1): 112–7.
39. *Banach M., Ferrone P., Trese M.* A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 2000; 107(2): 324–7.
40. *Gaitan J., Berrocal A., Murray T.* Anterior segment ischemia following laser therapy for threshold retinopathy of prematurity. Retina. 2008; 28(3): 55–7.
41. *Kaiser R., Trese M.* Iris atrophy, cataracts, and hypotony following peripheral ablation for threshold retinopathy of prematurity. Arch of Ophthalmol. 2001; 119: 615–7.
42. *Sawchyn A., McGregor M., Fellows R.* Pupillary block after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 2009; 13(1): 27–8.
43. *Trigler L., Weaver R., O'Neil J.* Case series of angle-closure glaucoma after laser treatment for retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 2005; 9(1): 17–21.
44. *Axer-Siegel R., Snir M., Cotlear D.* Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. Br. J. Ophthalmol. 2000; 84(12): 1383–6.
45. *Ells A., Gole G., Hildebrand L.* Posterior to the ridge laser treatment for severe stage 3 retinopathy of prematurity. Eye. 2013; 27 (4): 525–30.
46. *Steinmetz R., Brooks H.* Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity. Retina. 2002; 22(1): 48–52.
47. *Uparkar M., Sen P., Rawal A.* Laser photocoagulation (810 nm diode) for threshold retinopathy of prematurity: a prospective randomized pilot study of treatment to ridge and avascular retina versus avascular retina alone. Int. Ophthalmol. 2011; 31(1): 3–8.
48. *Николаева Г.В., Гусева М.Р., Бесланеева М.Б.* Анализ эффективности профилактики и антиоксидантной терапии у недоношенных детей. Вестник офтальмологии. 2012; 6: 57–60.
49. *Christensen R., Alder S., Richards S.* D-Penicillamine administration and the incidence of retinopathy of prematurity. Journal of Perinatology. 2007; 27: 103–11.
50. *Yenice O., Cerman E., Ashour A., et al.* Serum erythropoietin, insulin-like growth factor 1, and vascular endothelial growth factor in etiopathogenesis of retinopathy of prematurity. Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging Retina. 2013; 44(6): 549–54.
51. Возможности использования antiVEGF-терапии для ретинопатии недоношенных (РН). Мир офтальмологии. 2013. Avaible at: http://miroft.org.ua/publications/425.html (Accessed 12 Jule 2014).
52. *Harder B., Schlichtenbrede F., Baltz S.* Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Refractive Error Results. Am. Ophthalmology. 2013; 155(6): 1119–24.
53. *Lee J., Chae J., Yang S.* Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. Ophthalmol. 2010; 248(9): 1257–62.
54. *Mintz-Hittner H.* Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors. Early Hum. Dev. 2012; 88(12): 937–41.
55. *Mota A., Carneiro A., Breda J.* Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Ophthalmol. 2012; 3(1): 136–41.
56. *Hu J., Blair M., Shapiro M.* Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. Arch. Ophthalmol. 2012; 130–(8): 1000–6.
57. *Ittiara S., Blair M., Shapiro M.* Exudative retinopathy and detachment: a late reactivation of retinopathy of prematurity afte r intravitreal bevacizumab. J. AAPOS. 2013; 17(3): 323–5.

58. *Терещенко А.В., Белый Ю.А., Терещенкова М.С. и др.* Компьютерный анализ сетчатки и ретинальных сосудов при ретинопатии недоношенных. Офтальмохирургия. 2009; 5: 48–51.
59. *Kwon J., Ghodasra D., Karp K.* Retinal vessel changes after laser treatment for retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 2012; 16(4): 350–3.
60. *Lepore D., Molle F., Pagliara M.M.* Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 2011; 118(1): 168–175.

Modern approaches to the treatment of progressive retinopathy of prematurity

M.M. Bikbov, G.Kh. Zaynutdinova, A.S. Fayzullina

Ufa Eye Research Institute, Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

The review is focused on modern approaches to medical care of premature infants with progressive retinopathy. Main indications and counterindications of various treatment techniques aimed at preventing the progression of the condition are presented.

Keywords: retinopathy of prematurity, cryotherapy, laser photocoagulation of the retina, antiangiogenic medicines.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 2:106–112

References

1. *Katargina L.A., Kogoleva L.V.* Retinopathy of prematurity. In: Neroev V.V., ed. Selected lectures on pediatric ophthalmology. Moscow: GEOTAR-media; 2009; 2: 27–61 (in Russian).
2. *Cole C.* Making Sense of Clinical Determinants of Retinopathy of Prematurity. J. Pediatr 2010; 157(1): 5–7.
3. *Isaza G., Arora S.* Incidence and severity of retinopathy of prematurity in extremely premature infants. Can. Journal of Ophthalmology. 2012; 47(3): 296–300.
4. *Ellsbury D.L., Ursprung R.* Comprehensive oxygen management for the prevention of retinopathy of prematurity: the pediatric experience. Clin. Perinatol. 2010; 37(1): 203–15.
5. *Nikolaeva G.V. T*he analysis of risk factors of the development of retinopathy of prematurity in the intensive care unit and intensive therapy of newborns. Rossijskaja Pediatricheskaja Oftalmologija. 2010; 3: 21–2 (in Russian).
6. *Bikbov M.M., Zaynutdinova G.Kh., Valyamov R.L., Fayzullina A.S.* Efficiency of pattern laser coagulation of the retina in retinopathy of prematurity. Rossijskaja Detskaja Oftalmologija. 2013; 3: 26–30 (in Russian).
7. *Paramey O.V., Zakharchenko A.V., Valyavskaya M.E.* Eight years' experience of cryotreatment of an active retinopathy of prematurity: tactics of patients managing and results. Vestnik oftal'mologii. 2005; 2: 34–8 (in Russian).
8. *Wheeler D., Dobson V., Chiang M. et al.* Retinopathy of prematurity in infants weighing less than 500 grams at birth enrolled in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Ophthalmology. 2011; 118(6): 1145–51.
9. *Gromakina E.V., Frolova O.V., Basova G.G., Kosheleva A.A.* Monitoring of a retinopathy of prematurity: manual. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat; 2009 (in Russian).
10. *Astasheva I.B., Shevernaya O.A.* Analysis of the efficiency of application of different types of oftalmocoagulators in the treatment of retinopathy of prematurity. Rossijskaja Detskaja Oftalmologija. 2014; 1: 25–9 (in Russian).
11. *Katargina L.A., Kogoleva L.V., Belova M.V., Mamakaeva I.D.* Clinical outcomes and the factors conducting to violation of the vision in children with regressive retinopathy of prematurity. Clinical ophthalmology. 2009; 3: 3–6 (in Russian).
12. Multicenter trial of cryotherapy for ROP. Preliminary results cryotherapy for ROP. Cooperative group. Arch Ophthalmol. 1988; 106: 471–9.
13. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch. Ophthalmol. 1984; 102(8): 1130–4.
14. The classification of retinopathy of prematurity revisited. Arch. Ophthalmol. 2005; 123(7): 991–9.
15. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicentre trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: three month outcome. Arch. Ophthalmol. 1990; 108: 195–204.
16. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. Cooperative Group Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. Arch. Ophthalmol. 2001; 119(8): 1110–8.
17. *Katargina L.A., Osipova N.A.* The basic principles of experimental modeling of a retinopathy of prematurity on animals. Rossijskaja Pediatricheskaja Oftalmologija. 2014; 1: 56–61 (in Russian).
18. *Darlow B.* Oxygen targeting and ROP: what do current trials tell us? In: Proc. of the conference "Retinopathy of prematurity". Moscow; 2013: 50–1.
19. The STOP-ROP Multicenter Study Group Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. Pediatrics. 2000; 105: 295–310.
20. *Tereshchenko A.V., Belyy Yu.A., Volodin P.L., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S.* Pattern laser coagulation of the retina in treatment of the aggressive retinopathy of prematurity. Vestnik oftal'mologii. 2010; 6: 38–43 (in Russian).
21. *Kieselbach G., Ramharter A., Baldissera I.* Laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: structural and functional outcome. Acta Ophthalmol. Scand. 2006; 84(1): 21–6.
22. *Liu L., Tian T., Zheng C.* Risk factors and laser therapy for retinopathy of prematurity in neonatal intensive care unit. World J. Pediatr. 2009; 5(4): 304–7.
23. Federal clinical recommendations for diagnostics, monitoring and treatment of an active phase of a retinopathy of prematurity. Avaible at: http://www.avo-portal.ru/doc/fkr (Accessed 28 August 2014) (in Russian).
24. *Ospina L., Lyons C., Matsuba C., Jan J., McCormick A.* Argon laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: long-term outcome. Eye (Lond). 2005; 19(11): 1213–8.
25. *Axer-Siegel R., Maharshak I., Snir M., et al.* Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes. Retina. 2008; 28(6): 839–46.

26. *Clark D., Mandal K.* Treatment of retinopathy of prematurity. Early Hum. Dev. 2008; 84(2): 95–9.
27. *Fomina N.V., Goravskaya E.G.* Use of the diode laser with the 532 nanometers wave length in prematurity born children with extremely low body weight at the birth. In: Retinopathy of Prematurity. Moscow; 2013: 135–9 (in Russian).
28. *Boyko E.V., Shishkin M.M., Berezin Yu.D.* The diode laser in the ophthalmologic operational: manual. St. Petersburg: "Army medical college". Sankt-Peterburg; 2000 (in Russian).
29. *Revta A.M., Revta N.V., Abrosimova I.V.* Transscleral laser therapy: results of a leaving technique. In: Proc. of the conference «Retinopathy of Prematurity». Moscow; 2013: 114–7 (in Russian).
30. *Paysse E., Hussein M., Miller A.* Pulsed mode versus near-continuous mode delivery of diode laser photocoagulation for high-risk retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 2007; 11(4): 388–92.
31. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of Early Treatment for Retinopathy of Prematurity: study design. Contr. Clin. Trials. 2004; 25: 311–25.
32. *Good W.H.* Early treatment of retinopathy of prematurity cooperative group. Trans Am. Ophthalmol. Soc. 2004; 102: 233–48.
33. *Salgado C., Celik Y., Vanderveen D.* Anterior segment complications after diode laser photocoagulation for prethreshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 2010; 150(1): 6–9.
34. *Bourla D., Gonzales C., Valijan S.* Association of systemic risk factors with the progression of laser-treated retinopathy of prematurity to retinal detachment. Retina. 2008; 28(3): 58–64.
35. *Parvaresh M., Modarres M., Falavarjani K.* Transscleral diode laser retinal photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 2009; 13(6): 535–8.
36. *Connolly B., McNamara A., Regillo C.* A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years. Part 2. Refractive outcome. Ophthalmology. 2002; 109: 936–41.
37. *Park P., Eagle R., Tasman W.* Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity: a histopathologic study. Ophthalmic Surg. Lasers. 2001; 32(1): 63–6.
38. *Autrata R., Senková K., Holousová M.* Combined treatment with laser photocoagulation and cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity. J. Ophthalmol. 2003; 18(1): 112–7.
39. *Banach M., Ferrone P., Trese M.* A comparison of dense versus less dense diode laser photocoagulation patterns for threshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 2000; 107(2): 324–7.
40. *Gaitan J., Berrocal A., Murray T.* Anterior segment ischemia following laser therapy for threshold retinopathy of prematurity. Retina. 2008; 28(3): 55–7.
41. *Kaiser R., Trese M.* Iris atrophy, cataracts, and hypotony following peripheral ablation for threshold retinopathy of prematurity. Arch of Ophthalmol. 2001; 119: 615–7.
42. *Sawchyn A., McGregor M., Fellows R.* Pupillary block after laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 2009; 13(1): 27–8.
43. *Trigler L., Weaver R., O'Neil J.* Case series of angle-closure glaucoma after laser treatment for retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 2005; 9(1): 17–21.
44. *Axer-Siegel R., Snir M., Cotlear D.* Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity. Br. J. Ophthalmol. 2000; 84(12): 1383–6.
45. *Ells A., Gole G., Hildebrand L.* Posterior to the ridge laser treatment for severe stage 3 retinopathy of prematurity. Eye. 2013; 27(4): 525–30.
46. *Steinmetz R., Brooks H.* Diode laser photocoagulation to the ridge and avascular retina in threshold retinopathy of prematurity. Retina. 2002; 22(1): 48–52.
47. *Uparkar M., Sen P., Rawal A.* Laser photocoagulation (810 nm diode) for threshold retinopathy of prematurity: a prospective randomized pilot study of treatment to ridge and avascular retina versus avascular retina alone. Int. Ophthalmol. 2011; 31(1): 3–8.
48. *Nikolaeva G.V., Guseva M.R., Beslaneeva M.B.* Analysis of the efficiency of prevention and antioxidant therapy of prematurity born children. Vestnik oftal'mologii. 2012; 6: 57–60 (in Russian).
49. *Christensen R., Alder S., Richards S.* D-Penicillamine administration and the incidence of retinopathy of prematurity. Journal of Perinatology. 2007; 27: 103–11.
50. *Yenice O., Cerman E., Ashour A., et al.* Serum erythropoietin, insulin-like growth factor 1, and vascular endothelial growth factor in etiopathogenesis of retinopathy of prematurity. Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging Retina. 2013; 44(6): 549–54.
51. Possibilities of the use of anti-VEGF therapy for the retinopathy of prematurity (ROP). Ophthalmology world. 2013. Avaible at: http://miroft.org.ua/publications/425.html (Accessed 12 Jule 2014) (in Russian).
52. *Harder B., Schlichtenbrede F., Baltz S.* Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: Refractive Error Results. Am. Ophthalmology. 2013; 155(6): 1119–24.
53. *Lee J., Chae J., Yang S.* Effects of intravitreal bevacizumab and laser in retinopathy of prematurity therapy on the development of peripheral retinal vessels. Ophthalmol. 2010; 248(9): 1257–62.
54. *Mintz-Hittner H.* Treatment of retinopathy of prematurity with vascular endothelial growth factor inhibitors. Early Hum. Dev. 2012; 88(12): 937–41.
55. *Mota A., Carneiro A., Breda J.* Combination of intravitreal ranibizumab and laser photocoagulation for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Ophthalmol. 2012; 3(1): 136–41.
56. *Hu J., Blair M., Shapiro M.* Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. Arch. Ophthalmol. 2012; 130–(8): 1000–6.
57. *Ittiara S., Blair M., Shapiro M.* Exudative retinopathy and detachment: a late reactivation of retinopathy of prematurity afte r intravitreal bevacizumab. J. AAPOS. 2013; 17(3): 323–5.
58. *Tereshchenko A.V., Belyy Yu.A., Tereshchenkova M.S., et al.* The computer analysis of the retina and retinal vessels in retinopathy of prematurity. Oftalmokhirurgija. 2009; 5: 48–51 (in Russian).
59. *Kwon J., Ghodasra D., Karp K.* Retinal vessel changes after laser treatment for retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 2012; 16(4): 350–3.
60. *Lepore D., Molle F., Pagliara M.M.* Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity. Ophthalmology. 2011; 118(1): 168–175.

Адрес для корреспонденции: 450008 Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Пушкина, 90.
ГБУ Уф НИИ ГБ АН РБ
a.faizullina@mail.ru